Cheng Suh Chiou

**Associação entre aterosclerose subclínica
e função renal na população do ELSA-Brasil**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutora em Ciências

Programa de Ciências Médicas
Área de concentração: Educação e Saúde
Orientador: Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Chiou, Cheng Suh

Estudo da associação entre aterosclerose subclínica e função renal na população do ELSA-Brasil. / Cheng Suh Chiou — São Paulo, 2017.

Tese (doutorado) — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Educação e Saúde.

Orientador: Paulo Andrade Lotufo.

Descritores: 1. Doença da artéria coronariana 2. Taxa de filtração glomerular
3. Insuficiência renal crônica 4. Epidemiologia

USP/FM/DBD-215/17

DEDICATÓRIAS

Aos meus pais, Chong Zum e Miin Feen, pela educação, apoio e incentivo durante todos os anos de minha vida.

Aos meus sogros, Yu Ming e Chu Yin, que mesmo à distância, sempre me apoiaram nessa caminhada.

Ao Ho Chi, meu marido e grande incentivador, que esteve ao meu lado em todas as etapas da minha vida e, em especial, neste doutorado. Te amo muito e obrigada por tudo.

Aos meus filhos, Henrique e Mariana, amores da minha vida, obrigada pelo apoio incondicional de vocês.

Aos meus irmãos, Suen, Huei e Chiang, pelo carinho e palavras de incentivo.

A minha madrinha de coração, Nice (*in memoriam*), que sempre me estimulou a crescer profissionalmente. Saudade eterna.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo, pelo acolhimento, incentivo, entusiasmo e conhecimento transmitido. Agradeço pela oportunidade de participar das reuniões e do projeto ELSA-Brasil.

À minha coorientadora Profa. Dra. Rosa Maria Affonso Moyses, agradeço muito pelo ensinamento e apoio incondicional. Agradeço muito pela paciência e amizade.

À Profa. Dra. Isabela M. Benseñor, Profa. Dra. Alessandra Goulart, Prof. Dr. Itamar S. Santos, por todo apoio acadêmico durante esse período. Aprendi muito com vocês.

A minha querida amiga, Profa. Dra. Monica Poli, pela inestimável ajuda na etapa final do meu doutorado, foi um anjo que apareceu na minha vida, minha eterna gratidão!

Ao Prof. Dr. Thiago Monaco, pelo apoio e ajuda na leitura da minha tese.

Agradeço aos colegas professores da Uninove, professores Paulo Massabki e Edson Faria pela amizade e palavras de conforto.

Meu agradecimento especial aos colegas do Hospital Ipiranga, pelo apoio e incentivo nesse período de doutorado.

EPÍGRAFE

Não sei se a vida é curta ou longa para nós, mas sei que nada do que vivemos tem sentido, se não tocarmos o coração das pessoas. Muitas vezes basta ser: colo que acolhe, braço que envolve, palavra que conforta, silêncio que respeita, alegria que contagia, lágrima que corre, olhar que acaricia, desejo que sacia, amor que promove. E isso não é coisa de outro mundo, é o que dá sentido à vida. É o que faz com que ela não seja nem curta, nem longa demais, mas que seja intensa, verdadeira, pura enquanto durar. “Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina.”

Cora Coralina

SUMÁRIO

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	11
LISTA DE QUADROS, FIGURAS E TABELAS	15
RESUMO	17
ABSTRACT	19
1. INTRODUÇÃO	21
1.1 A doença renal crônica: definição e diagnóstico	21
1.2 DRC: classificação baseada no prognóstico	22
1.3 DRC: impacto	25
1.4 DRC e riscos cardiovasculares	28
1.4.1 Marcadores subclínicos de DCV	29
1.4.2 Tomografia computadorizada cardíaca e escore de CAC	31
1.4.3 Escore de CAC em população geral	33
1.4.4 Escore de CAC em populações renais	34
2. JUSTIFICATIVA	37
3. OBJETIVO	39
3.1 Geral	39
3.2 Objetivos específicos	39
4. MÉTODOS	41
4.1 População do estudo	41
4.2 Critérios de inclusão	42
4.3 Critérios de exclusão	42
4.4 Considerações éticas	43

4.5	Coletas de dados clínicos	44
4.5.1	Avaliação sociodemográfica e estilo de vida	44
4.5.2	Parâmetros clínicos	45
4.6	Avaliação laboratorial da função renal	46
4.7	Medida de escore da CAC	48
4.8	Outros exames laboratoriais	49
4.9	Análises estatísticas	53
5.	RESULTADOS	53
5.1	Análise descritiva da população do estudo	53
5.2	Relação da CAC entre os dois marcadores da função renal: TFGe e RAC	57
5.3	Modelo de regressão logística univariada	60
5.4	Modelo de regressão logística multivariada	62
6.	DISCUSSÃO	65
6.1	Limitações	71
6.2	Conclusões	72
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
8.	ANEXO	89

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ANOVA	análise de variância
APAC	Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade
CAC	calcificação arterial coronariana
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHS	Cardiovascular Health Study
CI	Centro de Investigação
CKD	<i>Chronic Kidney Disease</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CKD-PC	<i>Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium</i>
CRIC	<i>Chronic Renal Insufficiency Cohort</i>
CV	calcificação vascular
CVML	célula vascular da muscular lisa
DAC	doença arterial coronariana
DCV	doença cardiovascular
DM	diabetes mellitus
DP	desvio padrão
DRC	doença renal crônica
DRC-DMO	doença mineral óssea da doença renal crônica
DRCT	doença renal crônica terminal
EBTC	tomografia computadorizada por feixe de elétrons
ECG	eletrocardiograma
ELSA-Brasil	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
EO	estresse oxidativo

Et al.	e outros
EUA	Estados Unidos da América
FGF23	fator de crescimento de fibroblastos 23
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
HAS	hipertensão arterial sistêmica
Hb A1c	hemoglobina glicada
HDL	<i>high density lipoprotein</i>
IAM	infarto agudo do miocárdio
IC 95%	intervalo de confiança de 95%
IMC	índice de massa corporal
IQR	intervalo interquartil
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
mA	miliampères
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MESA	<i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i>
mg/dL	miligrama por decilitro
mg/g	miligrama por grama
mg/l	miligrama por litro
mm	milímetro
ms	milissegundos
NKDEP	<i>National Kidney Disease Education Program</i>
OR	odds ratio
PAD	pressão arterial diastólica

PAS	pressão arterial sistólica
PCR-US	proteína C reativa ultrasensível
pmp	por milhão de população
PTH	hormônio paratireoide
RAC	razão albumina/creatinina urinária
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TCMD	tomografia computadorizada multidetectores
TFG	taxa de filtração glomerular
TFGe	taxa de filtração glomerular estimada
TRS	terapia renal substitutiva
UFBA	Universidade Federal da Bahia
Ufes	Universidade Federal do Espírito Santo
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UH	unidades Hounsfield
USP	Universidade de São Paulo
USRDS	<i>United States Renal Data System</i>
χ^2	teste qui-quadrado de Pearson

LISTA DE QUADROS, FIGURAS E TABELAS

Figura 1	Resumo dos riscos relativos da meta-análise para mortalidade cardiovascular de diferentes níveis de TFGe e albuminúria, expressos como variáveis contínua e categórica, respectivamente	23
Figura 2	Taxa de incidência de DRCT em países selecionados (2000-2012)	26
Figura 3	Incidência estimada de pacientes em diálise no Brasil por região (2011-2014)	28
Figura 4	Ilustrações do escore de CAC	33
Figura 5	Fluxograma de critério de seleção do estudo	43
Figura 6	Frequência de CAC > 0 em diferentes categorias de TFGe	58
Figura 7	Frequência de CAC > 0 em diferentes categorias de RAC	58
Tabela 1	Características clínicas estratificadas de acordo com TFGe	54
Tabela 2	Características clínicas estratificadas de acordo com as categorias de RAC	55
Tabela 3	Comparação de parâmetros clínicos entre os participantes com e sem calcificação coronariana	56
Tabela 4	Associação entre TFGe e CAC em quatro categorias	59
Tabela 5	Associação entre RAC e CAC em quatro categorias	60
Tabela 6	Análise de regressão logística univariada com escore de CAC > 0 como variável dependente	61
Tabela 7	Análise de regressão logística multivariada com escore de CAC > 0 como variável dependente	63

Tabela 8	Análise de modelos multivariados para avaliar associação entre subgrupo de DRC (TFGe e RAC) e $CAC > 0$	64
----------	--	----

RESUMO

Chiou CS. Estudo da associação entre aterosclerose subclínica e função renal na população do ELSA-Brasil [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública mundial. Além de ser reconhecida como um ônus econômico significativo para a sociedade, está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade. Assim, para as políticas de saúde pública, é de suma importância a detecção precoce dos seus fatores de risco relacionados aos desfechos desfavoráveis. As doenças cardiovasculares (DCV) já são reconhecidas por sua influência no desfecho da doença renal, mas a relação da calcificação coronariana (CAC) e DRC na fase inicial ainda é controversa. Nosso objetivo é avaliar se há uma associação independente entre a função renal e a CAC em um estudo transversal de coorte brasileira.

Métodos: Os participantes do estudo ELSA-Brasil (N=4189) que realizaram exame de CAC foram categorizados em três grupos de taxa de filtração glomerular estimada (TFGe): G1, no estágio 1 (40,2% de participação), G2, no estágio 2 (55,7%), e G3, do estágio 3 ao 5 (4,1%). Também foram classificados em três níveis, de acordo com a razão albumina/creatinina urinária (RAC): A1, com RAC < 30 mg/g (95,6% de participação), A2, com RAC 30-300 mg/g (4%), e A3, com RAC > 300 mg/g (0,4%). A análise da associação entre CAC e os dois marcadores da DRC (TFGe e RAC) foi realizada por meio do método de regressão logística. Resultados: A regressão logística univariada demonstrou que a redução da TFGe apresentou forte relação com a presença de CAC. O risco relativo de CAC em comparação ao G1 foi de 1,94 (IC 95%, 1,67-2,24) para G2 e de 4,51 (IC 95%, 3,29-6,19) para G3. Entretanto, após o ajuste de idade e de outros fatores

de riscos cardiovasculares, essa correlação foi atenuada completamente. Em relação à RAC, o grupo RAC > 300 mg/g apresentou associação positiva e a chance de CAC aumentou para 320%, comparada aos indivíduos sem albuminúria. Conclusão: O presente estudo demonstrou que o risco de calcificação coronariana aumenta precocemente na fase inicial da DRC. As maiores chances de calcificação foram detectadas em participantes com albuminúria > 300 mg/g, independentemente dos fatores de riscos tradicionais e idade. O exame de albuminúria pode refletir presença de calcificação coronariana em indivíduos assintomáticos.

Descritores: doença da artéria coronariana; taxa de filtração glomerular; insuficiência renal crônica; epidemiologia.

ABSTRACT

Chiou CS. Association between subclinical atherosclerosis and renal function in the ELSA-Brasil population [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Background

Chronic kidney disease (CKD) is a worldwide public health problem. As well as being recognized as posing a significant economic burden to society, it is also associated with high morbidity and mortality rates. Thus, early detection of its risk factors associated with unfavorable outcomes is of paramount importance for public health policy. The influence of cardiovascular diseases (CVD) on the outcome of renal disease has been recognized, but the relationship of coronary calcification (CAC) and CKD in the initial phase remains controversial. Our objective is to evaluate whether there is an independent association between renal function and coronary calcification in a cross-sectional Brazilian cohort.

Methods: Participants in the ELSA-Brazil Study (N = 4189) who underwent CAC testing were categorized into three groups of estimated glomerular filtration rate (GFR): G1, stage 1 (40.2% of participants), G2, stage 2 (55.7 %) and G3, stages 3 to 5 (4.1%). They were also classified into three levels according to the urinary albumin / creatinine ratio (ACR): A1 ACR < 30 mg/g (95.6% of participants), A2, ACR 30-300 mg/g (4%) and A3, ACR > 300 mg/g (0.4%). Analysis of the association between CAC and the two markers of CKD (GFR and ACR) was performed using the logistic regression method. Results: Univariate logistic regression showed that reduction of eGFR was strongly associated with the presence of CAC. The relative risk of CAC compared to G1 was 1.94 (95% CI, 1.67-2.24) for G2 and 4.51 (95% CI, 3.29-6.19) for G3. However, after adjusting for age

and other cardiovascular risk factors, this association was completely attenuated. As for the ACR, the group with ACR > 300 mg/g showed a positive association and the chance of CAC increased to 320%, compared to those without albuminuria. Conclusion: This study demonstrated that the risk of coronary calcification increases early in the initial phase of CKD. A higher chance of calcification was detected in participants with albuminuria > 300 mg/g, irrespective of traditional risk factors or age. Testing for albuminuria could reflect the presence of coronary calcification in asymptomatic individuals.

Descriptors: coronary artery disease; glomerular filtration rate; renal insufficiency chronic; epidemiology.

1. INTRODUÇÃO

1.1 A DOENÇA RENAL CRÔNICA: DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO

A doença renal crônica (DRC) é reconhecida como uma condição clínica causada por várias patologias e que evolui para perda progressiva e lenta das funções glomerular, tubular e endócrina dos rins. Dentre as causas, destacam-se as nefropatias hipertensiva (35%) e diabética (29%). Ambas são responsáveis por mais de 50% das causas de terapia renal substitutiva (TRS) no Brasil (1).

A diretriz internacional *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (2) recomenda utilizar a fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), que estima a taxa de filtração glomerular (TFGe) a partir da creatina sérica para o diagnóstico de DRC.

Considera-se que a DRC está presente quando a TFGe é menor que 60 ml/min/1,73 m² ou na presença de pelo menos um marcador de lesão, a saber:

- Anormalidade no sedimento urinário;
- Razão albumina/creatinina urinária (RAC) > 30 mg/g;
- Alterações de eletrólitos devido a disfunção tubular;
- Alteração histológica renal;
- Alteração da estrutura renal detectada por imagem ou história prévia de transplante renal.

Segundo a última atualização, as diretrizes internacionais acrescentaram que, para o diagnóstico da DRC, essas anormalidades devem ter implicação para a saúde (2).

1.2 DRC: CLASSIFICAÇÃO BASEADA NO PROGNÓSTICO

Meta-análises desenvolvidas pelo *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium* (CKD-PC) avaliaram a probabilidade de progressão da doença renal, a necessidade de TRS, a mortalidade por todas as causas e a mortalidade cardiovascular relacionados com o grau da redução da TFGe e a intensidade de albuminúria. Foram analisadas 45 coortes, compreendendo três tipos (população geral, população de alto risco e pacientes renais crônicos) com um total de 1.555.332 participantes. O CKD-PC publicou resultados de quatro estudos que quantificaram o impacto do risco da mortalidade e de desfechos clínicos adversos (3-6). As suas principais conclusões foram:

- De uma forma independente, a redução de TFGe < 60 ml/min/1,73 m² e RAC ≥ 30 mg/g foram associadas a maior risco de mortalidade de todas as causas, de mortalidade cardiovascular e de desfechos clínicos adversos – a redução de TFGe concomitantemente com a albuminúria elevada exerceu efeito aditivo de risco;
- Observou-se um aumento linear contínuo de risco para as categorias de albuminúria, independentemente do TFGe e, aparentemente, sem um valor limiar;
- Os estudos confirmaram os valores diagnósticos da TFGe e da albuminúria, utilizados atualmente para definição da doença renal (7).

FIGURA 1

Resumo dos riscos relativos da meta-análise para mortalidade cardiovascular de diferentes níveis de TFG e albuminúria, expressos como variáveis contínua e categórica, respectivamente

Legenda: Todos os resultados foram ajustados por idade, raça, sexo, história de DCV e fatores de riscos cardiovasculares, e comparados com as referências: TFG de 95 ml/min/1,73 m² e RAC < 30mg/g. Cada ponto representa o risco relativo agrupado da meta-análise. O círculo sólido indica significância estatística comparada com a referência ($p < 0,05$); triângulo indica não significância.

Fonte: Kidney Int 2011; 80: 17-28

Esses resultados confirmaram o valor da redução da TFG e da albuminúria como fatores preditores independentes da progressão da doença renal e da mortalidade cardiovascular. Até a classificação anterior, a albuminúria era entendida somente como marcador da lesão renal e considerada apenas nos estágios iniciais da DRC (8). Na nova versão do KDIGO, a categorização da albuminúria passa a ser indicada para todos os cinco estágios da DRC.

Assim, a nova classificação da DRC baseia-se nos seguintes critérios: causa da doença, redução da TFG e intensidade da albuminúria (2).

A mudança permitiu identificar o portador de DRC de acordo com o risco de desfechos adversos da DRC, já que a catalogação anterior não considerava o grau de albuminúria ao longo de todas as suas categorias até 2012. Estudos recentes, no entanto, promoveram importantes alterações na classificação da DRC.

As causas da DRC são classificadas em:

- Glomerular
- Túbulo-intersticial
- Vascular
- Doenças congênitas
- Císticas

A TFGe foi dividida, por sua vez, nas seguintes categorias:

- Estágio 1: $> 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- Estágio 2: $60\text{-}89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- Estágio 3A: $45\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- Estágio 3B: $30\text{-}44 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- Estágio 4: $15\text{-}29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- Estágio 5: $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

O estágio 3 da DRC foi subdividido devido a uma diferença no risco de desfecho clínico.

Finalmente, a albuminúria foi acrescentada em todos os estágios de DRC e categorizada em:

- A1 ou normal (RAC < 30 mg/g)
- A2 ou moderadamente aumentada (RAC entre 30-300 mg/g)
- A3 ou acentuada (RAC > 300 mg/g)

1.3 DRC: IMPACTO

A DRC é uma patologia com taxas elevadas de morbidade e mortalidade, e alto custo financeiro para a sociedade, tornando-se um desafio para os programas de saúde pública nas últimas décadas (9). Como agravante, houve um avanço na incidência e prevalência da DRC devido ao crescimento da população idosa, que apresenta mais alterações vasculares decorrentes de hipertensão arterial (HAS) e da diabetes mellitus (DM) (10). O Global Burden of Disease Study (GBD) demonstrou em 2013 que a redução da TFGe estava associada a 4% das mortes no mundo e que mais da metade desses óbitos ocorreram após a DCV. O estudo também revelou que a taxa de mortalidade por DRC está aumentando, principalmente na América Latina e Caribe (11). Outros estudos recentes apontam que a DRC acomete 10% a 16% das populações adultas na Austrália, Estados Unidos e nos países da Ásia e Europa (12-15).

Já a parcela de casos incidentes de DRC tem se mantido estável nos países desenvolvidos a partir da última década. É o caso dos Estados Unidos, onde, desde 2006, os números de casos novos permanecem em aproximadamente 110 mil pacientes por ano, o que resulta na taxa de incidência anual de 353 por milhão de população (pmp), como mostram os

dados da United States Renal Data System (USRDS). Entretanto, nota-se um ritmo em ascensão nos países em desenvolvimento, como México, Malásia, Filipinas, Cingapura, Argentina e Chile, conforme mostra a Figura 2 (15).

Fonte: adaptado de USRDS Annual Data Report, 2014 volume 2

No Brasil, há poucos dados exatos sobre a prevalência de DRC na fase pré-dialítica. Com base na creatinina sérica, um estudo feito em Bambuí (MG), com participantes acima de 60 anos, encontrou uma prevalência de DRC de 5,29% no sexo feminino e de 8,19% no masculino, respectivamente (16). Já em pesquisa com 24.248 indivíduos, Bastos et al. (2009) estimou a função renal por meio da fórmula de MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*). A prevalência de DRC encontrada foi de 9,6%, sendo 12,2% no sexo feminino, 5,8% no sexo masculino, 3,7% em indivíduos abaixo de 60 anos e 25,2% acima de 60 anos (17).

Os dados referentes à TRS na DRC, no período de 2011 a 2014 e obtidos através da Sociedade Brasileira de Nefrologia, mostram um aumento de quase 6% na taxa de prevalência (1). Em 2014, havia 112.004 pacientes em TRS com a taxa de prevalência e incidência anual estimada em 552 e 180 pmp, respectivamente, conforme indica a Figura 3. Aproximadamente, 85% do tratamento dialítico é financiado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e apenas 15% pelo sistema complementar (18).

Um estudo recente realizado por Moura et al. (2014) sobre os números de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) e TRS para Hemodiálise (APAC), no período de 2000 a 2012, assinala um aumento na prevalência média anual de 3,6% e uma elevação da incidência média anual de 1,8% (19).

FIGURA 3

Incidência estimada de pacientes em diálise no Brasil por região (2011-2014)

Fonte: J Bras Nefrol. 2016 Mar;38(1):54-61

1.4 DRC E RISCOS CARDIOVASCULARES

O impacto da DRC vai muito além da necessidade de TRS. Diversos estudos epidemiológicos já documentaram que ela constitui um fator de risco independente para mortalidade e eventos cardiovasculares (20, 21) — esses pacientes apresentam uma chance muito elevada de morbidade e mortalidade cardiovascular (22). O risco aumenta com a deterioração da função renal. Indivíduos dialíticos com idade entre 35 e 44 anos revelam probabilidade de morte cardiovascular quase 100 vezes superior ao da população geral (23).

Os pacientes com DRC são mais suscetíveis às DCV por apresentarem maior frequência de fatores de risco tradicionais para aterosclerose, como idade avançada, HAS, DM e

dislipidemia (24). Além disso, o avanço da doença renal faz surgir outros elementos não tradicionais: anemia (25), estresse oxidativo (EO) (26), inflamação (27), sobrecarga de volume (28), doença mineral óssea (DRC-DMO)(29) e disfunção endotelial (30). Alguns, como inflamação, doença mineral óssea e disfunção endotelial contribuem para a calcificação vascular (CV). Avaliar a sua presença nas fases iniciais da DRC é o objetivo deste estudo.

As alterações vasculares são proporcionalmente mais graves e acentuadas em pacientes dialíticos, levando a um maior risco cardiovascular. Haja vista, as DCV respondem por mais de 50% das mortes desses pacientes. Mesmo após a estratificação por sexo, raça e presença de DM, a mortalidade é 10 a 30 vezes maior do que na população em geral (31).

Em estudo de coorte com 27.998 indivíduos com DRC nos estágios 2, 3 e 4, e seguidos por cinco anos, Keith et al. (2004) observou que a taxa de TRS e de mortalidade foram, respectivamente, de 1,1% e 1,3% (estágio 1), 19,9% e 19,5% (estágio 2), e 24,3% e 45,7% (estágio 3). A conclusão foi de que o óbito era muito mais comum do que o risco de diálise em todas as fases da doença renal (32). O entendimento do risco cardiovascular ligado à DRC indicará ações preventivas para redução da morbimortalidade cardiovascular.

1.4.1 Marcadores subclínicos de DCV

A DCV aterosclerótica abrange a doença arterial coronariana (DAC), a doença cerebrovascular, a doença arterial periférica e, por fim, os grandes vasos. De acordo com dados de instituições norte-americanas, 25% das mortes cardiovasculares na população dialítica decorrem de infarto agudo do miocárdio (IAM) e cerca de 40% são causadas por morte súbita/arritmia (15).

As últimas décadas veem surgir marcadores subclínicos de DCV, cuja finalidade é melhorar a estimativa de risco cardiovascular dos indivíduos e diagnosticar a DCV na fase assintomática. Eles se baseiam na medida de carga de aterosclerose e na rigidez arterial: escore de CAC, índice de espessura média intimal e velocidade de onda de pulso (33). O escore de CAC tem se mostrado superior a outros marcadores subclínicos para a predição de DAC tanto na população geral (34) como na parcela com DRC (35). É uma forma de CV extra óssea comumente encontrada em todos os estágios da DRC. Sua prevalência e gravidade aumentam progressivamente com a redução da TFG (36).

Nos portadores de DRC, a fisiopatologia da CAC é complexa e multifatorial, podendo ocorrer na camada íntima e/ou na camada média (37). Esses pacientes apresentam riscos aumentados para ambos os processos, dado que a redução da TFG acarreta uma série de alterações: inflamação sistêmica causada pela produção e liberação de citocinas inflamatórias (38), maior EO (P. Brunet (39)) e alterações dos distúrbios minerais ósseos decorrentes de uma interação complexa entre fósforo, cálcio, fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23), calcitriol e níveis elevados de paratormônio (PTH) (40).

A calcificação da camada íntima arterial relaciona-se com o processo avançado de aterosclerose, geralmente focal e associada à inflamação e ao desenvolvimento de placas e lesões oclusivas que são vistos na aorta, nas artérias coronárias e em outros grandes vasos (41).

O mecanismo de calcificação da camada média das artérias envolve apoptose celular, transformação fenotípica de célula vascular da muscular lisa (CVML) em condrócitos ou osteoblastos e depósitos de minerais ao redor das fibras elásticas, resultando em enrijecimento arterial (42). Além do processo celular, há também evidências do

envolvimento de mecanismos moleculares (43). A calcificação vascular medial leva ao espessamento e à perda da elasticidade das paredes musculares da artéria, o que pode provocar hipertensão sistólica, hipertrofia ventricular esquerda e redução da perfusão miocárdica, aumentando o risco de morte cardiovascular (44).

Estudos de autópsia revelam que o padrão histológico de pessoas que morreram devido à doença renal muda de acordo com o nível de insuficiência renal. Os pacientes com TFGe abaixo de 30 ml/min/1,73 m² apresentam maior quantidade de calcificação intimal e maior frequência de calcificação medial quando comparados com indivíduos com TFGe acima de 60 ml/min/1,73 m² (45).

Há uma relação bem estabelecida entre DRC terminal e CAC. Nessa fase, a calcificação é comum e grave, com associação direta à cardiopatia isquêmica (46). A calcificação vascular tem sido apontada como um possível mecanismo para explicar o aumento da mortalidade cardiovascular em pacientes em DRC terminal (47). Entretanto, há poucos estudos disponíveis sobre a relação da CAC na fase inicial da DRC.

1.4.2 Tomografia computadorizada cardíaca e escore de CAC

O diagnóstico precoce de CV na fase assintomática é de extrema importância por permitir a estratificação do risco cardiovascular. A utilização de tomografia computadorizada na cardiologia, sem uso de contraste, mostrou-se ser uma técnica altamente sensível e de elevada acurácia para detectar calcificação arterial (48), sendo um preditor independente de futuro evento cardiovascular (49). Entretanto, o exame não diferencia as calcificações da camada íntima das da camada medial da artéria.

As tomografias computadorizadas por feixe de elétrons (EBTCs) e de multidetectores (TCMD) foram adotadas em 1987 e 1999, respectivamente, como ferramentas clínicas para avaliar a gravidade da DCV e sua progressão (50). A EBTC foi o grande marco para a obtenção de imagem do coração, tendo sua principal aplicação na detecção de calcificação coronária (51). Com a tecnologia, atingiu-se uma resolução temporal entre 50 e 100 milissegundos (ms) (52). Entretanto, a limitada resolução espacial de suas imagens, em especial no eixo longitudinal, bem como o alto custo do equipamento, impediram o uso rotineiro do equipamento no mercado (53). Com o constante avanço da tecnologia, foi introduzida a TCMD, possibilitando a aquisição simultânea de 4, 8, 16 e 64 cortes (54). Associado à alta velocidade de rotação, isso levou à melhora na resolução espacial da imagem e à redução temporal para a realização do exame. Uma vez sincronizada a aquisição das imagens com o sinal de eletrocardiograma (ECG), foi possível reconstruir as imagens para cada fase do ciclo cardíaco. Atualmente, o método TCMD vem sendo mais indicado, obtendo boa concordância de medida de calcificação com EBTC (55).

A intensidade da CAC é geralmente relatada nos estudos usando um escore de cálcio desenvolvido por Agatston et al. (1990) (56). A técnica baseia-se no grau de atenuação dos raios X e na área dos depósitos de cálcio na parede arterial. Definida como uma lesão hiperatenuante, acima do limiar de densidade tomográfica de 130 HU em uma área de 1 mm², a calcificação coronariana tem seu grau classificado em quatro níveis (1->130-199, 2->200-299, 3->300-399 e 4≥400). A pontuação para cada região foi calculada multiplicando o nível da densidade pela área detectada. Sua soma determina a pontuação total do cálculo de cálcio coronário (Figura 4). O escore de Agatston é o mais usado na maioria dos estudos (57).

FIGURA 4

Ilustrações do escore de CAC

Legenda: Imagens ilustrativas do escore de cálcio coronariano de três pacientes com graus crescentes de calcificação no território da artéria descendente anterior. A. Ausência de calcificação; B. Calcificação leve; C. Calcificação acentuada. Fonte: Arq Bras Cardiol 2012;98(6):559-568(58)

1.4.3 Escore de CAC em população geral

A presença e a gravidade de calcificação quantificada pelo escore de CAC estão relacionadas com a carga total de placas de ateroscleróticas do indivíduo para a população geral (59). Diversas pesquisas demonstram a correlação entre escore de CAC e eventos coronários em pacientes sem cardiopatia prévia. No estudo observacional publicado por Shaw et al., com 10,377 indivíduos assintomáticos com seguimento médio de $5 \pm 3,5$ anos, a medida de CAC apresenta valor preditivo para mortalidade geral, independente de fatores de risco tradicionais em ambos os sexos. Além disso, o risco aumenta proporcionalmente à extensão e à gravidade da calcificação (60). Estudos prospectivos comprovam a importância do valor da CAC para a predição de mortalidade e eventos cardiovasculares de forma independente e aditiva aos fatores de risco tradicionais (61, 62). Atualmente, portanto, o escore de CAC é indicado como ferramenta para aprimorar

a estratificação de risco cardiovascular de acordo com diretriz internacional, especialmente em indivíduos assintomáticos, de risco intermediário pelos critérios de Framingham (risco em 10 anos de 10-20%). É recomendada a reclassificação adequada desses indivíduos, por permitir o tratamento mais intensivo de seus fatores de risco (33).

1.4.4 Escore de CAC em populações renais

O primeiro estudo de impacto de escore de CAC em DRC dialítica foi realizado por Braun et al. (63). Por meio do método EBTC, ficou demonstrada a maior prevalência e severidade em relação ao resto da população, com duas a cinco vezes maior risco. Em revisão de série composta por dez estudos de pacientes em diálise, observou-se que, dependendo da idade, 54% a 100% (média 83%) deles possuem algum grau de CAC, com escores marcadamente acima da população geral (64).

Em relação ao impacto do elevado escore de CAC na sobrevida de paciente dialítico, Matsuoka et al. (2004) estudou 104 pacientes com tempo médio de 48,7 meses de tratamento, em seguimento de 43,8 meses. O resultado final mostrou um índice de sobrevida acumulativa em cinco anos, de 84,2% para os que apresentaram CAC baixa (< 200) e 67,9% para CAC alta (≥ 200). Sugere, portanto, que o escore de CAC pode ser um preditor independente da mortalidade em paciente dialítico (65). Para aqueles que iniciam tratamento de hemodiálise, Block et al. (2007) concluiu, após seguimento de 44 meses, que o valor de escore da CAC basal foi um preditor significativo de mortalidade geral após ajuste por idade, raça, gênero e DM (66). A maior incidência e progressão de CAC foram evidenciados nos indivíduos com TFG < 60 ml/min/1,73 m², no seguimento pelo

Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), que revelou uma taxa de progressão estimada de 16,8% ao ano (67).

Por outro lado, os dados sobre escore de CAC em DRC com disfunção renal leve são mais escassos na literatura mundial e os estudos transversais apresentaram resultados conflitantes. Para avaliar a associação do escore de CAC com a função renal, a maioria dos estudos utilizou a TFG e apenas alguns analisaram a relação da CAC com a albuminúria. Entre os estudos de CAC na fase inicial da DRC, o *Framingham Offspring Study* mostrou que nem a redução da TFG, nem a presença de albuminúria estavam independentemente associadas a uma maior calcificação coronariana (68). Ao passo que no estudo da amostra do MESA, Kramer et al. (2005) verificou, em uma população sem doença cardiovascular prévia, que a média geométrica de CAC foi significativamente maior em participantes com albuminúria moderada — RAC > 17 mg/g para homens e > 25 mg/g para mulheres, respectivamente (69).

Na outra publicação do MESA, em estudo transversal, Ix et al. (2008) notou, inicialmente no modelo não ajustado, uma forte ligação entre CAC > 0 e TFGe < 60 ml/min/1,73 m². Entretanto, após ajuste de idade, sexo, raça, HAS e interleucina 6, a relação desapareceu completamente (70). Já no estudo da *Chronic Renal Insufficiency Cohort* (CRIC), em amostra composta de DRC, houve uma associação positiva e gradual entre a redução da TFG e a gravidade da calcificação (71).

Assim, há um consenso de que indivíduos com DRC mais avançada apresentam um risco maior de CV. Porém, é controverso que a disfunção renal em estágio inicial tenha uma vinculação independente com a calcificação coronariana. Os estudos a respeito publicados na literatura são inconclusivos e a população brasileira ainda não foi estudada.

2. JUSTIFICATIVA

Diversos estudos na literatura já demonstraram que a calcificação arterial coronariana (CAC) está ligada ao aumento de mortalidade em portadores de doença renal crônica (DRC), mas há poucos estudos de CAC na fase incipiente da doença renal.

Propusemos analisar o escore de CAC em uma população brasileira assintomática, sem doença cardiovascular (DCV), para avaliar se existe associação independente de CAC com os dois marcadores de função renal.

3. OBJETIVO

3.1 GERAL

- Determinar as características sociodemográficas e clínicas de acordo com as categorias de taxa de filtração glomerular (TFGe) e de albuminúria, por meio dos dados obtidos na linha de base do ELSA-Brasil (Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto);
- Verificar os principais fatores de risco associados à presença de calcificação arterial coronariana (CAC).

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS

- Avaliar a frequência da CAC na fase inicial da doença renal crônica (DRC);
- Determinar a relação da CAC com os dois marcadores da função renal: TFGe e albuminúria;
- Verificar o impacto da idade nas associações entre CAC com TFGe e CAC com albuminúria.

4. MÉTODOS

4.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

O presente estudo é uma análise transversal da linha de base do ELSA-Brasil (Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto) com o objetivo de analisar o papel da calcificação arterial coronariana (CAC) em indivíduos com redução da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e albuminúria alterada, e comparando-a quando a função renal é normal. O ELSA-Brasil, por sua vez, é uma investigação de coorte realizada com 15.105 funcionários de cinco universidades e um instituto de pesquisa: Universidade Federal de Bahia (UFBA), Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Universidade de São Paulo (USP) e Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Os civis elegíveis para este estudo são servidores com idade entre 35 e 74 anos. Já os critérios de exclusão são: gravidez atual ou recente (< 4 meses antes da primeira entrevista); intencionalidade de deixar o emprego num futuro próximo; dificuldade de comunicação ou deficiência cognitiva severa; e dificuldade de locomoção por residir fora da metrópole onde se localiza o Centro de Investigação (CI) correspondente. O ELSA-Brasil tem como objetivo principal investigar a incidência e a progressão de doenças crônicas não transmissíveis: diabetes mellitus (DM) e doenças cardiovasculares (DCV). A primeira coleta de dados para base de estudo ocorreu entre 2008 e 2010, quando foram coletados exames laboratoriais e realizados exames complementares de imagem para detectar possíveis doenças crônicas já existentes (72). A convocação dos participantes do ELSA-Brasil é realizada anualmente, por contato telefônico, para verificar o estado de saúde desses

indivíduos, sendo que a cada três a quatro anos, os participantes serão reentrevistados e reexaminados.

Os seis CIs participantes aprovaram o protocolo do ELSA-Brasil, assim como todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Estão aptos a integrar o estudo todos os participantes do ELSA-Brasil do CI de São Paulo (CI-SP) que realizaram, na linha de base do estudo, exame de tomografia computadorizada multidetectores (TCMD) com medidas de CAC, assim como aqueles que tiveram exames disponíveis de creatinina sérica e RAC.

4.3 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Da amostra total de 5.061 participantes do CI de São Paulo (CI-SP), foram excluídos inicialmente 515, que não haviam realizado exame de tomografia, e 95 por não terem resultados de creatinina e albuminúria disponíveis. Posteriormente, mais 266 foram descartados porque relataram, na entrevista, DCV autorreferidas, tais como doença coronariana, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca. No final, selecionou-se para o estudo 4.189 participantes, vide Figura 6.

FIGURA 5

Fluxograma de critério de seleção do estudo

4.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A investigação obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário da USP (HU-USP) e, por tratar-se de um subestudo do ELSA-Brasil, todos os participantes já haviam concordado e assinado o TCLE para a pesquisa principal, que contém a autorização para o uso do banco de dados do ELSA-Brasil. Sendo assim, o presente estudo foi dispensado do TCLE específico pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

4.5 COLETAS DE DADOS CLÍNICOS

Os dados da linha de base do ELSA-Brasil foram coletados por pessoas treinadas em duas fases. A primeira entrevista foi realizada no local de trabalho do participante, com duração de uma hora e inclui a assinatura do TCLE. A segunda compreendeu entrevista detalhada e exames complementares realizados no respectivo CI, entre agosto de 2008 a dezembro de 2010 (73, 74). A descrição dos procedimentos padronizados do estudo está nos manuais ELSA-Brasil (73).

O presente estudo analisou os dados da entrevista referentes às características sociodemográficas, renda familiar anual, hábito de fumar, consumo alcoólico, história médica pregressa, uso de medicamentos para hipertensão arterial (HAS) e redutor de lípidos. Além dos dados clínicos de peso, altura, pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD).

4.5.1 Avaliação sociodemográfica e estilo de vida

A raça foi autodefinida como branca, parda, negra, asiática e nativa (indígena), sendo que os dois últimos não foram analisados separadamente por pertencerem a amostras muito pequenas.

As rendas familiares foram convertidas de reais para dólares americanos, distinguindo na entrevista as faixas em $\geq$ ou $<$ 20 000 dólares por ano. Em relação ao estilo de vida, os pacientes foram classificados da seguinte forma: em tabagismo, como “nunca fumou”, “ex-fumante” ou “fumante atual”; e em consumo de álcool, como “nunca bebeu”, “ex-usuário” ou “usuário atual”.

As informações sobre o uso contínuo de medicações dos participantes até 15 dias antes da entrevista foram extraídas do prontuário. A classificação das medicações segue a diretriz da Organização Mundial de Saúde (OMS) de acordo com a ação terapêutica (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*) (75).

4.5.2 Parâmetros clínicos

1. O índice de massa corporal (IMC) dos participantes foi calculado utilizando dados de peso e altura. A obesidade (sim / não) foi definida pelo $IMC \geq 30$ kg/m^2 .
2. A pressão arterial (PA) foi medida com o participante sentado, após cinco minutos de repouso, por três vezes e com intervalo de um minuto. Foram usadas na análise a média da segunda e da terceira medida. A PA foi medida com aparelho oscilométrico validado Omron HEM 705CPINT (Omron Co, Kyoto, Japan), com a temperatura de ambiente controlada (20–24°C). A HAS foi avaliada pelo uso de medicação anti-hipertensiva até 15 dias antes da entrevista ou pela medida de PAS ≥ 140 mmHg.
3. Diabetes foi definida como diagnóstico prévio de diabetes ou uso de medicação para tratar diabetes ou glicemia de jejum > 126 mg/dl ou teste de tolerância de glicose de 2 horas > 200 mg/dl ou hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$.
4. Dislipidemia foi definida como níveis de colesterol LDL > 130 mg/dl ou utilização de medicação atual para redução de colesterol.

4.6 AVALIAÇÃO LABORATORIAL DA FUNÇÃO RENAL

A creatinina sérica da linha da base foi analisada em amostra de soro pelo método cinético de Jaffé (Advia 1200 Siemens, EUA). Posteriormente, aplicou-se um fator de conversão derivado a partir da amostra de creatinina-padrão, calibrada segundo método de referência, baseado em diluição isotópica e espectrometria de massa, como recomendado pelo *National Kidney Disease Education Program* (NKDEP) (76, 77).

A RAC foi calculada a partir das amostras de urina de 12h, obtidas a partir de concentrações de albumina e creatinina na urina. O método cinético Jaffe (Advia 1200 Siemens, EUA) foi utilizado para medir a creatinina urinária e o ensaio imunoquímico (BN II Nephelometer Siemens Dade Behring, EUA) para medir a albumina urinária (78). A alteração de RAC foi considerada para valores > 30 mg/g de creatinina.

A definição e classificação da doença renal crônica (DRC) seguiram a recomendação do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) 2012 (79), enquanto a TFG_e foi calculada usando a fórmula de *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (80, 81). Este estudo adotou as três variáveis da equação CKD-EPI: creatinina sérica, idade e sexo. A raça não foi usada para estimar a TFG devido ao fato de a população brasileira apresentar expressiva miscigenação. Um trabalho publicado em 2012 demonstrou que o ajuste de raça para essa população não contribuiu para melhor desempenho da equação (82, 83).

A equação estimativa de CKD-EPI

$$\text{TFGe (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times \min(\text{Cr/k}, 1)^a \times \max(\text{Cr/k}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Idade}} \times 1,018 [\text{mulher}]$$

Onde:

TFGe: taxa de filtração glomerular estimada

Cr: creatinina sérica

K: 0,7 para mulheres e 0,9 para homens

A: - 0,329 para mulheres e - 0,411 para homens

Min: mínimo de Cr/k ou 1

Max: máximo de Cr/ k ou 1

Em relação à categorização da TFGe, classificamos a nossa amostra de estudo em três grupos:

- Grupo 1 – estágio 1: $\text{TFGe} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- Grupo 2 – estágio 2: TFGe entre 60-89 ml/min/1,73 m²
- Grupo 3 – estágio 3-5: $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Baseada nos valores da RAC, dividimos em três categorias:

- A1: $\text{RAC} < 30 \text{ mg/g}$ (normal)
- A2: RAC entre 30-300 mg/g (aumento moderado)
- A3: $\text{RAC} > 300 \text{ mg/g}$ (aumento acentuado)

4.7 MEDIDA DE ESCORE DA CAC

A avaliação da medida de escore da CAC de cada participante foi realizada pelo tomógrafo computadorizado de 64 canais de detecção (Philips Brilliance, Philips Healthcare, Best, Holanda). Os participantes foram submetidos ao exame com aquisição prospectiva acoplada ao eletrocardiograma (ECG), com um potencial de tubo de 120 kV e corrente em miliampères (mA) ajustadas para o biótipo do sujeito de pesquisa, que pode variar de 100 a 150mA.

A reconstrução das imagens ocorreu por meio de cortes axiais do coração com espessura de 2,5 mm, filtro cardíaco-padrão, velocidade de rotação do tubo de 0,8 s, campo de visão ajustado para a área cardíaca, em percentil 75 do ciclo cardíaco (diástole) e deflagrado por ECG num intervalo de 100 ms durante a pausa inspiratória. Foi considerada CAC a imagem de > 3 pixels contíguos (1 mm^2) com coeficiente de atenuação > 130 UH (unidades Hounsfield). A avaliação foi realizada por cardiologista experiente, de forma cega, usando software semiautomático (Calcium Scoring, Philips Workstation).

Chegou-se ao escore de CAC através do método de Agatston, multiplicando-se a área de calcificação em milímetros quadrados por um fator de densidade que pode ser classificado como:

- Fator 1: para lesão com pico de atenuação entre 130-199 UH;
- Fator 2: para lesão com pico de atenuação entre 200-299 UH;
- Fator 3: para lesão com pico de atenuação de 300-399 UH;
- Fator 4: quando o pico de atenuação é > 399 UH.

A pontuação total de CAC foi determinada pela somatória dos escores obtidos em todas as artérias coronárias. No presente estudo, todas as análises foram realizadas com resultado de escore de CAC classificado em 0 e > 0 . Posteriormente, com a finalidade de avaliar a associação da função renal com a gravidade de calcificação, CAC foi categorizada em: zero, 1-100, 101-400 e > 400 escores obtidos em todas as artérias coronárias.

4.8 OUTROS EXAMES LABORATORIAIS

Os exames laboratoriais foram coletados após 12 horas de jejum. A glicemia de jejum e o teste de tolerância oral à glicose foram avaliados pelo método da hexoquinase (ADVIA Química; Siemens, Deerfield, Illinois, EUA) (74); a hemoglobina, glicada através da cromatografia líquida de alta pressão (Bio-Rad Laboratories, Hercules, Califórnia, EUA) (74); o colesterol total e o HDL-colesterol, analisados pelo método enzimático colorimétrico (ADVIA 1200; Siemens, Deerfield, Illinois, EUA) (74); o LDL-colesterol, calculado por meio da fórmula de Friedewald; os níveis de triglicérides acima de > 400 mg/dl medidos através da utilização do ensaio colorimétrico enzimático (ADVIA, 1200) (74); e a proteína C reativa ultrasensível (PCR-US) foi analisada através do método imunoquímico (Nefelometria, Siemens).

4.9 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Em uma primeira fase, realizou-se a análise estatística descritiva de características sociodemográficas e clínicas dos participantes, categorizada de acordo com a TFGe e a

RAC. A mesma análise foi efetuada com os participantes que apresentaram escore de $CAC > 0$, em comparação com grupo sem calcificação.

As variáveis contínuas de distribuições normais foram expressas como média e desvio-padrão. Para a comparação entre os grupos de calcificação, utilizou-se o teste T, enquanto a análise de variância (ANOVA) foi empregada para a comparação entre os grupos de TFGe e RAC com correção do teste de Bonferrone. Já para as variáveis de distribuições assimétricas, foram calculados medianos e intervalos interquartis. Na comparação entre os grupos, aplicou-se o teste de Kruskal-Wallis.

As variáveis categóricas, por sua vez, foram relatadas como proporções e comparadas pelo teste qui-quadrado de Pearson (χ^2). E a análise da diferença de proporção entre os grupos da função renal se deu em pares, pelo método de Bonferroni.

Na segunda etapa, analisou-se as proporções de participantes calcificadas em cada grupo de TFGe e albuminúria. O teste de χ^2 , por sua vez, foi utilizado para as comparações entre os grupos com correção pelo método de Bonferrone.

Com o objetivo de detectar a associação entre $CAC > 0$ e redução da TFGe mais albuminúria elevada, foram construídos modelos de regressão logística. Inicialmente, executou-se o modelo não ajustado, usando escore de $CAC > 0$ como variável dependente, seguido de dois modelos multivariados, ajustados para covariáveis conhecidas por estarem relacionados ao escore de CAC, incluindo sexo, raça, IMC, renda familiar, estado de tabagismo, PAS, medicação anti-hipertensiva e DM. No segundo modelo, adicionou-se a idade. A magnitude das associações foi estimada pelo *odds ratio* (OR) e os intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados para cada OR.

Fixou-se o nível de significância em 0,05 e, utilizando o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20, efetivaram-se todas as análises estatísticas.

5. RESULTADOS

5.1 ANÁLISE DESCRITIVA DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

A média de idade da população de estudo é de 50,8 anos, com maioria branca, 54% de mulheres e um quarto de obesos, conforme indica a Tabela 1. A maioria dos indivíduos possui taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) normal ou discretamente reduzida, categorizada no estágio 1 e 2. Somente 4,1% estão no estágio 3 a 5. Nota-se que a redução da TFG está associada a envelhecimento, sexo masculino, menor renda familiar, obesidade e maior frequência de fatores de risco cardiovascular, como hipertensão arterial (HAS), diabetes mellitus (DM) e dislipidemia. Não fica evidenciada a associação entre deterioração da função renal com a raça ou uso de álcool.

Verifica-se o aumento progressivo da frequência de calcificação de acordo com o agravamento da função renal. Em indivíduos com $TFG > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, a frequência de calcificação foi de 19,8%. Com $TFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, esse valor aumenta para 52%, levando também ao crescimento progressivo da mediana do CAC.

A Tabela 2 mostra que 95,5% dos participantes não possuem alteração no exame de razão albumina/creatinina urinária (RAC). Observa-se que indivíduos com valor mais elevado de albuminúria possuem mais idade, peso, uma frequência maior de fatores de risco cardiovascular e TFGe menor. Não são detectadas diferenças entre os grupos de RAC referentes a sexo, raça, hábito de tabagismo e uso de álcool. Registre-se também que a frequência de calcificação e o valor mediana de CAC crescem conforme aumenta a intensidade de albuminúria.

TABELA 1

Características clínicas estratificadas de acordo com TFGe

	TFGe ≥ 90	TFGe 60-89	TFGe < 60	Total	p valor
N(%)	1683(40,2)	2333(55,7)	173(4,1)	4189(100)	
Idade, anos (±DP)	47,0(±7,1)	52,8(±8,6)*	60,6(±9,1)*‡	50,8(±8,8)	<0,001
Homens, N(%)	695(41,3) ^a	1138(48,8) ^b	90(52,0) ^b	1923(45,9)	<0,001
Raça (%)					0,15
Branca	965(58,0)	1368(59,5)	104(60,8)	2437(58,9)	
Parda	387(23,2)	487(21,1)	30(17,5)	904(21,9)	
Negra	221(12,7)	334(14,5)	28(16,4)	574(13,9)	
Outras	101(6,1)	112(4,9)	9(5,3)	222(5,3)	
Renda familiar anual (%)					<0,001
≤ 20.000 dólares (US\$)	641(38,2) ^a	1058(45,6) ^b	101(58,4) ^c	1800(43,2)	
Tabagismo (%)					<0,001
Nunca	926(55,0)	1230(52,7)	91(52,6)	2247(53,6)	
Ex fumante	450(26,7) ^a	761(32,6) ^b	62(36,8) ^b	1273(30,4)	
Fumante	307(18,3) ^a	342(14,7) ^b	20(11,6) ^b	669(16,0)	
Uso de álcool					0,47
Atual (sim) (%)	1130(67,1)	1622(69,5)	113(65,3)	2865(68,4)	
IMC ≥30 (kg/m ²)	352(20,9) ^a	606(26,0) ^b	57(32,9) ^b	1015(24,2)	<0,001
PAS (mmHg)	116,5(±15,2)	120,6(±16,3)*	127,8(±16,1)*‡	119,2(±16,1)	<0,001
TTOHAS, sim (%)	241(14,3) ^a	603(25,8) ^b	91(52,6) ^c	935(22,3)	<0,001
Diabetes, sim (%)	254(15,1)	501(21,5)*	63(36,4)*‡	818(19,5)	<0,001
LDL colesterol (mg/dL)	127,9(±33,2)	132,6(±34,7)*	132,9(±35,0)	130,7(±34,2)	<0,001
TTO lípides, sim (%)	121(7,2)	324(13,9)*	43(24,9)*‡	488(11,6)	<0,001
Glicemia (mg/dL)	107,5(±25,4)	112,6(±29,8)*	119,8(±36,4)*‡	110,9(±28,6)	<0,001
Hb A _{1c}	5,4(±0,9)	5,5(±0,9)*	5,8(±1,0)*‡	5,5(±0,9)	<0,001
PCR-US (mg/dl) Mediana (IQR)**	1,4[0,6-3,1]	1,4[0,7-3,0]	1,4[0,9-4,0]	1,4[0,7-3,0]	0,83
CAC > 0 (%)	333(19,8) ^a	760(32) ^b	90(52) ^c	1183(28,2)	<0,001
CAC Mediana (IQR)**	0(0-0)	0(0-9,7)	3(0-91)	0(0-4)	<0,001

Nota: variáveis categóricas são mostradas em números (porcentagens); variáveis contínuas como média ± desvio padrão (DP). Abreviação: TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; LDL, lipoproteína de baixa densidade; PCR-US, proteína C reativa ultra-sensível; IQ: interquartil; USD: dólar do Estados Unidos; IMC, índice de massa corporal; PAS, pressão arterial sistólica. Hb A_{1c}, hemoglobina glicada; TTOHAS, tratamento anti-hipertensiva; TTO lípides, uso de redutor de lípides.

* p<0,05 vs. Grupo de TFGe >90 ml/min/1,73 m²

‡ P<0,05 vs. Grupo de TFGe de 60-89 ml/min/1,73 m²

** Mediana (intervalo interquartil)

Valor de p ajustado pelo teste de Bonferroni para as variáveis categóricas: cada letra subscrita denota um subconjunto de categorias de TFGe, cujas proporções da coluna não diferem significativamente entre si no nível de 0,05.

TABELA 2

Características clínicas estratificadas de acordo com as categorias de RAC

Características	RAC<30	RAC 30-300	RAC> 300	Total	p-valor
N(%)	4004(95,6)	168(4,0)	17(0,4)	4189(100)	
Idade, anos ($\pm$ DP)	50,6($\pm$ 8,7)	53,9($\pm$ 9,9)*	52,0($\pm$ 9,6)	50,7(8,7)	<0,001
Homens, N(%)	1823(45,5)	90(53,6)	10(58,8)	1923(45,9)	0,69
Raça, (%)					0,15
Branca	2344(59,2)	85(52,1)	8(47,1)	2437(58,9)	
Parda	858(21,7)	41(25,2)	5(29,4)	904(21,9)	
Negra	539(13,6)	31(19,0)	4(23,5)	574(13,9)	
Outras	216(5,5)	6(3,7)	0(0,0)	222(5,4)	
Renda familiar anual (%)					0,016
$\leq$ 20.000 dólares (US\$)	1739(43,6) ^a	56(33,3) ^b	5(29,4) ^{a,b}	1800(43,2)	
Tabagismo (%)					0,99
Nunca	2151(53,7)	87(51,8)	9(52,9)	2247(53,6)	
Ex-fumante	1215(30,3)	53(31,5)	5(29,4)	1273(30,4)	
Fumante	638(15,9)	28(16,7)	3(17,6)	669(16,0)	
Uso de álcool (%)					0,41
Atual	2746(68,6)	110(65,5)	9(52,9)	2865(68,4)	
IMC $\geq$ 30 (kg/m ²) (%)	942(23,5) ^a	65(38,7) ^b	8(47,1) ^{a,b}	1015(24,2)	<0,001
PAS (mmHg)	118,7($\pm$ 15,7)	129,8($\pm$ 20,0)*	135,2($\pm$ 21,8)*	119,2($\pm$ 16,1)	<0,001
TTOHAS, sim (%)	853(21,3) ^a	71(42,3) ^b	11(64,7) ^b	935(22,3)	<0,001
Diabetes, sim (%)	736(18,4) ^a	73(43,5) ^b	9(52,9) ^b	818(19,5)	<0,001
TTO lípides, sim (%)	454(11,3) ^a	31(18,5) ^b	3(17,6) ^{a,b}	488(11,6)	0,01
LDL colesterol (mg/dl)	130,9($\pm$ 33,9)	124,2($\pm$ 36,8)*	146,5($\pm$ 64,5)‡	130,7($\pm$ 34,2)	0,008
Glicemia (mg/dl)	109,6($\pm$ 24,6)	134,9($\pm$ 62,5)*	169,2($\pm$ 109,2)*‡	110,8($\pm$ 28,6)	<0,001
TFGe	85,9($\pm$ 14,7)	81,0($\pm$ 18,5)*	65,6($\pm$ 34,6)*‡	85,7($\pm$ 15,0)	<0,001
PCR-US (mg/d)					
Mediana (IQR)**	1,35(0,8-2,9)	1,9(1,16-4,37)	4,4(2,4-5,5)	1,4(0,6-3,0)	0,002
CAC > 0 (%)	1105(27,6) ^a	67(39,9) ^b	11(64,7) ^b	1183(28,2)	<0,001
CAC Mediana (IQR)	0(0-3)	0(0-64)	11,4(0-199)	0(0-4)	<0,001

Nota: variáveis categóricas são mostradas em números (porcentagens); variáveis contínuas como média $\pm$ desvio padrão. Abreviação: RAC, razão de albumina/creatinina urinária; LDL, lipoproteína de baixa densidade; PCR-US, proteína C reativa ultrasensível; IQR: intervalo interquartil; USD: dólar do Estados Unidos; IMC, índice de massa corporal; PAS, pressão arterial sistólica; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; TTOHAS, tratamento anti-hipertensivo; TTO lípides, uso de redutor de lípides.

* $p < 0,05$ vs. Grupo de RAC <30mg/g.

‡ $P < 0,05$ vs. Grupo de RAC de 30-300 mg/g

** Mediana (intervalo interquartil)

Valor de p ajustado pelo teste de Bonferroni para as variáveis categóricas: cada letra subscrita denota um subconjunto de categorias de RAC, cujas proporções da coluna não diferem significativamente entre si no nível de 0,05.

TABELA 3

Comparação de parâmetros clínicos entre os participantes
com e sem calcificação coronariana

Parâmetros	CAC zero	CAC > 0	Total	p-valor
N(%)	3006(71,8)	1183(28,2)	4189(100)	
Idade, anos ($\pm$ DP)	48,5($\pm$ 7,7)	56,6($\pm$ 8,6)	50,8($\pm$ 8,8)	<0,001
Homens, N(%)	1165(38,8)	758(64,1)	1923(45,9)	<0,001
Raça, (%)				<0,001
Branca	1706(57,3)	731(63,0)	2437(58,9)	
Parda	679(22,8)	225(19,4)	904(21,9)	
Negra	454(15,3)	120(10,3)	574(13,9)	
Outras	137(4,6)	85(7,3)	222(5,4)	
Renda familiar anual (%)	<0,001			
$\leq$ 20,000 dólares (US\$)	1177(39,3)	623(53,0)	1800(43,2)	
> 20,000 dólares (US\$)	1818(60,7)	553(4,0)	2371(56,8)	
Tabagismo (%)	<0,001			
Nunca	1712(57,0)	535(45,2)	2247(53,6)	
Ex-fumante	853(2,4)	420(35,5)	1273(30,4)	
Fumante	441(1,6)	228(19,3)	669(16,0)	
Uso de álcool (%)				0,002
Nunca	381(12,7)	111(9,4)	492(11,7)	
Ex-usuário	613(20,4)	219(18,5)	832(19,9)	
Atual	2012(66,9)	853(72,1)	2865(68,4)	
IMC (kg/m ²) (%)	701(23,3)	314(26,5)	1015(24,2)	0,02
PAS (mmHg)	117($\pm$ 15,2)	124($\pm$ 16,8)	119,2($\pm$ 16,1)	<0,001
TTOHA, sim (%)	520(17,3)	415(35,1)	935(22,3)	<0,001
Diabetes, sim (%)	453(15,1)	365(30,9)	818(19,5)	<0,001
TTO lipídes, sim (%)	243(8,1)	245(20,7)	488(11,6)	<0,001
LDL colesterol (mg/dl)	128,7($\pm$ 33,2)	135,8($\pm$ 36,2)	130,7($\pm$ 34,2)	<0,001
Glicemia (mg/dl)	107,4($\pm$ 23,0)	119,7($\pm$ 38,0)	110,9($\pm$ 28,6)	<0,001
Hb A _{1c}	5,4($\pm$ 0,8)	5,7($\pm$ 1,1)	5,5($\pm$ 0,9)	<0,001
PCR-US**	1,36 [0,7-3,0]	1,40[0,7-3,0]	1,40[0,7-3,0]	0,53
TFGe	87,5($\pm$ 14,7)	81,1($\pm$ 15,0)	85,7($\pm$ 15,0)	<0,001

Nota: as variáveis categóricas são mostradas em números (porcentagens); as variáveis contínuas, como média $\pm$ desvio padrão ou mediana (IQR). Abreviações: IMC, índice de massa corporal; HbA_{1c}, hemoglobina glicada; LD-colesterol, lipoproteína de baixa densidade; PCR-US, proteína C reativa ultra -sensível; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; PAS, pressão arterial sistólica; TTOHA, tratamento anti-hipertensiva; TTO lipídes, uso de redutor de lipídes.

** O valor mediana entre os grupos foi comparado com teste não paramétrico.

As variáveis clínicas associadas à presença de calcificação arterial coronariana (CAC) são descritas na Tabela 3. Entre os participantes analisados, 1.183 têm escore de cálcio coronariano acima de zero. Observa-se, na comparação com o grupo que não apresenta CAC, que os indivíduos deste são mais velhos, com predominância do sexo masculino e da raça branca, maior IMC, menor renda familiar anual e maior prevalência de tabagismo e de uso de álcool. Além disso, o domínio de fatores de risco tradicionais para calcificação vascular (CV), tais como DM, HAS e dislipidemia, é maior no grupo com presença de calcificação. Em relação aos exames laboratoriais, o grupo calcificado apresenta glicemia e LDL-colesterol significativamente mais elevados e menor TFG_e, na comparação com o grupo sem alterações. Não há diferença expressiva do valor da proteína C reativa (PCR) entre os grupos.

5.2 RELAÇÃO DA CAC ENTRE OS DOIS MARCADORES DA FUNÇÃO RENAL: TFG_e E RAC

A Figura 6 apresenta uma evidente associação inversa entre a TFG_e e CAC: a presença de calcificação coronariana aumenta progressivamente com a redução da TFG_e. Na comparação com o estágio 1, o escore de CAC > 0 é 1,5 vez mais frequente no estágio 2 e 2,5 vezes maior no estágio 3 a 5. Curiosamente, observa-se um aumento significativo da frequência de CAC já na faixa de TFG_e de 60-89 ml/min/1,73 m², em que não se verifica o aumento do nível de creatinina sérica. Nos estágios de TFG_e < 60 ml/min/1,73 m², mais da metade dos participantes apresentam CAC > 0.

FIGURA 6

Frequência de CAC > 0 em diferentes categorias de TFGe

Abreviação: CAC – calcificação arterial coronariana; RAC – razão creatinine/albumina urinária

Nota: * $p < 0,05$ vs. TFGe ≥ 90 , ‡ $p < 0,05$ vs. TFGe 60-89

FIGURA 7

Frequência de CAC > 0 em diferentes categorias de RAC

Abreviação: CAC – calcificação arterial coronariana; RAC – razão creatinine/albumina urinária

Nota: * $p < 0,05$ vs. RAC < 30

A presença de albuminúria está associada à maior frequência de CAC > 0, de forma similar ao que ocorre com a TFGe. Em indivíduos com RAC > 300 mg/g, a frequência da calcificação chega a superar em 2,3 vezes a de participantes sem albuminúria (Figura 7).

A gravidade da calcificação também está relacionada à redução da TFGe e ao crescimento do nível de albuminúria, como demonstram as Tabelas 4 e 5. Constata-se que a proporção de CAC > 400 é seis vezes maior entre os indivíduos com TFGe < 60 ml/min/1,73 m² na comparação com quem possui TFGe normal. Observa-se ainda que a proporção de CAC > 400 é duas vezes maior no grupo da RAC entre 30-300 mg/g e seis vezes maior no RAC > 300 mg/g, em comparação com indivíduos sem albuminúria.

TABELA 4

Associação entre TFGe e CAC em quatro categorias

TFGe (ml/min/1,73m ²)	≥90	60-89	<60	<i>p</i>
Total (%)	1683(40,2)	2333(55,7)	173(4,1)	<0,001
CAC zero	1350(80,2) ^a	1573(67,4) ^b	83(48,0) ^c	
CAC 1-100	217(12,9) ^a	523(22,4) ^b	49(28,3) ^b	
CAC 101-400	85(5,1) ^a	155(6,6) ^a	2(12,7) ^b	
CAC >400	31(1,8) ^a	82(3,5) ^b	19(11) ^c	

Abreviação: CAC, calcificação artérias coronárias; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada;

Nota: variáveis categóricas são mostradas em números (porcentagens).

Valor *p* ajustado por teste de Bonferroni: cada letra subscrita denota um subconjunto de categorias de TFGe, cujas proporções da coluna não diferem significativamente entre si no nível de 0,05.

TABELA 5

Associação entre RAC e CAC em quatro categorias

RAC(mg/g)	<30	30-300	>300	<i>p</i>
Total(%)				<0,001
CAC zero	2899(72,4) ^a	101(60,1) ^b	6(35,3) ^b	
CAC 1-100	747(18,7) ^a	35(20,8) ^a	7(41,2) ^a	
CAC 101-400	240(6,0) ^a	21(12,5) ^b	1(5,9) ^{a,b}	
CAC >400	118(2,9) ^a	11(6,5) ^b	3(17,6) ^b	

Abreviação: CAC, calcificação artérias coronárias; RAC, razão albumina-creatinina urináriaNota: variáveis categóricas são mostradas em números (percentagens).Valor *p* ajustada por teste de Bonferroni: cada letra subscrita denota um subconjunto de categorias de RAC, cujas proporções da coluna não diferem significativamente entre si no nível de 0,05.

5.3 MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA UNIVARIADA

Finalmente, com a realização das análises univariadas, nota-se que idade e sexo masculino associam-se significativamente com a presença de calcificação coronariana (Tabela 6). Da mesma maneira, menor renda familiar, presença de tabagismo atual ou pregresso, hipertensão arterial, DM e dislipidemia também se relacionam ao maior risco de CAC. Por outro lado, a etnia negra indica uma probabilidade mais baixa de CAC em comparação à etnia branca.

No que diz respeito à função renal, verifica-se que a redução da TFG_e está vinculada à maior chance de calcificação, indicando aumento significativo já a partir de pequena diminuição de função renal. Na faixa da TFG_e entre 60 e 89 ml/min, o risco de CAC dobra, aumentando progressivamente até tornar-se quatro vezes mais comum naqueles com DRC mais avançada, abaixo de 60 ml/min/1,73 m². Assim como nas categorias de albuminúria, observa-se maior possibilidade de calcificação em indivíduos com RAC de

30-300 mg/g e RAC > 300 mg/g. Aqui, o risco de CAC > 0 cresce, respectivamente, 1,7 e 4,8 vezes em relação a indivíduos sem albuminúria.

TABELA 6
Análise de regressão logística univariada
com escore de CAC > 0 como variável dependente

Modelo não ajustado	Cru
Covariáveis	OR (95% IC)
Idade	1,12(1,11-1,13)
Masculino	2,82(2,45-3,24)
Raça	
Branca	Referência
Parda	0,75(0,61-0,92)
Negra	0,53(0,39-0,73)
Outras	0,43(0,30-0,60)
Renda familiar anual N=4302	
≤ 20,000 dólares (US\$)	1,74(1,52-1,99)
Tabagismo	
Nunca	Referência
Ex fumante	1,57(1,35-1,83)
Fumante	1,65(1,37-1,99)
IMC ≥30 (kg/m ²)	1,19(1,02-1,39)
PAS (mmHg)	1,03(1,02-1,03)
Tratamento anti hipertensiva, sim	2,58(2,22-3,01)
Diabetes (sim)	2,51(2,15-2,95)
Uso de agente redutor de lípidos, sim	2,97(2,45-3,60)
LDL colesterol (mg/dl)	1,01(1,0-1,01)
TFGe	
TFGe ≥ 90	Referência
TFGe 60-89	1,96(1,69-2,27)
TFGe < 60	4,40(3,19-6,06)
RAC	
<30 mg/g	Referência
30-300 mg/g	1,74(1,27-2,39)
>300 mg/g	4,81(1,77-13,04)

Nota: Os valores são mostrados em odds ratio e intervalos de confiança de 95%.

Legenda: CAC, calcificação arterial coronariana; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; RAC, razão albumina/creatinina urinária; IMC, índice de massa corporal; PAS, pressão arterial sistólica; TTOHA, tratamento anti-hipertensiva.

5.4 MODELOS DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA

Na análise pelo modelo multivariado completo (Tabela 7), no qual foi feito ajuste com idade, sexo, renda, obesidade, tabagismo, HAS, DM, dislipidemia e TFG_e, constata-se que a presença da calcificação coronariana está associada significativamente a envelhecimento, sexo masculino, tabagismo atual, HAS, DM e dislipidemia. Aqui, a raça negra também apresenta menor probabilidade de calcificação em relação à raça branca.

Com a finalidade de avaliar a influência da idade na correlação entre CAC e os dois marcadores da função renal, foram construídos dois modelos multivariados. Ambos são ajustados por fatores de risco cardiovasculares tradicionais, como sexo, raça, renda familiar, obesidade, tabagismo, HAS, DM e dislipidemia. A idade é adicionada apenas no modelo 2, como mostra a Tabela 8.

Pelo modelo multivariado 1, observa-se que, após ajuste com fatores de risco cardiovasculares, os indivíduos com TFG_e na faixa de 60-89 ml/min/1,73 m² e TFG_e < 60 apresentaram, respectivamente, chance de calcificação aumentada em 1,5 e 2,4 vezes, na comparação com indivíduos normais. No entanto, quando adiciona-se a idade como variável contínua a esse modelo, a relação é fortemente atenuada. Em relação à albuminúria, inicialmente no modelo sem ajuste com a idade, não ficou demonstrada qualquer associação com CAC. Após o ajuste completo com a idade, verifica-se que os participantes com RAC superior a 300 mg/g tiveram quatro vezes mais chance de CAC > 0 do que os indivíduos sem albuminúria.

TABELA 7

Análise de regressão logística multivariada
com escore de CAC > 0 como variável dependente

	Modelo multivariado
	OR (IC 95%)
Idade	1,12(1,10-1,13)
Sexo masculino	3,44(2,89-4,09)
Raça	
Branca	Referência
Parda	0,87(0,70-1,08)
Negra	0,60(0,46-0,78)
Outras	1,04(0,73-1,47)
Renda familiar anual	
≤ 20.000 dólares	1,10(0,92-1,32)
Tabagismo	
Nunca	Referência
Ex-fumante	1,13(0,95-1,36)
Atual	1,81(1,45-2,27)
IMC ≥30 (kg/m ²)	1,17(0,97-1,42)
PAS (mmHg)	1,01(1,00-1,02)
TTOHAS, sim	1,36(1,11-1,65)
LDL colesterol (mg/dl)	1,01(1,00-1,01)
Redutor de lípidos	1,71(1,34-2,17)
Diabetes, sim	1,34(1,10-1,64)
TFGe ≥ 90	Referência
60-89	0,96(0,81-1,15)
< 60	0,86(0,58-1,29)

Legenda: CAC, calcificação artérias coronárias; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; RAC, razão de albumina-creatinina urinária; IMC, índice de massa corporal; PAS, pressão arterial sistólica; IC, intervalo de confiança; OR, odds ratio.

Nota: Modelo multivariado: ajustado para idade, sexo, raça, renda familiar anual, IMC ≥30 kg/m², tabagismo, pressão arterial sistólica, tratamento anti hipertensiva, LDL colesterol, uso de redutores de lípidos e presença de diabetes.

TABELA 8

Análise de modelos multivariados para avaliar associação
entre subgrupo de DRC (TFGe e RAC) e CAC > 0

Modelo multivariado		
TFGe (categorias)	Modelo 1	Modelo 2
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
TFGe ≥ 90 (N=1683)	Referência	Referência
TFGe 60-89(N=2333)	1,55(1,32-1,83)	0,96(0,81-1,15)
TFGe < 60(N=173)	2,41(1,68-3,47)	0,86(0,58-1,29)
RAC (categorias)		
<30 mg/g (N=4004)	Referência	Referência
30-300 mg/g (N=168)	1,17(0,82-1,69)	1,01(0,68-1,51)
>300 mg/g (N=17)	2,82(0,90-8,82)	4,12(1,22-13,99)

Nota: Os valores são mostrados em odds ratio e intervalos de confiança de 95%.

Legenda: CAC, calcificação artérias coronárias; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; RAC, razão de albumina-creatinina urinária; IC, intervalo de confiança; OR, odds ratio

Modelo 1: ajustado para sexo, raça, renda familiar anual, IMC ≥ 30 kg/m², tabagismo, pressão arterial sistólica, tratamento anti hipertensiva, LDL colesterol, uso de redutores de lípides e presença de diabetes.

Modelo 2: modelo 1 e considerar mais a idade.

6. DISCUSSÃO

Esta pesquisa avalia a associação existente entre calcificação arterial coronariana (CAC) e função renal de 4.189 participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) oriundos do Centro de Investigação de São Paulo (CI-SP). Encontra-se na amostra 28,2% de indivíduos com CAC, cuja frequência se dá mais em homens, idosos, de baixa renda, obesos, tabagistas, diabéticos, hipertensos e dislipidêmicos — situação semelhante à descrita na literatura (84-86).

Percebe-se que a relação da CAC com a redução da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) só é observada quando desconsidera-se a idade no modelo de ajuste multivariado para fatores de risco para doença cardiovascular (DCV). Ao mesmo tempo, identifica-se uma ligação expressiva entre CAC e albuminúria. Em ambas as situações, a presença significativa de fatores de risco cardiovasculares não interfere na associação com a calcificação.

Estudos epidemiológicos que avaliaram a associação entre CAC e os estágios iniciais da DRC apresentaram resultados conflitantes e pouco mencionaram a relação entre albuminúria e calcificação coronariana. O diferencial do estudo aqui apresentado foi contar com uma amostra com significativo número de participantes — aproximadamente 2.400 pessoas sem DCV prévias referidas, com TFGe de 60-89 ml/min/1,73m² — e investigar separadamente a associação entre CAC e os dois marcadores da função renal. As análises descritivas dos grupos de função renal mostram que as características clínicas vinculadas à redução da TFGe e albuminúria foram semelhantes às descritas nos estudos prévios (69, 70).

Ao analisar a relação entre calcificação coronariana e TFGe, verifica-se que a primeira torna-se mais frequente e grave conforme se dá a redução da TFGe. No entanto, não há uma ligação independente entre CAC e TFGe após a adição da idade no modelo estatístico, mesmo no grupo de TFGe < 60 ml/min/1,73 m². Possivelmente, a idade é o fator que mais contribui para a calcificação coronariana na DRC. A outra hipótese é que o ajuste da idade na análise multivariada poderia ser dispensado, uma vez que esta variável também já é utilizada na fórmula TFGe.

Por outro lado, observa-se uma chance maior de calcificação coronariana em indivíduos com um nível mais alto de albuminúria, associação esta positiva e que independe de fatores de riscos cardiovasculares tradicionais e idade.

Entre os estudos que demonstraram correlação positiva entre CAC e redução do TFGe, o Dallas Heart Study (2005) — que apreciou 2.660 participantes com idade média de 43 anos, sendo 5,9% deles doentes renais crônicos — encontrou um forte vínculo entre CAC e o estágio 3 a 5 da DRC em portadores de DM (87).

A *Chronic Renal Insufficiency Cohort* (CRIC) fez uma análise transversal de 1.908 pessoas e apontou a relação gradual entre a gravidade da DRC e o escore de CAC. Registra-se que a associação de significância estatística foi evidenciada no grupo com TFG < 30 ml/min/1,73m² (71). Os estudos citados divergem do resultado desta investigação, apesar de sua amostra possuir 4% de participantes com TFGe < 60 ml/min/1,73m² e 28,5 % apresentar calcificação coronariana. Não permitiu-se evidenciar aqui a relação entre redução da TFG e calcificação. O fato de que o estudo de Dallas não excluiu os participantes com DCV prévias, supostamente, pode ter influenciado no resultado. Observa-se no estudo de CRIC que os indivíduos apresentaram maior

comorbidades, aproximadamente 90% das pessoas possuíam TFG_e < 60ml/min/1,73 m² e 65,4% tinham escore de CAC > 0. Além de, 86% eram hipertensos e 50%, diabéticos.

O presente estudo mostrou resultado semelhante ao *Framingham Heart Study* (88), que analisou 319 indivíduos com TFG_e na faixa 31-169 ml/min/1,73m². Inicialmente, os autores observaram que quanto menor a TFG_e, maior os escores de CAC. Após ajuste desses dados com idade, sexo e fatores de risco cardiovasculares, não observaram mais esta correspondência.

Pesquisas com amostras maiores foram apresentadas no *Framingham Offspring Study* (68) e no *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) (70), com 1.179 e 6.749 participantes, respectivamente. Ambas exibiam médias de TFG_e em torno de 80 ml/min/1,73 m². Novamente, não foi encontrada ligação entre CAC e participantes com TFG < 60 ml/min/1,73 m² em modelo de ajuste multivariado. Os estudos que apresentaram resultados concordante com nossos dados, tiveram participantes semelhante com nossa amostra, foram realizados em populações gerais e sem doença cardiovasculares, apesar de participantes do ELSA-Brasil ser mais jovens que do estudo MESA e do *Framingham Offspring Study*.

A influência da idade na CAC foi descrita no The Rotterdam Study, que analisou o escore de CAC em 1.703 indivíduos com TFG_e média de 75 ml/min/1,73 m² e categorizados em dois grupos etários: maiores e menores de 70 anos. Os autores observaram uma associação significativa entre CAC e redução de TFG_e apenas no grupo com mais de 70 anos, demonstrando que essa correlação é modificada pela idade (86). Recentemente, Chae et al. (2014) avaliou 23.617 participantes coreanos, sem doença prévia, idade média de 41 anos e média de TFG_e de 103 ml/min/1,73 m². Verificou-se um aumento

significativo no risco de CAC quando a DRC progrediu do estágio 1 para o estágio 3. A vinculação entre CAC e doença renal permaneceu significativa com o ajuste de fatores cardiovasculares tradicionais. Após o ajuste para idade, esse achado não foi mais observado. Os resultados do estudo aqui apresentado são semelhantes aos desses trabalhos.

A menor prevalência de calcificação coronariana na raça negra, evidenciada na presente pesquisa e previamente descrita em diversos estudos na literatura (84, 89), pode ser atribuída ao fato de que os negros possuem diferenças na estrutura óssea e na regulação do metabolismo mineral ósseo em comparação aos brancos. Em indivíduos saudáveis, as investigações mostram que os negros têm menor excreção de cálcio urinário e maior absorção intestinal de cálcio (90, 91); e menor nível de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), explicado principalmente pelo aumento da pigmentação da pele, que inibe a síntese cutânea do colecalciferol — o precursor metabólico para 25(OH)D (92). Foram detectados também níveis mais elevados de 1,25-dihidroxivitamina D e hormônio paratireoide (PTH) em relação à raça branca (90, 92). Além disso, o Cardiovascular Health Study (CHS) encontrou uma concentração do fator de crescimento de fibroblastos (FGF23) mais baixa em negros do que em brancos (93). Tais características permitem aos negros uma estrutura óssea mais forte com menor risco de fraturas e de calcificação cardiovascular (94).

Ao desenvolver DRC, os negros mantêm as variações relacionadas à raça, como demonstrou Block et al. após a análise de 40.538 pacientes em hemodiálise. Identificou-se em pacientes negros menor nível de hiperfosfatemia, menor concentração de cálcio sérico e maior valor de PTH na comparação com os pacientes brancos (95). Na fase pré-dialítica, foi documentada menor concentração sérica de FGF23 em negros (96). No entanto, a base

molecular para explicar essa diferença racial no metabolismo mineral ainda não foi reconhecida (97).

A albuminúria é um fator de risco bem estabelecido para morbimortalidade cardiovascular e doença renal (98).Recentemente, sua importância foi enfatizada por estudos publicados pelo *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium* (CKD-PC), que mostraram claramente o papel da albuminúria como preditor para progressão renal e desfecho cardiovascular, tanto na população geral, como no grupo de alto risco e de renais crônicos (3-5). Estes estudos demonstraram que o risco de mortalidade cardiovascular aumenta progressivamente com o crescimento do nível de albuminúria. Há uma relação linear e independente dos fatores de risco cardiovasculares e, principalmente, da redução da taxa TFGe. Entretanto, o mecanismo fisiopatológico que liga a albuminúria à DCV ainda não foi totalmente elucidado. Análises apontam para a possível disfunção endotelial ocasionada por degradação de gel de glicocálice que reveste a superfície do endotélio (99), levando à quebra da barreira de filtração. Dessa forma, permite-se a passagem de células inflamatórias e depósitos de lipoproteínas, desencadeando inflamação vascular sistêmica e maior formação de aterosclerose, além da proteinúria (100).

Apesar do possível elo entre albuminúria e aterosclerose, há na literatura poucos estudos que analisam a relação entre CAC e albuminúria. A associação positiva entre elas foi evidenciada por Kramer et al. (2005), que, ao examinar participantes do MESA, demonstrou que a albuminúria na faixa de 30-300 mg/g está vinculada à maior pontuação de calcificação coronariana (69). Posteriormente, ao ser utilizada a mesma amostra do MESA em 2010, verificou-se, após seguimento de quase três anos, que os indivíduos portadores de albuminúria 30-300 mg/g tiveram maior incidência e progressão de CAC do que indivíduos sem albuminúria (101). Mais recentemente, Park et al. (2013) realizou

estudo retrospectivo em 1.318 indivíduos assintomáticos — excluindo diabéticos, hipertensos e portadores de doenças coronarianas — que passaram por angiotomografia. Observou-se uma correlação positiva de estenose de artéria coronariana > 50% com albuminúria 30-300 mg/g (102).

Ao contrário dos trabalhos anteriores, o *Framingham Offspring Study* utilizou uma subamostra de 930 participantes da pesquisa principal e avaliou a ligação de albuminúria na faixa de 30-300 mg/g com o escore CAC. No entanto, após ajuste multivariado, não evidenciou associação positiva (68). Esse resultado pode ser justificado pela existência, no estudo, de apenas 15,7% de indivíduos com escore CAC > 90 percentis de referência saudável, número bem menor do que o MESA, com mais de 50% pessoas com CAC > 0. Além disso, os autores não analisaram a relação entre CAC e a albuminúria de maior nível, como realizado neste trabalho.

Finalmente, o modelo de estudo aqui apresentado permitiu uma associação significativa de CAC com albuminúria, mas em uma faixa mais alta desta (CAC > 300 mg/g), em comparação com análises anteriores. Possivelmente, isso se deve ao fato de que esta amostra tem apenas 4% de indivíduos com albuminúria na faixa de 30-300 mg/g, em equiparação aos estudos do MESA e do Park, com 13% e 8%, respectivamente. Mesmo em categorias diferentes, a maioria das investigações relatadas mostraram uma relação significativa de CAC com albuminúria, independente de fatores de risco cardiovasculares tradicionais. A associação entre albuminúria e calcificação vascular (CV) pode ser um dos fatores que contribuem para que a primeira seja um preditor de eventos cardiovasculares.

6.1 LIMITAÇÕES

Os resultados deste estudo têm várias limitações: o fato de ser transversal permite avaliar apenas a associação e não a causalidade entre CAC e albuminúria; a proporção reduzida de participantes na amostra com $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ e $\text{RAC} > 30 \text{ mg/g}$ possui pouca potência estatística; não havia dados laboratoriais disponíveis para avaliar a doença mineral óssea da doença renal crônica (DRC-DMO), tais como a dosagem de fósforo, cálcio, vitamina D e PTH; o exame da CAC foi realizado apenas no CI-SP, o que impediu a comparação de resultados com outros CIs; para definição da função renal, foi considerada apenas uma dosagem de creatinina e albuminúria e, além disso, utilizou-se a fórmula de estimativa para avaliar a função renal ao invés de uma medida direta da TFG.

Por outro lado, esta pesquisa apresenta diversos pontos fortes. Trata-se de uma investigação realizada em uma grande amostra da população brasileira, com cerca de 5 mil participantes avaliados com protocolo sistemático CAC, seguindo as recomendações internacionais. Os questionários e exames seguiram um rígido protocolo de execução desenvolvido com pessoas treinadas. Para evitar viés de seleção, excluíram-se os pacientes com história de DCV e/ou cirurgia cardíaca. A estimativa da TFG foi obtida pela fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), que, de acordo a diretriz *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) 2012, é a mais adequada para a população geral. Em relação à dosagem da creatinina, seguiu-se a recomendação do KDIGO 2012: foi aplicado um fator de conversão derivado a partir da amostra padrão, calibrado segundo método de referência. Finalmente, o ponto mais forte deste estudo foi comparar a relação da calcificação coronariana com os dois marcadores fundamentais da função renal e verificar a influência da idade nessas associações.

6.2 CONCLUSÕES

1. Aumento significativo da frequência de calcificação coronariana já no estágio 2 da DRC;
2. As maiores frequência e gravidade de calcificação foram encontradas em indivíduos com expressiva redução da TFG e crescente nível de albuminúria;
3. Associação positiva de CAC com envelhecimento, sexo masculino, tabagismo atual, hipertensão arterial (HAS), DM e dislipidemia;
4. Menor frequência de calcificação em indivíduos negros na população brasileira;
5. Não há evidências de associação independente entre a redução da TFG e CAC após correção por idade;
6. Maior chance de calcificação foi detectada em participantes com albuminúria ($\text{RAC} > 300 \text{ mg/g}$);
7. O exame de albuminúria pode refletir a presença de calcificação coronariana em indivíduos assintomáticos;
8. Sinalização de que a albuminúria pode ser um marcador mais preciso para CAC na fase inicial da DRC do que a redução da TFG.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sesso RC, Lopes AA, Thome FS, Lugon JR, Martins CT. Brazilian Chronic Dialysis Census 2014. *J Bras Nefrol.* 2016;38(1):54-61. Epub 2016/04/07.
2. Group KDIGO KCW. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150.
3. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet (London, England).* 2010;375(9731):2073-81.
4. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;80(1):93-104. Epub 2011/02/04.
5. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, 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;79(12):1341-52. Epub 2011/02/11.
6. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79(12):1331-40. Epub 2011/02/04.

7. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011;80(1):17-28. Epub 2010/12/15.
8. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
9. Nugent RA, Fathima SF, Feigl AB, Chyung D. The burden of chronic kidney disease on developing nations: a 21st century challenge in global health. *Nephron Clinical practice.* 2011;118(3):c269-77. Epub 2011/01/08.
10. Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005(94):S14-8. Epub 2005/03/09.
11. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, Al-Aly Z, Arnlov J, Asayama K, et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol.* 2017. Epub 2017/04/15.
12. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, Chang YC, Chan HT, Tsai SP, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet.* 2008;371(9631):2173-82. Epub 2008/07/01.
13. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(7 Suppl 2):S131-8. Epub 2003/06/24.
14. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(8):2275-84. Epub 2006/06/23.
15. Saran R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg-Gresham J, et al. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney

- Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(1 Suppl 1):Svii, S1-305. Epub 2015/06/27.
16. Passos VM, Barreto SM, Lima-Costa MF. Detection of renal dysfunction based on serum creatinine levels in a Brazilian community: the Bambui Health and Ageing Study. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas.* 2003;36(3):393-401. Epub 2003/03/18.
 17. Bastos RM, Bastos MG, Ribeiro LC, Bastos RV, Teixeira MT. [Prevalence of chronic kidney disease, stages 3, 4 and 5 in adults]. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992).* 2009;55(1):40-4. Epub 2009/04/11. Prevalencia da doenca renal cronica nos estagios 3, 4 e 5 em adultos.
 18. Sesso RC, Lopes AA, Thome FS, Lugon JR, Watanabe Y, dos Santos DR. [Report of the Brazilian Chronic Dialysis Census 2012]. *J Bras Nefrol.* 2014;36(1):48-53.
 19. de Moura L, Prestes IV, Duncan BB, Thome FS, Schmidt MI. Dialysis for end stage renal disease financed through the Brazilian National Health System, 2000 to 2012. *BMC Nephrol.* 2014;15:111.
 20. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305. Epub 2004/09/24.
 21. Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2644-8. Epub 2007/07/28.
 22. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-

- vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;341:c4986. Epub 2010/10/05.
23. Roberts MA, Polkinghorne KR, McDonald SP, Ierino FL. Secular trends in cardiovascular mortality rates of patients receiving dialysis compared with the general population. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011;58(1):64-72.
 24. Wang F, Ye P, Luo L, Xiao W, Wu H. Association of risk factors for cardiovascular disease and glomerular filtration rate: a community-based study of 4,925 adults in Beijing. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(12):3924-31. Epub 2010/06/15.
 25. Parfrey PS. Target hemoglobin level for EPO therapy in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(1):171-3. Epub 2005/12/27.
 26. Guilgen G, Werneck ML, de Noronha L, Martins AP, Varela AM, Nakao LS, et al. Increased calcification and protein nitration in arteries of chronic kidney disease patients. *Blood purification*. 2011;32(4):296-302. Epub 2011/08/31.
 27. Liu J, Ma KL, Gao M, Wang CX, Ni J, Zhang Y, et al. Inflammation disrupts the LDL receptor pathway and accelerates the progression of vascular calcification in ESRD patients. *PLoS One*. 2012;7(10):e47217. Epub 2012/11/02.
 28. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial*. 2003;16(2):85-94. Epub 2003/03/19.
 29. Kalpakian MA, Mehrotra R. Vascular calcification and disordered mineral metabolism in dialysis patients. *Semin Dial*. 2007;20(2):139-43. Epub 2007/03/22.
 30. Zoccali C, Tripepi G, Mallamaci F. Predictors of cardiovascular death in ESRD. *Seminars in nephrology*. 2005;25(6):358-62. Epub 2005/11/22.

31. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5 Suppl 3):S112-9. Epub 1998/11/20.
32. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164(6):659-63. Epub 2004/03/24.
33. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S49-73. Epub 2013/11/14.
34. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med.* 2008;168(12):1333-9. Epub 2008/06/25.
35. Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Shlipak M, Katz R, Rosas SE, et al. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2015;26(2):439-47.
36. Temmar M, Liabeuf S, Renard C, Czernichow S, Esper NE, Shahapuni I, et al. Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. *J Hypertens.* 2010;28(1):163-9. Epub 2009/11/21.

37. Wade AN, Reilly MP. Coronary calcification in chronic kidney disease: morphology, mechanisms and mortality. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(12):1883-5. Epub 2009/12/08.
38. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. J Am Soc Nephrol. 2001;12(7):1549-57. Epub 2001/06/26.
39. Brunet P, Gondouin B, Duval-Sabatier A, Dou L, Cerini C, Dignat-George F, et al. Does uremia cause vascular dysfunction? Kidney & blood pressure research. 2011;34(4):284-90. Epub 2011/06/22.
40. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. Circ Res. 2004;95(6):560-7. Epub 2004/09/18.
41. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2000;15(7):1014-21. Epub 2000/06/22.
42. Hosaka N, Mizobuchi M, Ogata H, Kumata C, Kondo F, Koiwa F, et al. Elastin degradation accelerates phosphate-induced mineralization of vascular smooth muscle cells. Calcified tissue international. 2009;85(6):523-9. Epub 2009/10/07.
43. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2008;19(2):213-6.
44. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H. Arterial structure and function in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2002;17(10):1713-24. Epub 2002/09/25.
45. Nakamura S, Ishibashi-Ueda H, Niizuma S, Yoshihara F, Horio T, Kawano Y. Coronary calcification in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(12):1892-900. Epub 2009/10/17.

46. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):695-701. Epub 2002/02/19.
47. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(9):1731-40. Epub 2003/08/26.
48. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*. 1995;92(8):2157-62. Epub 1995/10/15.
49. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(18):1860-70.
50. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006;114(16):1761-91. Epub 2006/10/04.
51. Tanenbaum SR, Kondos GT, Veselik KE, Prendergast MR, Brundage BH, Chomka EV. Detection of calcific deposits in coronary arteries by ultrafast

- computed tomography and correlation with angiography. *Am J Cardiol*. 1989;63(12):870-2. Epub 1989/04/01.
52. Lipton MJ, Higgins CB, Farmer D, Boyd DP. Cardiac imaging with a high-speed Cine-CT Scanner: preliminary results. *Radiology*. 1984;152(3):579-82. Epub 1984/09/01.
 53. Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Nossen J, Daniel WG. Value of electron-beam computed tomography for the noninvasive detection of high-grade coronary-artery stenoses and occlusions. *N Engl J Med*. 1998;339(27):1964-71. Epub 1998/12/31.
 54. Rodenwaldt J. Multislice computed tomography of the coronary arteries. *European radiology*. 2003;13(4):748-57. Epub 2003/03/29.
 55. Stanford W, Thompson BH, Burns TL, Heery SD, Burr MC. Coronary artery calcium quantification at multi-detector row helical CT versus electron-beam CT. *Radiology*. 2004;230(2):397-402. Epub 2004/01/31.
 56. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(4):827-32.
 57. Becker CR, Kleffel T, Crispin A, Knez A, Young J, Schoepf UJ, et al. Coronary artery calcium measurement: agreement of multirow detector and electron beam CT. *AJR American journal of roentgenology*. 2001;176(5):1295-8. Epub 2001/04/20.
 58. Azevedo CF, Rochitte CE, Lima JA. Coronary artery calcium score and coronary computed tomographic angiography for cardiovascular risk stratification. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2012;98(6):559-68. Epub 2012/08/16.

59. Elkeles R. Computed tomography imaging, coronary calcium and atherosclerosis. Expert review of cardiovascular therapy. 2008;6(8):1083-93. Epub 2008/09/17.
60. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. Radiology. 2003;228(3):826-33.
61. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. Jama. 2004;291(2):210-5. Epub 2004/01/15.
62. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. J Am Coll Cardiol. 2005;46(5):807-14. Epub 2005/09/06.
63. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. Am J Kidney Dis. 1996;27(3):394-401. Epub 1996/03/01.
64. Hujairi NM, Afzali B, Goldsmith DJ. Cardiac calcification in renal patients: what we do and don't know. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2004;43(2):234-43.
65. Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M, Fujimoto N, Higa N, Touma T, et al. Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. Clin Exp Nephrol. 2004;8(1):54-8.
66. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. Kidney Int. 2007;71(5):438-41. Epub 2007/01/04.

67. Kestenbaum BR, Adeney KL, de Boer IH, Ix JH, Shlipak MG, Siscovick DS. Incidence and progression of coronary calcification in chronic kidney disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Kidney Int.* 2009;76(9):991-8. Epub 2009/08/21.
68. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Hoffmann U, Levy D, Meigs JB, et al. Indexes of kidney function and coronary artery and abdominal aortic calcium (from the Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol.* 2008;102(4):440-3.
69. Kramer H, Jacobs DR, Jr., Bild D, Post W, Saad MF, Detrano R, et al. Urine albumin excretion and subclinical cardiovascular disease. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension.* 2005;46(1):38-43.
70. Ix JH, Katz R, Kestenbaum B, Fried LF, Kramer H, Stehman-Breen C, et al. Association of mild to moderate kidney dysfunction and coronary calcification. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2008;19(3):579-85.
71. Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP, Mohler ER, 3rd, Lash J, Yang W, et al. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2011;58(4):519-26.
72. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol.* 2015;44(1):68-75. Epub 2014/03/04.
73. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *American journal of epidemiology.* 2012;175(4):315-24.
74. Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, et al. [Routines of organization of clinical tests and interviews in the ELSA-Brasil

- investigation center]. Rev Saude Publica. 2013;47 Suppl 2:37-47. Epub 2013/12/19. Rotinas de organizacao de exames e entrevistas no centro de investigacao ELSA-Brasil.
75. Skrbo A, Begovic B, Skrbo S. [Classification of drugs using the ATC system (Anatomic, Therapeutic, Chemical Classification) and the latest changes]. Medicinski arhiv. 2004;58(1 Suppl 2):138-41. Epub 2004/05/13. Klasificiranje lijekova po ATC sistemu i najnovije izmjene.
 76. Lustgarten JA, Wenk RE. Simple, rapid, kinetic method for serum creatinine measurement. Clin Chem. 1972;18(11):1419-22.
 77. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2002;39(5):920-9.
 78. Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel RA, Maniero VC, et al. [Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil]. Rev Saude Publica. 2013;47 Suppl 2:63-71. Epub 2013/12/19. Logistica de coleta e transporte de material biologico e organizacao do laboratorio central no ELSA-Brasil.
 79. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Annals of internal medicine. 2013;158(11):825-30.
 80. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604-12.

81. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012;156(11):785-95.
82. Zanocco JA, Nishida SK, Passos MT, Pereira AR, Silva MS, Pereira AB, et al. Race adjustment for estimating glomerular filtration rate is not always necessary. *Nephron Extra.* 2012;2(1):293-302.
83. Lotufo PA. Renal disease screening: a potential tool for reducing health inequity. *Sao Paulo Med J.* 2016;134(1):1-2. Epub 2016/03/31.
84. Bild DE, Detrano R, Peterson D, Guerci A, Liu K, Shahar E, et al. Ethnic differences in coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2005;111(10):1313-20. Epub 2005/03/17.
85. Chae HB, Lee SY, Kim NH, Han KJ, Lee TH, Jang CM, et al. Age Is the Strongest Effector for the Relationship between Estimated Glomerular Filtration Rate and Coronary Artery Calcification in Apparently Healthy Korean Adults. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2014;29(3):312-9.
86. El Barzouhi A, Elias-Smale S, Dehghan A, Vliegenthart-Proenca R, Oudkerk M, Hofman A, et al. Renal function is related to severity of coronary artery calcification in elderly persons: the Rotterdam study. *PLoS One.* 2011;6(2):e16738.
87. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2005;16(2):507-13.
88. Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, Levy D, Clouse ME, Culleton B, et al. Kidney function is inversely associated with coronary artery calcification in men and

- women free of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Kidney Int.* 2004;66(5):2017-21. Epub 2004/10/22.
89. Doherty TM, Tang W, Detrano RC. Racial differences in the significance of coronary calcium in asymptomatic black and white subjects with coronary risk factors. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(3):787-94. Epub 1999/09/14.
 90. Bell NH, Greene A, Epstein S, Oexmann MJ, Shaw S, Shary J. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in blacks. *J Clin Invest.* 1985;76(2):470-3.
 91. Jung J, Foroud TM, Eckert GJ, Flury-Wetherill L, Edenberg HJ, Xuei X, et al. Association of the calcium-sensing receptor gene with blood pressure and urinary calcium in African-Americans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2009;94(3):1042-8. Epub 2008/12/11.
 92. Gutierrez OM, Farwell WR, Kermah D, Taylor EN. Racial differences in the relationship between vitamin D, bone mineral density, and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2011;22(6):1745-53. Epub 2010/09/18.
 93. Ix JH, Katz R, Kestenbaum BR, de Boer IH, Chonchol M, Mukamal KJ, et al. Fibroblast growth factor-23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community-living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(3):200-7. Epub 2012/06/19.
 94. Freedman BI, Register TC. Effect of race and genetics on vitamin D metabolism, bone and vascular health. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(8):459-66. Epub 2012/06/13.

95. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):2208-18. Epub 2004/07/31.
96. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2008;359(6):584-92. Epub 2008/08/09.
97. Jorgetti V, dos Reis LM, Ott SM. Ethnic differences in bone and mineral metabolism in healthy people and patients with CKD. *Kidney international*. 2014;85(6):1283-9.
98. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005;112(7):969-75. Epub 2005/08/10.
99. Garsen M, Rops AL, Rabelink TJ, Berden JH, van der Vlag J. The role of heparanase and the endothelial glycocalyx in the development of proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(1):49-55. Epub 2013/10/30.
100. van den Berg BM, Spaan JA, Rolf TM, Vink H. Atherogenic region and diet diminish glycocalyx dimension and increase intima-to-media ratios at murine carotid artery bifurcation. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2006;290(2):H915-20. Epub 2005/09/13.
101. DeFilippis AP, Kramer HJ, Katz R, Wong ND, Bertoni AG, Carr J, et al. Association between coronary artery calcification progression and microalbuminuria: the MESA study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(6):595-604.

102. Park HE, Heo NJ, Kim M, Choi SY. Significance of microalbuminuria in relation to subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic nonhypertensive, nondiabetic subjects. *J Korean Med Sci.* 2013;28(3):409-14.

8. ANEXO

São Paulo, 17 de julho de 2015.

Il^{mo}(a). S^{ra}(a).

Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo

Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica do Hospital Universitário
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** “Associação entre aterosclerose subclínica e função renal na população do Estudo ELSA-Brasil”

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo

Equipe de Pesquisa: Cheng Suh Chiou, Rosa Maria Affonso Moyses

CAAE: 46591415.6.0000.0076

Registro CEP-HU/USP: 1477/15

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 17 de julho de 2015, analisou o Projeto de Pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios parciais e final, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, inciso XI.2, letra “d”.

O primeiro relatório está previsto para 17 de janeiro de 2016.

Atenciosamente,

Dr. Mauricio Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP