

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA**

DANIEL BORGES DRUMOND

**Avaliação da prevalência de calcificações vasculares e estimativa de risco cardiovascular
baseados nos Escores de Adragão e Kaupilla em transplantados renais**

Ribeirão Preto

2023

DANIEL BORGES DRUMOND

**Avaliação da prevalência de calcificações vasculares e estimativa de risco cardiovascular
baseados nos Escores de Adragão e Kaupilla em transplantados renais**

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências pelo
programa de Clínica Médica.

Área de Concentração: Clínica Médica

Orientador: Prof^a Dr^a Elen Almeida Romão

Ribeirão Preto

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Drumond, Daniel Borges

Avaliação da prevalência de calcificações vasculares e estimativa de risco cardiovascular baseados nos Escores de Adragão e Kaupilla em transplantados renais. Ribeirão Preto, 2023.

71 p.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

Área de concentração: Clínica Médica

Orientador: Romão, Elen Almeida

1. Doença renal crônica. 2. Doença mineral e óssea relacionada à doença renal crônica. 3. Doença cardiovascular. 4. Calcificação vascular. 5. Transplante renal. 6. Escore de Adragão. 7. Escore de Kaupilla.

Dedico esta tese à minha esposa Fernanda, meus pais, Ane e César, e ao meu irmão Caio, pelos constantes incentivos, amor genuíno e por sempre acreditarem em mim.

Nome: DRUMOND, Daniel Borges

Título: Avaliação da prevalência de calcificações vasculares e estimativa de risco cardiovascular baseados nos Escores de Adragão e Kaupilla em transplantados renais.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof.Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof.Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof.Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

À Deus, por guiar meus pensamentos, passos e atitudes, possibilitando a concretização dessa tese.

À minha amada esposa Fernanda, por seu amor, incentivo e apoio constantes e incondicionais.

À minha mãe Ane e meu pai César, por sempre acreditarem em mim, me dando, à todo custo, condições para que eu obtivesse sucesso na realização dos meus objetivos e sonhos.

Ao meu irmão Caio, por ser fonte inesgotável de amor e paz para mim, desde o dia em que nasceu.

À Dr^a Elen, que, desde a residência de Nefrologia e durante toda a pós-graduação, me incentivou de todas as formas que uma professora pode fazer, me ensinando e apoiando, sendo alicerce fundamental na construção dessa tese e do profissional que eu sou;

Ao Dr Leandro, minha referência na área da doença mineral e óssea relacionada à doença renal crônica, pela inestimável colaboração na confecção desse trabalho;

Aos pacientes que participaram do estudo e a todos os que cuidei durante minha carreira profissional, muito obrigado pela confiança em mim, por entregarem a sua vida, seu bem mais precioso, para eu cuidar. Sem vocês, nada faria sentido, nada seria possível.

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

À Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, pelo acolhimento e oportunidade de realização do meu doutorado nesta instituição primorosa;

Ao Departamento de Clínica Médica, pelo apoio irrestrito, fundamental para a realização desse estudo;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

DRUMOND, Daniel Borges. **Avaliação da prevalência de calcificações vasculares e estimativa de risco cardiovascular baseados nos Escores de Adragão e Kaupilla em transplantados renais.** 2023. Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

INTRODUÇÃO: Os pacientes com doença renal crônica (DRC) possuem elevada prevalência de calcificação vascular (CV) da camada intimal, relacionada aos fatores de risco tradicionais, e da camada média, relacionada aos fatores de risco não-tradicionais. Há forte associação entre CV e doença cardiovascular (DCV), a principal causa de morte nesses indivíduos. A CV pode ser mensurada de forma eficaz através de radiografias simples de mãos, bacia e abdome, com cálculo dos escores de Adragão e de Kaupilla. **OBJETIVOS:** avaliar a prevalência de calcificações vasculares e estimar o risco cardiovascular, baseados nos escores de Adragão e Kaupilla, em receptores de transplante renal, além de investigar a associação dos escores de CV com características clínicas e laboratoriais dos pacientes. **MÉTODOS:** Estudo observacional e transversal em centro único, com seleção aleatória de 177 receptores de transplante renal. Realizamos coleta de dados no prontuário, dosagens de exames laboratoriais e radiografias simples. Foram excluídos 26 indivíduos em decorrência da não realização das radiografias, totalizando uma amostra de 151 pacientes. **RESULTADOS:** A prevalência de CV que encontramos foi de 51,65%, 35,76% e 42,38% considerando, respectivamente, o índice global de CV, o escore de Adragão e o escore de Kaupilla. Observamos que, em relação ao índice global, 43,7% dos pacientes foram classificados como alto risco cardiovascular e, quando consideramos o escore de Adragão e Kaupilla, 38,4% e 25,2%, respectivamente. Comparando o grupo de alto risco com o grupo de baixo risco cardiovascular, utilizando o escore de Adragão, houve diferença significativa entre as variáveis idade, escore de Framingham, diabetes mellitus (DM), estágios da DRC, dosagens de glicose e hemoglobina glicada (HB1AC). Já em relação ao escore de Kaupilla, houve diferença significativa entre as variáveis idade, escore de Framingham, doença arterial coronariana (DAC), insuficiência cardíaca (IC), tabagismo e dosagens de 25-hidroxivitamina D, comparando o grupo de alto risco com o grupo de baixo risco cardiovascular. **CONCLUSÕES:** Este foi o primeiro estudo a avaliar a prevalência de CV em receptores de transplante renal no Brasil. Encontramos que mais da metade dos indivíduos apresentavam CV. Classificamos os indivíduos em alto e baixo risco cardiovascular, baseado na gravidade

da CV. Considerando o escore de Kaupilla ou o escore de Adragão, 43,7% dos pacientes foram classificados como tendo alto risco cardiovascular. Fizemos também a associação de parâmetros demográficos, clínicos e laboratoriais entre os dois grupos. Identificamos associação do escore de Kaupilla com DCV (DAC, IC) e tabagismo. Foi demonstrado que pacientes com escore de Adragão ≥ 3 são classificados em estágios mais avançados da DRC. Consideramos que o Escore de Adragão deveria ser incluído, junto ao Escore de Kaupilla, como método de avaliação de CV em pacientes com DRC, podendo ser, inclusive, mais específico para essa população.

Palavras-chave: Doença renal crônica, Doença mineral e óssea, Doença cardiovascular, Calcificação vascular, Transplante renal, Escore de Adragão, Escore de Kaupilla.

ABSTRACT

DRUMOND, Daniel Borges. **Assessment of the prevalence of vascular calcifications and estimation of cardiovascular risk based on Adragão and Kaupilla Scores in kidney transplant recipients.** 2023. Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

INTRODUCTION: Patients with chronic kidney disease (CKD) have a high prevalence of vascular calcification (VC) in the intima, related to traditional risk factors, and in the media, related to non-traditional risk factors. There is a strong association between VC and cardiovascular disease (CVD), the main cause of death in these individuals. A VC can be effectively measured using simple radiographs of the hands, pelvis, and abdomen, with calculation of the Adragão and Kaupilla scores. **OBJECTIVES:** to assess the prevalence of VC and estimate cardiovascular risk, based on Adragão and Kaupilla scores, in kidney transplant recipients, in addition to associating VC scores with clinical and laboratory characteristics of patients. **METHODS:** Observational and cross-sectional study in a single center, with a random selection of 177 kidney transplant recipients. We collected data from the medical records, dosages of laboratory tests and simple radiographs. 26 individuals were excluded due to the lack of radiographs, totaling a sample of 151 patients. **RESULTS:** Prevalence of VC was 51.65%, 35.76%, and 42.38% considering, respectively, the overall VC index, the Adragão score, and the Kaupilla score. We observed that, concerning the global index, 43.7% of the patients were classified as having high cardiovascular risk. When we consider the Adragão and Kaupilla scores, they were 38.4% and 25.2%, respectively. Using the Adragão score, there were significant differences in the variables of age, Framingham score, diabetes mellitus (DM), stages of CKD, glucose, and glycated hemoglobin (HB1AC) measurements, comparing the high-risk group with the low cardiovascular risk group. Concerning the Kaupilla score, there were significant differences in the variables of age, Framingham score, coronary artery disease (CAD), heart failure (HF), smoking, and 25-hydroxyvitamin D dosages, comparing the high-risk group with the low cardiovascular-risk group. **CONCLUSION:** It was the first study to evaluate the prevalence of CV in kidney transplant recipients in Brazil. We found that more than half of the individuals had VC. We classified individuals into high and low cardiovascular risk, based on VC severity. Considering the Kaupilla score or the Adragão score, 43.7% of patients were classified as having high cardiovascular risk. We also made an association of demographic, clinical and

laboratory parameters between the two groups. We identified an association between the Kaupilla score and CVD (CAD, HF) and smoking. It has been demonstrated that patients with a Adragão score ≥ 3 are classified in more advanced stages of CKD. We consider that the Adragão score should be included, together with the Kaupilla score, as a method for assessing VC in patients with CKD, and may even be more specific for this population.

Keywords: Chronic kidney disease, Mineral and bone disorder, Cardiovascular disease, Vascular calcification, Kidney transplant, Adragão score, Kaupilla score.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fisiopatologia da doença mineral e óssea relacionada à doença renal crônica.	18
Figura 2 - Diferenças histológicas da calcificação vascular da camada média e da camada intimal	Erro! Indicador não definido.
Figura 3 - Fisiopatologia da calcificação vascular na doença renal crônica	Erro! Indicador não definido.
Figura 4 - Representação esquemática do cálculo do escore de Kaupilla.....	30
Figura 5 - Radiografias de abdome em perfil exemplificando o cálculo do escore de Kaupilla.....	30
Figura 6 - Radiografias de bacia e mãos em AP exemplificando o cálculo do escore de Adragão.	31
Figura 7 - Prevalência de calcificação vascular em 151 pacientes transplantados renais, segundo o índice global de calcificação vascular, o Escore de Adragão e Escore de Kaupilla.....	35
Figura 8 - Estimativa de risco cardiovascular em 151 pacientes transplantados renais, baseados no índice global de calcificação vascular, Escore de Adragão e Escore de Kaupilla.....	36
Figura 9 - Comparação da variável idade entre o grupo de baixo e alto risco cardiovascular, baseados no índice global de calcificação vascular e nos Escores de Adragão e de Kaupilla.....	37
Figura 10 - Comparação da variável doença arterial coronariana (DAC) entre o grupo de baixo e alto risco cardiovascular, baseados no índice global de calcificação vascular e no Escore de Kaupilla.....	41
Figura 11 - Comparação da variável insuficiência cardíaca (IC) entre o grupo de baixo e alto risco cardiovascular, baseado no Escore de Kaupilla.	42
Figura 12 Comparação da variável diabetes mellitus (DM) entre o grupo de baixo e alto risco cardiovascular, baseados no índice global de calcificação vascular e no Escore de Kaupilla.	43
Figura 13 - Comparação da variável tabagismo entre o grupo de baixo e alto risco cardiovascular, baseados no índice global de calcificação vascular e no Escore de Kaupilla.....	44
Figura 14 - Comparação do Escore de Framingham entre o grupo de baixo e alto risco cardiovascular, baseados no índice global de calcificação vascular e nos Escores de Adragão e de Kaupilla.	45
Figura 15 - Comparação do estágio da DRC entre o grupo de baixo e alto risco cardiovascular, baseado no Escore de Adragão.....	46
Figura 16 - Comparação dos valores de 25-hidroxivitamina D entre o grupo de baixo e alto risco cardiovascular, baseado no Escore de Kaupilla.	48
Figura 17 - Comparação dos valores de glicemia entre o grupo de baixo e alto risco cardiovascular, baseados no índice global de calcificação vascular e no Escore de Adragão.....	49
Figura 18 - Comparação dos valores do HB1AC entre o grupo de baixo e alto risco cardiovascular, baseados no índice global de calcificação vascular e no Escore de Adragão.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos de 151 pacientes transplantados renais	33
Tabela 2 - Análises bioquímicas de 151 pacientes receptores de transplante renal.	34
Tabela 3 - Associação de dados clínico-demográficos entre os pacientes do grupo de alto e baixo risco cardiovascular, baseado no índice global de calcificação vascular.	37
Tabela 4 - Associação de dados clínico-demográficos entre os pacientes do grupo de alto e baixo risco cardiovascular, baseado no Escore de Adragão.	38
Tabela 5 - Associação de dados clínico-demográficos entre os pacientes do grupo de alto e baixo risco cardiovascular, baseado no Escore de Kaupilla.	39
Tabela 6 - Comparação das dosagens de glicose, hemoglobina glicada e 25-hidroxivitamina D entre os pacientes do grupo de alto e baixo risco cardiovascular, baseados no índice global de calcificação vascular, Escore de Adragão e Escore de Kaupilla.	47
Tabela 7 - Comparação entre os estudos que avaliaram a prevalência de calcificação vascular em pacientes com doença renal crônica.	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AP	Anteroposterior
AVEi	Acidente vascular encefálico isquêmico
CAA	Calcificação de Aorta Abdominal
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CaSR	Receptor de cálcio
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
ClCr	Clearance de creatinina
CMLV	Células musculares lisas dos vasos
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CRVM	Cirurgia de revascularização miocárdica
CV	Calcificação vascular
DAC	Doença arterial Coronariana
DAOP	Doença arterial obstrutiva periférica
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DMO	Doença mineral e óssea
DP	Diálise peritoneal
DRPAD	Doença renal policística do adulto
FAT	Fosfatase alcalina total
FeCa	Fração de excreção de cálcio
Fem.	Feminino
FeP	Fração de excreção de fósforo
FGF-23	Fator-23 do crescimento de fibroblastos
FGFRs	Receptor do fator-23 do crescimento de fibroblastos
Fig.	Figura
Gas6	Gene 6 específico de interrupção do crescimento 6
GNC	Glomerulopatia Crônica
HA	Hipertensão arterial
HB1AC	Hemoglobina glicada
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HDL-colesterol	Lipoproteínas de alta densidade -colesterol

HLA	Antígeno leucocitário humano
IC	Insuficiência Cardíaca
IMC	Índice de massa corporal
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
L1	Primeira vértebra lombar
L4	Quarta vértebra lombar
LDL-colesterol	Lipoproteína de baixa densidade -colesterol
Masc.	Masculino
min.	Minuto
mg/dL	Miligramas por decilitro
ml	mililitro
MEC	Ministério da Educação e Cultura
nov.	Novembro
PEP	Prontuário eletrônico do paciente
PI3K/Akt	Fosfatidilinositol-3-quinase
PTH	Paratormônio
PTX	Paratireoidectomia
Tab.	Tabela
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGP	Transaminase pirúvica
TMB	Solução cromogênica de tetrametilbenzidina
TRS	Terapia renal substitutiva
Tx	Transplante
USP	Universidade de São Paulo
VDR	Receptor de vitamina D

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 CALCIFICAÇÃO VASCULAR	20
1.2 TRANSPLANTE RENAL E DMO-DRC.....	24
2 OBJETIVOS	26
3 PACIENTES E MÉTODOS	27
3.1 DADOS CLÍNICOS	27
3.2 ANÁLISES LABORATORIAIS	28
3.3 EXAMES RADIOLÓGICOS	29
3.4 CALCIFICAÇÃO VASCULAR.....	31
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
4 RESULTADOS	33
4.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS	33
4.2 AVALIAÇÃO LABORATORIAL.....	34
4.3 PREVALÊNCIA DE CALCIFICAÇÃO VASCULAR E ESTIMATIVA DE RISCO CARDIOVASCULAR	35
4.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS DADOS CLÍNICO-DEMOGRÁFICOS E LABORATORIAIS COM A ESTIMATIVA DE RISCO CARDIOVASCULAR.....	36
5 DISCUSSÃO	51
6 CONCLUSÃO.....	58
7 REFERÊNCIAS	59
8 ANEXO.....	66

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é definida como anormalidade na estrutura ou na função dos rins, presente por mais de 3 meses, com repercussão na saúde do indivíduo, constituindo um sério problema de saúde pública, com elevada morbimortalidade (LEVIN *et al.*, 2012). De acordo com meta-análise realizada por Hill *et al.*, a prevalência mundial de DRC é de 13,4% (11,7–15,1%, IC = 99.9%) (HILL *et al.*, 2016), maior do que a descrita em 2017 pelo *Global burden of disease study*, que a estimou em 9,1% (8,5-9,8%, IC= 95%) (BIKBOV *et al.*, 2020). Em indivíduos maiores de 70 anos, a prevalência é de 35% (O'CALLAGHAN; SHINE; LASSERSON, 2011) e vários fatores contribuem para o progressivo aumento da mesma, incluindo a elevada prevalência da hipertensão arterial (HA), diabetes mellitus (DM), obesidade e a maior longevidade da população (HILL *et al.*, 2016) (BIKBOV *et al.*, 2020).

No Brasil, não há estimativa precisa da prevalência da DRC. Estudos que tiveram melhor representatividade falharam na aferição da doença e, aqueles que aferiram adequadamente, partiram de populações pré-selecionadas. De acordo com os inquéritos populacionais, de 3 a 6 milhões de brasileiros seriam portadores de DRC e mais de 100.000 brasileiros dependem da terapia dialítica (COMINI *et al.*, 2020). De acordo com o último censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (2022), o número estimado de pacientes em diálise aumentou para 153.831 (BARRETTI, 2022).

As principais causas da DRC são HA e DM. Outras causas incluem glomerulopatia crônica (GNC), doença renal policística do adulto (DRPAD) e a uropatia obstrutiva (WEBSTER *et al.*, 2017). De acordo com o clearance de creatinina (ClCr), é dividida em estágios – 1 (ClCr \geq 90 mL/min), 2 (ClCr entre 60-89 mL/min), 3a (ClCr 45-59 mL/min), 3b (ClCr 30-44 mL/min), 4 (ClCr 15-29 mL/min) e 5 (ClCr $<$ 15 mL/min). O ClCr pode ser estimado pela fórmula CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), utilizando a creatinina sérica, idade e gênero. A albuminúria é considerada um importante fator prognóstico, sendo um preditor de evolução desfavorável da doença (LEVIN *et al.*, 2012). O declínio da taxa de filtração glomerular está associado ao aparecimento de complicações da doença, como anemia, hipertensão arterial, hipercalemia, acidose metabólica e doença mineral e óssea relacionada à doença renal crônica (DMO-DRC) (HU *et al.*, 2022).

A DMO-DRC é uma desordem sistêmica resultante de anormalidades hormonais e metabólicas que ocorrem na DRC, como: hiperfosfatemia, hipocalcemia, elevação do paratormônio (PTH), elevação fator-23 do crescimento de fibroblastos (FGF-23), deficiência

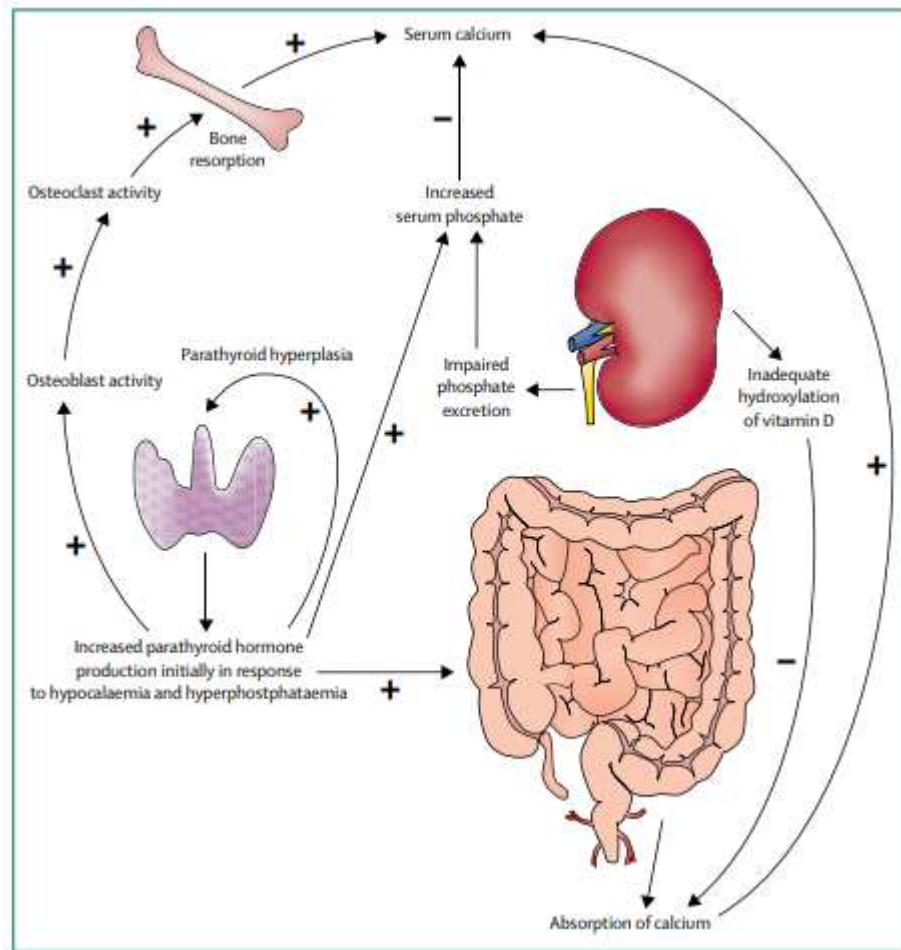
de 25-hidroxivitamina D (calcidiol), redução da síntese renal da 1,25 dihidroxivitamina D (calcitriol), acidose metabólica e inflamação crônica. Essas anormalidades prejudicam a remodelação e a mineralização óssea, resultando em defeitos no tecido ósseo cortical e trabecular com redução significativa da força e qualidade óssea (BABAYEV; NICKOLAS, 2015).

De acordo com o *KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)*, a DMO-DRC se manifesta por: (a) anormalidades no metabolismo do cálcio, fósforo, PTH e/ou vitamina D; (b) anormalidades ósseas - remodelação, mineralização, volume, crescimento linear e força; ou (c) calcificação vascular (CV) ou de tecidos moles (ECKARDT; KASISKE, 2009).

Os rins saudáveis controlam de forma minuciosa a calcemia e a fosfatemia através da regulação da absorção intestinal, convertendo calcidiol em calcitriol, e excreção tubular renal, via *feedback* negativo controlado pelo PTH. Com a progressão da DRC, ocorre o aumento da deficiência da forma ativa da vitamina D, resultando em hipocalcemia e hiperparatireoidismo secundário, com consequente aumento da atividade osteoclástica no tecido ósseo (WEBSTER *et al.*, 2017) (FIGURA 1). Dessa forma, a fisiopatologia da DMO-DRC envolve muitas interconexões entre os rins, glândulas paratireóides, intestino e osso (HU *et al.*, 2022).

O FGF-23 é sintetizado pelos osteócitos e osteoblastos em resposta ao aumento dos níveis séricos de fósforo, 1,25 dihidroxivitamina D e PTH. A ação fisiológica do FGF-23 nos órgãos-alvo é mediada por seus receptores (FGFRs), que requerem a presença do cofator α Klotho. Nos rins, atua reduzindo a reabsorção e promovendo a excreção urinária do fósforo e, no intestino, reduzindo a absorção do fósforo da dieta, resultando no balanço negativo desse elemento. Atua, também, suprimindo a síntese e aumentando a degradação da 1,25 dihidroxivitamina D e inibindo a síntese e secreção do PTH. Em estágios iniciais da DRC, o FGF-23 faz o papel de manter a fosfatemia em níveis normais. Dessa forma, pode ser considerado um biomarcador da anormalidade da homeostase do fósforo, e a sua elevação ocorre, em geral, antes do PTH. Após o transplante renal, com função estável do enxerto, os níveis de FGF-23 declinam significativamente até a normalidade (HU *et al.*, 2022).

Figura 1 - Fisiopatologia da doença mineral e óssea relacionada à doença renal crônica.



Fonte: (WEBSTER *et al.*, 2017).

Os principais hormônios responsáveis pela regulação do balanço de fósforo são o FGF-23/Klotho e o PTH. Em estágios iniciais da DRC, apesar da sobrecarga de fósforo, a fosfatemia é mantida em níveis normais em decorrência da elevação do FGF-23 e PTH, que reduzem a expressão dos co-transportadores NaPi-2 com aumento da fosfatúria (HU *et al.*, 2022). Com o declínio da taxa de filtração glomerular (TFG), principalmente abaixo de 30-40 mL/min/1,73m², o aumento do FGF-23 não é mais suficiente para manter os níveis séricos de fósforo dentro da normalidade, resultando frequentemente no aparecimento da hiperfosfatemia, que estimula, ainda mais, a secreção de FGF-23 pelo tecido ósseo. Níveis elevados de FGF-23 suprimem a produção de 1,25 dihidroxivitamina D, o que contribui para promover a secreção de PTH, sendo iniciado um ciclo vicioso. A hiperfosfatemia promove o hiperparatireoidismo através da indução da hipocalcemia, redução da formação da 1,25 dihidroxivitamina D e aumento do PTH (HU *et al.*, 2022). Foi demonstrado que a

hiperfosfatemia relaciona-se com maior risco de progressão da DRC em pacientes normoalbuminúricos (DE NICOLA *et al.*, 2017).

O calcitriol é a forma ativa da vitamina D e é sintetizado nos túbulos proximais dos rins pela ação da 1- α hidroxilase, que cataliza a hidroxilação da 25-hidroxivitamina D. É degradado pela 24-hidroxilase que converte a 1,25 dihidroxivitamina D₃ em metabólitos inativos. A síntese da 1- α hidroxilase é induzida pela hipocalcemia e pela elevação do PTH, enquanto a atividade da 24-hidroxilase é potencializada pela hiperfosfatemia e pelo aumento do FGF-23. O calcitriol inibe a proliferação de células da paratireóide e suprime a expressão do gene do PTH diretamente e indiretamente, através da do aumento da absorção intestinal de cálcio e fósforo. No tecido ósseo, atua estimulando a produção de FGF-23 pelos osteócitos. Em pacientes com DRC, a redução da produção e ação do calcitriol em decorrência de níveis mais altos de FGF-23 e hiperfosfatemia, causam hiporresponsividade do receptor de vitamina D (VDR) e uma expressão reduzida do receptor de cálcio (CaSR) nas glândulas paratireóides, o que resulta em aumento da síntese de PTH e hiperplasia das glândulas paratireóides (HU *et al.*, 2022).

O hiperparatireoidismo secundário é caracterizado pelo aumento da síntese e secreção do PTH pelas glândulas paratireóides em resposta à alteração sistêmica da homeostase mineral e óssea. A secreção primária de PTH é mediada pelo cálcio no fluído extracelular que se ligam aos CaSR expressos nas paratireóides, resultando no aumento do cálcio intracelular e na conseqüente redução da secreção de PTH. Em contrapartida, a hipocalcemia, reduz o cálcio intracelular e estimula a produção e secreção do PTH. Nos rins, em resposta à hipocalcemia e à hiperfosfatemia, o PTH aumenta a reabsorção de cálcio pelo túbulo proximal e a excreção de fósforo. Nos ossos, aumenta a atividade osteoclástica de reabsorção óssea, resultando no aumento da mobilização de cálcio e fósforo para a circulação e, eleva também, a produção do FGF-23 pelos osteócitos. O PTH incrementa a expressão gênica da 1- α hidroxilase, aumentando a produção da 1,25 dihidroxivitamina D, que estimula a absorção de cálcio e fósforo intestinal (GOLTZMAN; MANNSTADT; MARCOCCI, 2018). Dessa forma, a produção aumentada do PTH causa hipercalcemia e hiperfosfatemia, que são conseqüência da elevada remodelação óssea e estão relacionados com o aumento da CV da camada arterial média (FUKAGAWA; KAZAMA, 2007).

A totalidade dos pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) e grande parte dos pacientes com DRC estágios 3a a 5 apresentam anormalidades ósseas que, sabidamente, se

associam ao aumento do risco de fraturas, dor, deformidades ósseas, calcificações extra esquelética, aumento do risco de doença cardiovascular (DCV) e morte (LEVIN *et al.*, 2012).

1.1 Calcificação Vascular

A DCV é a principal causa de morte entre os indivíduos com DRC. Esses pacientes são expostos a um processo de envelhecimento vascular precoce, caracterizado por disfunção endotelial e CV, resultando em rigidez vascular e em DCV (ERLANDSSON *et al.*, 2022). Isso provavelmente explica por que os pacientes com DRC em TRS possuem mortalidade por DCV 20 a 30 vezes maior em comparação com uma população da mesma idade sem DRC (FOLEY; PARFREY; SARNAK, 1998).

As causas de progressão da CV em pacientes com DRC são multifatoriais, incluindo fatores de risco tradicionais e não tradicionais. Os fatores de risco tradicionais incluem a idade, sexo masculino, HA, tabagismo, dislipidemia, DM, obesidade, sedentarismo e história familiar de DCV. Já os fatores de risco considerados não tradicionais incluem a DMO-DRC, com alterações nos níveis séricos de cálcio e fósforo, inflamação crônica, o meio urêmico, estresse oxidativo e a regulação negativa dos inibidores da CV (ERLANDSSON *et al.*, 2022) (VOELKL; CEJKA; ALESUTAN, 2019).

A CV é definida como o depósito inapropriado e patológico de mineral na forma de fosfato de cálcio no tecido vascular. Embora a CV ocorra no processo de envelhecimento, pode ser acelerada por certas patologias, incluindo o DM, DCV e a DRC, mesmo em estágios precoces (PALOIAN; GIACHELLI, 2014).

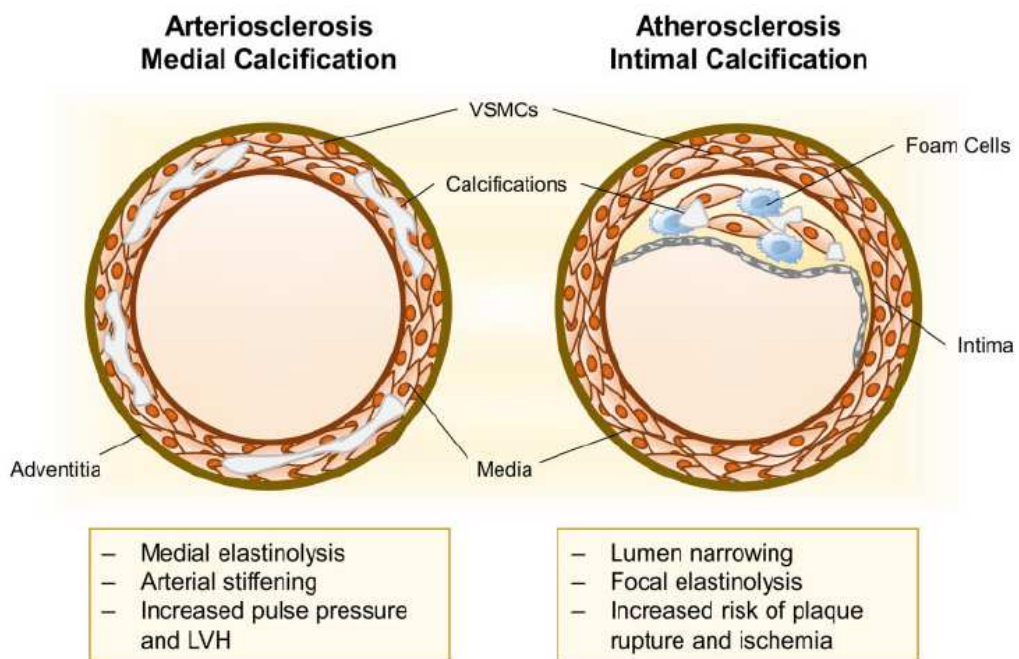
A CV do espaço intimal das artérias está relacionada com a formação da placa arterosclerótica, obstrução luminal, redução da perfusão de órgãos e, finalmente, em ruptura e isquemia. A CV intimal relaciona-se com os fatores de risco tradicionais. A aterosclerose é altamente prevalente em pacientes com DRC e a evolução da doença relaciona-se com a progressão do ateroma (VOELKL; CEJKA; ALESUTAN, 2019).

A CV da camada média das artérias ou arteriosclerose de Mönckeberg ocorre em decorrência da deposição de cálcio e fósforo, em um processo semelhante à formação de tecido ósseo, sendo as células musculares lisas dos vasos (CMLV) as principais mediadoras desse fenômeno. A CV da camada média é uma condição não obstrutiva e causa enrijecimento das artérias, resultando no aumento da pressão de pulso e, conseqüentemente, alterações microcirculatórias e disfunção de órgãos-alvo, como hipertrofia ventricular

esquerda (HVE) e insuficiência cardíaca (IC) (VOELKL; CEJKA; ALESUTAN, 2019). A CV da camada média relaciona-se com os fatores de risco não tradicionais e é encontrada, principalmente, em pacientes com DRC e em diabéticos (VOELKL; CEJKA; ALESUTAN, 2019) (LONDON *et al.*, 2003), sendo considerado um preditor independente de mortalidade cardiovascular (LONDON *et al.*, 2003) (LEHTO *et al.*, 1996).

Nos pacientes com DRC, CV ocorre tanto no espaço intimal quanto na camada muscular média da parede arterial. A calcificação da camada média parece ser mais específica da DRC e é a única encontrada em pacientes pediátricos transplantados (WOLFE *et al.*, 1999). As diferenças histológicas da CV da camada média e da camada intimal foram representadas na figura 2.

Figura 2 - Diferenças histológicas da calcificação vascular da camada média e da camada intimal.

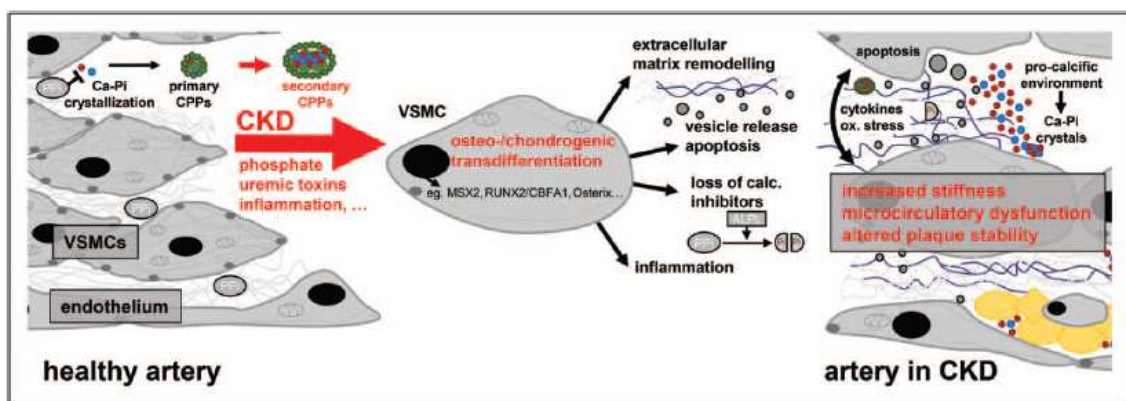


Fonte: (PODESTÀ *et al.*, 2022).

A associação entre DRC e CV é complexa e não totalmente compreendida. Envolve aumento da apoptose, diferenciação osteocondrogênica, inflamação e balanço positivo de cálcio e fósforo (figura 3) (PALOIAN; GIACHELLI, 2014) (OLIVEIRA *et al.*, 2013). As CMLV são expostas a um meio rico em cálcio, resultando em diferenciação osteogênica, com consequente mineralização da matriz, possivelmente resultando no aumento do transporte intracelular de fosfato (PALOIAN; GIACHELLI, 2014). O fosfato é um indutor bem

conhecido da apoptose e diferenciação osteocondrogênica das CMLV. O aumento dos níveis de fosfato suprime tanto a expressão do gene 6 específico de interrupção do crescimento (Gas6), quanto do seu receptor nas CMLV. Esta inibição causa a supressão da via de extrínseca da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K/Akt), favorecendo, assim, a apoptose dessas células (OLIVEIRA *et al.*, 2013). A hiperfosfatemia induz, diretamente, calcificação das células musculares lisas dos vasos. A deficiência de 25-hidroxivitamina D associa-se com disfunção endotelial, a qual é pré-requisito para a CV (CIANCIOLO *et al.*, 2014).

Figura 3 - Fisiopatologia da calcificação vascular na doença renal crônica.



Fonte: (VOELKL; CEJKA; ALESUTAN, 2019).

O Escore de risco de Framingham é uma ferramenta útil para estimar o risco individual de DAC em 10 anos, considerando fatores de risco tradicionais, como: idade, gênero, colesterol total, HDL-colesterol, tabagismo, pressão arterial sistólica e tratamento de HA. Indivíduos são classificados em alto risco (> 20% de desenvolvimento de DAC em 10 anos), risco intermediário (entre 6 a 20%) e baixo risco (< 6%) (HUANG *et al.*, 2013).

O grau de CV tem proporcionado maior valor prognóstico nos pacientes com DRC do que outros fatores de risco tradicionais (OLIVEIRA *et al.*, 2013), em decorrência da estreita relação entre CV e a incidência de DCV, responsáveis por mais da metade dos óbitos dos pacientes em diálise (TOMIYAMA *et al.*, 2006). Dessa forma, a CV prediz eventos cardiovasculares e morte e pode ser avaliada por vários exames de imagem, como radiografias simples usadas para obtenção dos escores de Adragão e de Kaupilla (ADRAGAO *et al.*, 2004) (WOLFE *et al.*, 1999) (KAUPPILA *et al.*, 1997), tomografia computadorizada de coronárias (WANG *et al.*, 2019)(ROSAS *et al.*, 2005), ecocardiograma e ultrassonografia vascular (DESBIEN *et al.*, 2008) (BENEDETTO *et al.*, 2001).

A tomografia computadorizada multidetector de coronárias é útil na determinação da calcificação arterial coronariana (CAC) em pacientes com DRC, sendo utilizado o escore Agatston de $CAC > 0$ como definidor de doença (WANG *et al.*, 2019). No entanto, não se mostrou capaz de diferenciar a CV intimal da CV da camada média (ROSAS *et al.*, 2005).

Existe associação entre DRC e aterosclerose carotídea, evidenciada através de estudo ultrassonográfico (DESBIEN *et al.*, 2008), sendo considerada um preditor de eventos isquêmicos e de mortalidade a longo prazo em pacientes com DRC (BENEDETTO *et al.*, 2001).

O escore de Kaupilla foi descrito em 1997, inicialmente em um subgrupo dos participantes do *Framingham Heart Study*, e avalia a presença de CV na aorta abdominal (segmento anterior e posterior) em região correspondente à primeira vértebra lombar (L1) até a quarta vértebra lombar (L4), através da análise de radiografias simples de abdome (perfil). O escore de Kaupilla é uma ferramenta acessível e de baixo custo para aferição da localização e severidade da calcificação da aorta abdominal (CAA). A pontuação ≥ 7 é considerada um preditor de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais (KAUPPILA *et al.*, 1997).

O escore de Adragão foi descrito em 2004 com o intuito de avaliar a presença e a gravidade da CV em pacientes com DRC em hemodiálise (HD), através da análise de radiografias simples de mãos e de bacia. A pontuação no escore ≥ 3 foi considerada um preditor independente de mortalidade cardiovascular e de eventos cardiovasculares não fatais (ADRAGAO *et al.*, 2004).

Vários estudos validaram o escore de Kaupilla e o escore de Adragão como alternativas eficazes, mais acessíveis e com menor custo do que a tomografia computadorizada de coronárias para avaliação de CV nos pacientes com DRC não dialíticos e dialíticos, com correlação satisfatória entre a CAC e a CV em outros territórios (ADRAGAO *et al.*, 2004) (KAUPPILA *et al.*, 1997) (BELLASI *et al.*, 2006) (GORRIZ *et al.*, 2015).

1.2 Transplante Renal e DMO-DRC

O transplante renal é o tratamento de escolha para o estágio final da DRC (SUTHANTHIRAN; STROM, 1994). Associa-se à maior qualidade e maior expectativa de vida quando comparado à diálise (PORT *et al.*, 1993). No Brasil, de acordo com a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), foram realizados 5.036 transplantes renais no ano de 2022. A sobrevida do enxerto renal e do paciente transplantado tem aumentado em

todo o mundo nas últimas décadas. A taxa de enxerto funcionante após 10 anos do transplante renal doador falecido passou de 42,3% (1996 a 1999) para 53,6% (2008 a 2011) e a sobrevivência dos pacientes aumentou de 60,5% (1996 a 1999) para 66,9% (2008 a 2011). Vale ressaltar que essa melhoria ocorreu apesar do aumento da idade, índice de massa corporal (IMC) e frequência de DM entre os receptores, além da elevação do tempo de diálise pré-transplante e a proporção de transplante renal prévio. Além disso, houve aumento da idade dos doadores, maior frequência de choque circulatório como causa da morte e redução da compatibilidade do sistema antígeno leucocitário humano (HLA) (HARIHARAN; ISRANI; DANOVITCH, 2021). Vários estudos mostram que o paciente com DRC estágio 5 que é submetido ao transplante renal bem-sucedido apresenta melhora no seu bem-estar físico e mental quando comparado ao paciente em diálise (RUSSELL *et al.*, 1992).

A DCV continua sendo a principal causa de morte após o transplante renal. Doença arterial coronariana (DAC), HVE e doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) são as principais formas de DCV nesses pacientes (CIANCIOLO *et al.*, 2014) (SEYAHY *et al.*, 2022) (RUSSO; MORRONE; RUSSO, 2011). A DCV é a principal causa primária de morte nos pacientes transplantados renais com enxerto funcionante no primeiro ano, correspondendo a 31% das mortes, seguida de infecção e câncer. Após o primeiro ano, a principal causa de morte passa a ser o câncer (29%), seguida pela DCV (23%) e infecção (12%) (HARIHARAN; ISRANI; DANOVITCH, 2021).

A DMO-DRC é uma morbidade comum em pacientes transplantados renais, sendo que a doença preexistente pode afetar a saúde óssea desses pacientes, mesmo naqueles com boa função do enxerto (LEVIN *et al.*, 2012). A DMO pós transplante renal pode causar perda de massa óssea e alterações no metabolismo mineral. Embora considerada como sendo um espectro da DMO-DRC, a doença mineral e óssea secundária à doença renal crônica após o transplante renal (DMO-DRC-Tx) apresenta diferenças significantes em relação à DMO vista em pacientes com DRC em tratamento conservador ou em diálise. A DMO-DRC-Tx sofre também a influência de outros fatores como a terapia imunossupressora, o grau de disfunção do enxerto renal, a hipofosfatemia pós-transplante e distúrbios do eixo FGF-23-PTH-vitamina D (HUANG; SPRAGUE, 2009) (ALSHAYEB; JOSEPHSON; SPRAGUE, 2013).

Ocorre perda óssea acelerada nos primeiros 6 a 12 meses após o transplante renal, principalmente envolvendo o osso trabecular - 0,05 a 14,5% nos primeiros 6 meses; 0,01 a 7,9% entre 6 a 12 meses; e após 12 meses, 0,8 a 9%. Fraturas ósseas em pacientes transplantados renais são reportadas na ordem de 5 a 44% dos casos. Quando comparado com

o risco de fratura em pacientes dialíticos na fila para transplante renal, o risco relativo de fratura de quadril é 34% maior nos primeiros 6 meses após o transplante, diminuindo em 1% a cada mês após esse período. Os glicocorticóides são os principais responsáveis pela perda de massa óssea, principalmente nos primeiros 6 a 12 meses, através da inibição da formação e favorecimento da reabsorção óssea (ALSHAYEB; JOSEPHSON; SPRAGUE, 2013). Fraturas ósseas após o transplante renal associam-se com redução de sobrevida, aumento de morbidade e da taxa de hospitalização (O'CALLAGHAN; SHINE; LASSERSON, 2011).

O enxerto renal funcionante resulta no aumento da produção da 1- α -hidroxilase, aumentando a conversão de calcidiol em calcitriol e a consequente redução da produção do PTH nos primeiros 3 a 6 meses após o transplante. Apesar disso, sabe-se que o hiperparatireoidismo persistente após o transplante renal ocorre em 33% e 20% dos casos após 6 e 12 meses, respectivamente. Diversos fatores contribuem para isso, como grau de hiperplasia ou nodularidade das glândulas paratireóides, *downregulation* do VDR e do CaSR pré-transplante e DRC pós-transplante. Ocorre redução imediata do FGF-23 após o transplante, no entanto, ele permanece em níveis inapropriadamente elevados, resultando em inibição da 1- α -hidroxilase, contribuindo, dessa forma, para o hiperparatireoidismo persistente (ALSHAYEB; JOSEPHSON; SPRAGUE, 2013).

Um estudo observacional e retrospectivo, realizado por este grupo de pesquisadores no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP (HCFMRP-USP), em que foram analisados 301 pacientes transplantados renais entre 2010 e 2016, evidenciou uma prevalência de hipercalcemia de 22,2%, sendo o hiperparatireoidismo persistente pós-transplante renal a principal causa (67,2%) (MOYSES-NETO *et al.*, 2021).

A prevalência de CAC em transplantados renais (61-75%) é superior a encontrada em pacientes com DRC estágio 3 e inferior a encontrada em pacientes com DRC em hemodiálise. O transplante renal reduz a velocidade de progressão da CAC e da CAA, mas não a interrompe (CIANCIOLO *et al.*, 2014). Alguns estudos sugerem que a CAC no momento do transplante e sua progressão após seja preditor de eventos cardiovasculares nesta população (ROE *et al.*, 2010).

A relevância clínica da CV em transplantados renais é amplamente descrita. No entanto, não há estudos sobre a sua prevalência na população brasileira.

2 OBJETIVOS

Objetivo principal: avaliar a prevalência de calcificações vasculares e estimar o risco cardiovascular, baseados nos escores de Adragão e Kaupilla, em receptores de transplante renal.

Objetivo secundário: avaliar a associação entre os escores de calcificação vascular e características clínicas e laboratoriais dos pacientes, com enfoque no perfil do metabolismo mineral e ósseo.

3 PACIENTES E MÉTODOS

O Estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HCFMRP-USP (Parecer nº 1.746.953) – ANEXO A. Todos os participantes assinaram duas vias idênticas do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) – ANEXO B.

Trata-se de um estudo observacional e transversal, que utilizou amostra de conveniência, realizado em centro único – HCFMRP-USP. Os critérios de inclusão foram: indivíduos transplantados renais há ≥ 90 dias, de ambos os sexos, maiores que 18 anos, em seguimento no ambulatório de transplante renal. Os critérios de exclusão foram: indivíduos que apresentavam complicações clínicas ou cirúrgicas no momento da abordagem, como: disfunção aguda do enxerto, complicações infecciosas agudas e neoplasias; e os indivíduos dos quais não se pôde obter imagens radiológicas de qualidade adequada para avaliação das calcificações vasculares (impossibilidade de realizar o exame devido amputações, deformidades ósseas graves, pacientes acamados).

Os sujeitos do estudo foram selecionados de forma aleatória e após análise dos critérios de inclusão, abordados por pesquisador único no ambulatório de transplante renal do HCFMRP-USP entre novembro de 2016 a outubro de 2018, com explicações detalhadas sobre a pesquisa e aplicação do TCLE. Foi realizada a coleta de informações, em entrevista com o sujeito e através da análise do prontuário eletrônico do paciente (PEP).

3.1 Dados Clínicos

- Idade, sexo e raça;
- DRC – etiologia, tempo de tratamento conservador, modalidade dialítica, tempo de diálise, estágio atual (1, 2, 3a, 3b, 4 e 5);
- Presença de Comorbidades - HA, DM, IC, acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) prévio, DAOP, angioplastia coronária prévia, cirurgia de revascularização miocárdica (CRVM) prévia;
- Realização de paratireoidectomia (PTX);
- Tabagismo ativo;
- Escore de Framingham (KANNEL; MCGEE; GORDON, 1976);
- Taxa de filtração glomerular estimada através da fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (LEVEY *et al.*, 2009).

3.2 Análises laboratoriais

Os exames foram realizados como parte do seguimento clínico dos pacientes transplantados renais, de acordo com o protocolo assistencial de avaliação do DMO-DRC-Tx. As análises foram feitas nos laboratórios do HCFMRP-USP, através de método analisador automático (*KONELAB 60i, Wiener, Thermo Clinical Labsystem Oy, Espoo, Finland*).

Foram realizados os seguintes exames: (1) Séricos: creatinina, PTH intacto, 25-hidroxitamina D, fosfatase alcalina total (FAT), gama glutamil transferase (Gama GT), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), fósforo, cálcio total, albumina, proteína C reativa (PCR), glicemia em jejum, hemoglobina glicada (Hb1AC), colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides e ferritina; (2) Urinários: creatinina, fósforo e cálcio.

O valor obtido através da dosagem de cálcio total plasmático foi corrigido pela albumina, pela seguinte equação: Cálcio total corrigido = Cálcio total plasmático + (0,8 x (4,5 - [albumina])) (ZATZ, 2011). A fração de excreção de cálcio (FeCa) representa o valor percentual do cálcio excretado em relação ao *clearance* de creatinina e foi calculada de acordo com a fórmula seguinte:

- $$\text{FeCa} = \frac{[\text{concentração de cálcio (mg/dL)} \times \text{concentração de creatinina sérica (mg/dL)}]}{[\text{cálcio sérico} \times \text{creatinina urinária (mg/dL)}]} \times 100$$

A fração de excreção de fósforo (FeP) representa o valor percentual do fósforo excretado em relação ao *clearance* de creatinina e foi calculada de acordo com a fórmula seguinte:

- $$\text{FeP} = \frac{[\text{concentração de fósforo (mg/dL)} \times \text{concentração de creatinina sérica (mg/dL)}]}{[\text{fósforo sérico} \times \text{creatinina urinária (mg/dL)}]} \times 100$$

No mesmo momento da coleta de sangue para a realização da rotina ambulatorial, foram coletados tubos adicionais, utilizando-se a mesma punção venosa. O sangue coletado foi encaminhado ao laboratório de Nefrologia do HCFMRP-USP para posterior realização de dosagens de exames específicos do estudo, que não faziam parte do protocolo assistencial do serviço de transplante renal. Os tubos foram centrifugados, o plasma separado em alíquotas e armazenados em Freezer -80°C.

As dosagens do FGF23 foram realizadas, em duplicata, por meio do *kit The RayBio® Human FGF-23 ELISA (RayBiotech – Norcross Georgia)*. Esse ensaio utiliza um anticorpo específico para a detecção do FGF-23, presente em uma placa de 96 poços, sendo o material humano pipetado para o interior desses poços. Uma solução cromogênica de

tetrametilbenzidina (TMB) é adicionada. Essa substância desenvolve uma alteração de coloração em proporção aos níveis de FGF-23 ligados ao anticorpo. Essa coloração varia de azul para amarelo, sendo a intensidade medida.

3.3 Exames radiológicos

Foram realizadas radiografias simples de mão direita anteroposterior (AP), mão esquerda (AP), bacia (AP) e abdome (perfil) com preparo intestinal dos sujeitos do estudo, com posterior análise por dois radiologistas experientes, docentes da HCFMRP-USP, com cálculo dos escores de CV – escore de Adragão e escore de Kaupilla.

O escore de Kaupilla avalia o grau de CAA através da radiografia de abdome em perfil. Avalia-se o segmento anterior e posterior da parede da aorta abdominal, adjacente às vértebras L1 a L4. Lesões são graduadas em 0 (sem depósitos de cálcio na aorta), 1 (depósito de cálcio em menos de 1/3 da parede da aorta), 2 ($\geq 1/3$, mas $< 2/3$) e 3 ($\geq 2/3$). A pontuação do escore varia de 0 a 24 (são avaliados quatro segmentos e, esses, subdivididos em região anterior e posterior) (Figura 4 e 5). Considera-se o indivíduo com CV presente quando pontua (≥ 1) e de alto risco cardiovascular quando o Escore de Kaupilla é ≥ 7 .

O escore de Adragão avalia o grau de CV através de radiografias de mãos (AP) e de bacia (AP). Cada uma destas imagens é dividida em quatro quadrantes, sendo que cada quadrante com presença de calcificação recebe um ponto. Portanto, a variação deste escore é de 0 a 8 (Figura 6). Considera-se o indivíduo com CV presente quando pontua (≥ 1) e de alto risco cardiovascular quando o escore de Adragão é ≥ 3 .

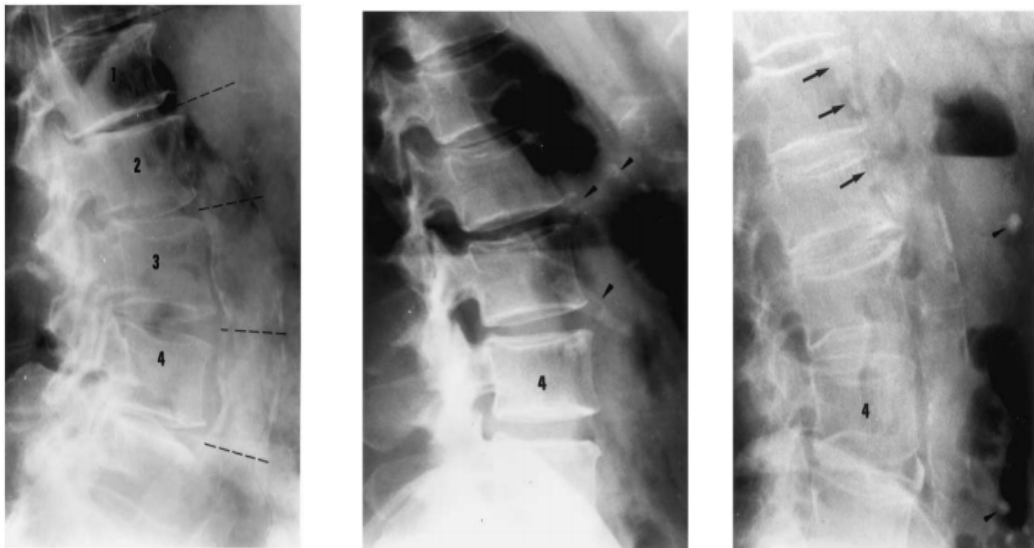
Figura 4 - Representação esquemática do cálculo do escore de Kaupilla.

Scoring System for Lumbar Aortic Calcification

	Posterior	Anterior	Sum A+P	Affected A+P	Affected A or P	
L1	0	0	0	0	0	
L2	2	1	3	2	1	
L3	3	3	6	2	1	
L4	3	3	6	2	1	
			15	6	3	Total
			24	8	4	Maximum

Fonte: (KAUPPILA *et al.*, 1997).

Figura 5 - Radiografias de abdome em perfil exemplificando o cálculo do escore de Kaupilla.



Fonte: (KAUPPILA *et al.*, 1997).

Figura 6 - Radiografias de bacia e mãos em AP exemplificando o cálculo do escore de Adragão.



Fonte: (ADRAGAO *et al.*, 2004).

3.4 Calcificação vascular

A presença de CV foi definida do seguinte modo:

CV presente: (1) Escore de Kaupilla ≥ 1 ; (2) Escore de Adragão ≥ 1 ; (3) Escore de Kaupilla ≥ 1 e/ou escore de Adragão ≥ 1 (chamado de índice global de CV).

Os pacientes foram considerados de alto risco cardiovascular, quando:

(1) Escore de Kaupilla ≥ 7 ; (2) Escore de Adragão ≥ 3 ; (3) Escore de Kaupilla ≥ 7 e/ou escore de Adragão ≥ 3 (chamado de índice global de CV).

3.5 Análise estatística

Os dados obtidos foram inseridos em planilha do Microsoft Excel. Foi realizada a análise exploratória dos parâmetros demográficos, clínicos e laboratoriais entre o grupo “alto risco cardiovascular” e o grupo “baixo risco cardiovascular”.

Para as variáveis categóricas foram feitas tabelas de contingência de acordo com o risco cardiovascular. Foi feita análise descritiva dos dados calculando-se a frequência absoluta e relativa (percentual). Calculou-se a prevalência de calcificação vascular na amostra e a estimativa do risco cardiovascular. Para avaliar a associação entre as variáveis categóricas, foi utilizado o teste de qui-quadrado ou, quando os pressupostos do teste de qui-quadrado não foram atendidos, o teste exato de Fisher. O valor p do teste de associação foi apresentado. Para todas as análises, foi estabelecido nível de significância $\alpha = 5\%$, o que equivale a considerar significativas as associações com $p < 0,05$.

Entre as variáveis contínuas de amostras independentes (grupo “alto risco cardiovascular” e do grupo “baixo risco cardiovascular”) foram calculadas a medida de

tendência central (média) e de dispersão (desvio-padrão). Foi utilizado o teste T de *student* para evidenciar a diferença entre os grupos e apresentado o intervalo de confiança 95% da diferença entre o grupo “alto risco cardiovascular” e do grupo “baixo risco cardiovascular”.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa *R Core Team* (2016). (R: A language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

4 Resultados

Foram incluídos 177 pacientes. Desses, 26 foram excluídos em decorrência da não realização dos exames radiológicos, resultando em uma amostra de 151 pacientes.

4.1 Dados demográficos e clínicos

Na Tabela 1 descrevemos as características demográficas e clínicas dos pacientes do estudo.

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos de 151 pacientes transplantados renais.

Variável	Total (n=151)
Sexo	87/64
(masc/fem)	(57,6/42,4)
Idade (anos)	53,86 ± 12,02
Etiologia da DRC	
Hipertensão arterial	29 (19,20)
Diabetes mellitus	19 (12,58)
DRPAD	6 (3,97)
GNC	35 (23,17)
Uropatia obstrutiva	2 (1,32)
Ignorada	60 (39,73)
Tempo tratamento	
Conservador (meses)	38,69 ± 56,83
Tempo de Diálise (meses)	54,06 ± 36,97
Terapia renal substitutiva	
HD	127 (84,10)
DP	7 (4,63)
HD e DP	17 (11,25)
CICr estimado - CKD-EPI	55,01 ± 22,78
Estágio da DRC	
DRC 1	11 (7,28)
DRC 2	51 (33,77)
DRC 3a	33 (21,85)
DRC 3b	33 (21,85)
DRC 4	22 (14,56)
DRC 5	1 (0,66)
DAC	12 (9,95)
DAOP	5 (3,32)
AVEi	4 (2,65)
IC	11 (7,29)

Angioplastia	5 (3,32)
CRVM	1 (0,67)
HA	131 (86,76)
DM	56 (37,09)
PTX	8 (5,3)
Tabagismo	42 (27,81)
Escore de Framingham	
Baixo risco	39 (26)
Risco moderado	26 (17,33)
Alto risco	85 (56,66)

Os dados estão apresentados como média \pm desvio padrão ou valor numérico e percentual.

Abreviações: DRC= Doença Renal Crônica; DRPAD= Doença renal policística autossômica dominante; GNC= glomerulopatia crônica; HD= Hemodiálise; DP= Diálise Peritoneal; DAC= Doença arterial coronariana; DAOP= Doença arterial obstrutiva periférica; AVEi= Acidente vascular encefálico isquêmico; IC= Insuficiência cardíaca; CRVM= cirurgia de revascularização miocárdica; HA= Hipertensão arterial; DM= Diabetes mellitus; PTX= Paratireoidectomia.

4.2 Avaliação laboratorial

Na Tabela 2 descrevemos as análises bioquímicas dos pacientes do estudo.

Tabela 2 - Análises bioquímicas de 151 pacientes receptores de transplante renal.

Variável (unidade)	VR	Média \pm DP
Cr (mg/dL)	0,7 -1,5	1,57 \pm 0,72
Ca (mg/dL)	8,4 - 10,5	9,74 \pm 0,92
P (mg/dL)	2,5 - 5,6	3,43 \pm 0,73
PTH (pg/mL)	14,5-87,1	164,08 \pm 168,33
25-VitD (ng/mL)	20 – 50	25,43 \pm 20,55
FAT (U/L)	65 – 300	214,41 \pm 172,76
GGT (U/L)	11 – 50	35,08 \pm 31,25
Glicose (mg/dL)	70-99	103,81 \pm 35,26
HB1AC (%)	4,3 –6,1	7,00 \pm 3,70
CT (mg/dL)	< 200	190,29 \pm 50,74
LDL (mg/dL)	<130	106,67 \pm 43,44
HDL (mg/dL)	> 35	45,93 \pm 13,86
TG (mg/dL)	< 150	190,28 \pm 131,79
FECa (%)	< 2	1,14 \pm 1,20
FEP (%)	< 15	20,69 \pm 11,12
FGF23 (ng/mL)	< 0.3	1,34 \pm 6,52
PCR (mg/dL)	< 1,0	0,71 \pm 1,07
FERRITINA (ng/dL)	28-397,0	476,91 \pm 345,87

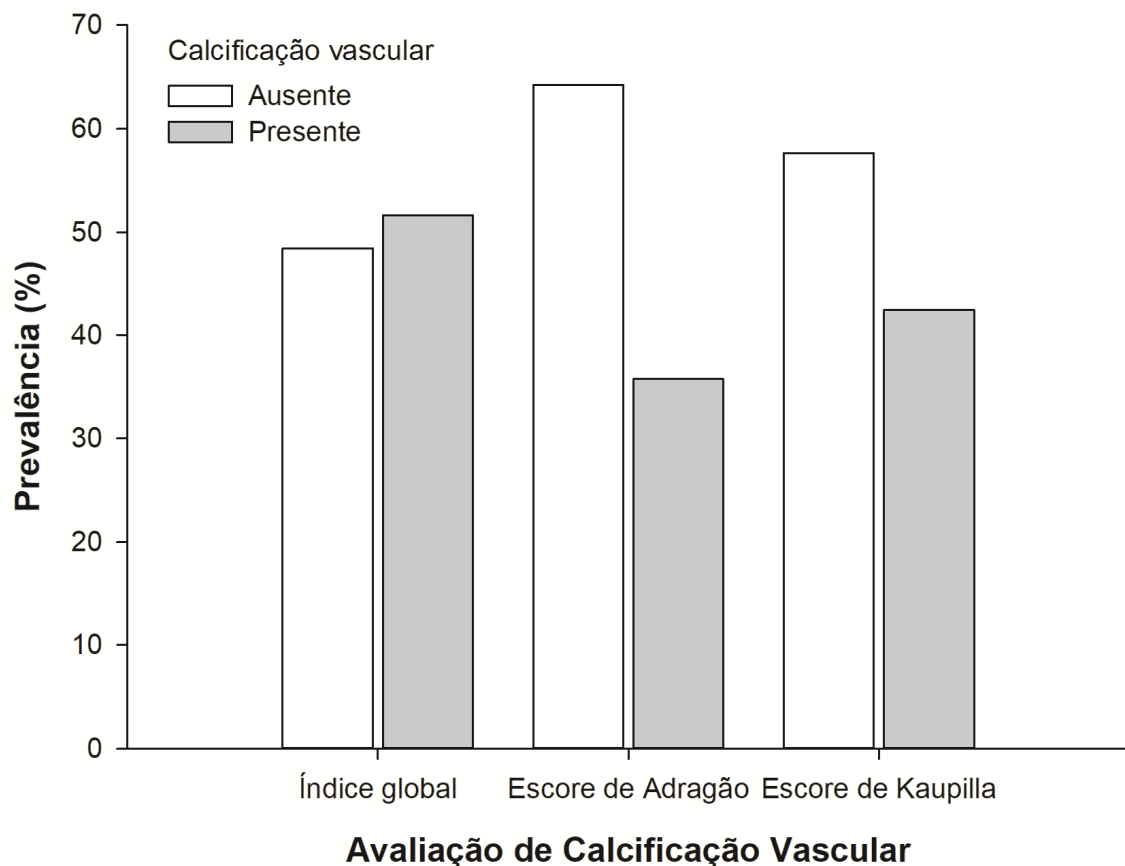
Abreviações:VR= valor de referência; Cr= creatinina sérica; Ca= cálcio total; P= fósforo; PTH= paratormônio; 25-VitD= 25-hidroxivitamina D; FAT= fosfatase alcalina total; GGT= gamaglutamiltransferase; HB1AC= hemoglobina glicada; CT= colesterol total; TG= triglicérides; FECa= fração de excreção urinária de cálcio; FEP= fração de excreção urinária de fósforo; PCR= proteína C reativa.

4.3 Prevalência de calcificação vascular e estimativa de risco cardiovascular

A prevalência de calcificação vascular na amostra avaliada foi de 51,65%, 35,76% e 42,38% considerando, respectivamente, o índice global de calcificação vascular, o escore de Adragão e o escore de Kaupilla (figura 7).

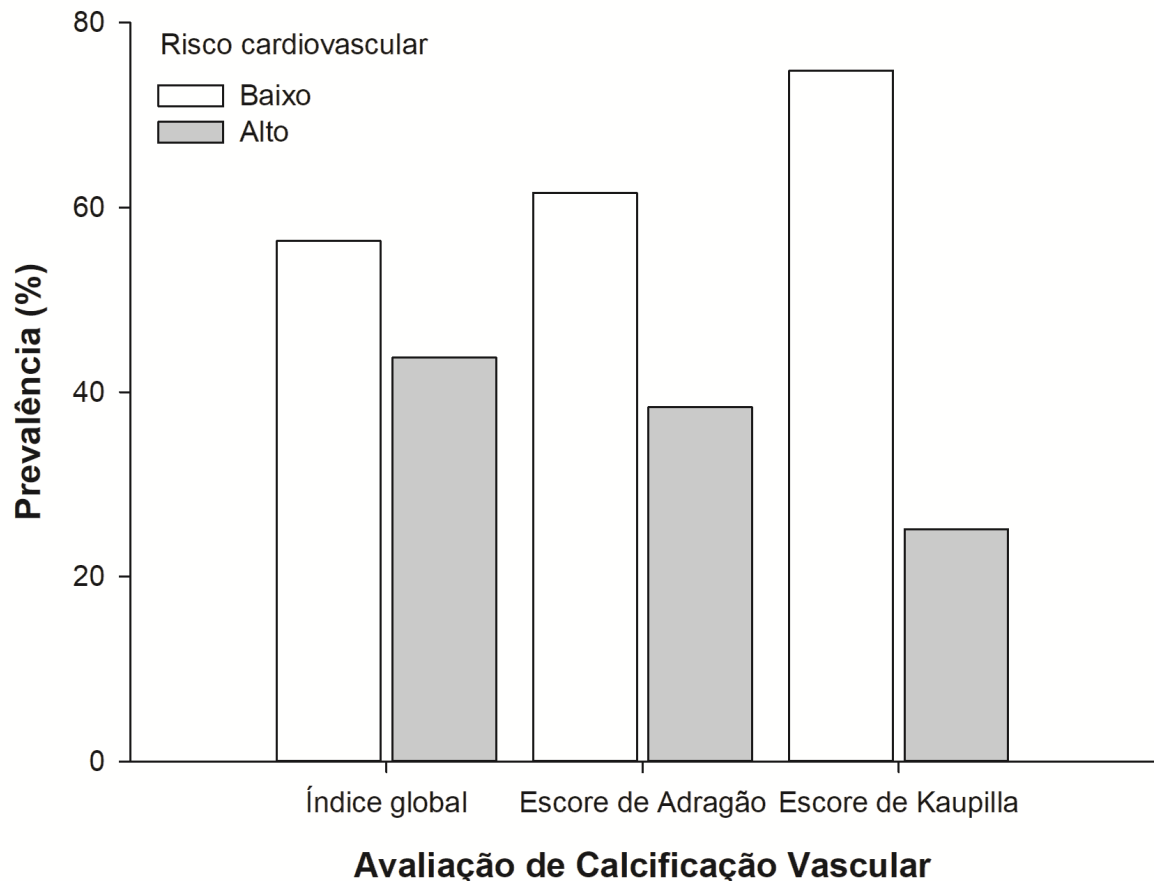
Pode-se observar que, em relação ao índice global, 43,7% dos pacientes foram classificados como alto risco cardiovascular e, quando se considerou o escore de Adragão e Kaupilla, 38,4% e 25,2%, respectivamente (figura 8).

Figura 7 - Prevalência de calcificação vascular em 151 pacientes transplantados renais, segundo o índice global de calcificação vascular, o escore de Adragão e escore de Kaupilla.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 8 - Estimativa de risco cardiovascular em 151 pacientes transplantados renais, baseados no índice global de calcificação vascular, escore de Adragão e escore de Kaupilla.



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.4 Associação entre os dados clínico-demográficos e laboratoriais com a estimativa de risco cardiovascular

Nas tabelas 3, 4 e 5 descrevemos a associação entre os dados clínico-demográficos e a estimativa de risco cardiovascular, baseada no índice global de calcificação vascular, escore de Adragão e escore de Kaupilla. Como demonstrado na tabelas e em representações gráficas (Figuras 9 a 15), levando em consideração o índice global, houve diferença significativa entre as variáveis idade, Escore de Framingham, presença de DAC, DM e tabagismo, comparando o grupo de alto risco com o grupo de baixo risco cardiovascular. Considerando o escore de Adragão, houve diferença significativa entre as variáveis idade, escore de Framingham, DM e estágios da DRC, comparando o grupo de alto risco com o grupo de baixo risco cardiovascular. Já em relação ao escore de Kaupilla, houve diferença significativa entre as

variáveis idade, escore de Framingham, DAC, insuficiência cardíaca e tabagismo, comparando o grupo de alto risco com o grupo de baixo risco cardiovascular.

Tabela 3 - Associação de dados clínico-demográficos entre os pacientes do grupo de alto e baixo risco cardiovascular, baseado no índice global de calcificação vascular.

Índice global de CV				
Variável	Baixo risco	Alto risco	95% CI	P value
	CV	CV		
Pacientes	85	66		
n (%)	(56,3)	(43,7)		
Idade (anos)	48,99 ± 11,74	60,15 ± 9,19	-14,53 -7,04	0,00
DAC	3 (3,5)	9 (13,6)		0,04
IC	4 (4,7)	7 (10,6)		0,28
Diabetes mellitus	22 (25,9)	34 (51,5)		0,002
Tabagismo	16 (18,8)	29 (39,4)		0,00
Escore de Framingham				
Baixo risco	31 (36,9)	8 (12,1)		< 0,00
Risco moderado	20 (23,8)	6 (9,1)		< 0,00
Alto risco	33 (39,3)	52 (78,8)		< ,001
Estágio da DRC				
DRC 1	5 (5,9)	6 (9,1)		0,13
DRC 2	36 (42,4)	15 (22,7)		0,13
DRC 3a	16 (18,8)	17 (25,8)		0,13
DRC 3b	18 (21,2)	15 (22,7)		0,13
DRC 4	10 (11,7)	13 (19,7)		0,13
DRC 5	0 (0)	0 (0)		0,13

Os dados representam a média ± desvio padrão ou número e percentual.

95% CI,* Intervalo de 95% de confiança para a média populacional (limites superior; limite inferior).

Abreviações: Alto risco CV = alto risco cardiovascular; Baixo risco CV= Baixo risco cardiovascular; DRC= Doença Renal Crônica; DAC= doença arterial coronariana; IC= Insuficiência Cardíaca.

Tabela 4 - Associação de dados clínico-demográficos entre os pacientes do grupo de alto e baixo risco cardiovascular, baseado no escore de Adragão.

Variável	Escore de Adragão		95% CI	P value
	Baixo risco CV	Alto risco CV		
Pacientes	93	58		
n (%)	(61,6)	(38,4)		
Idade (anos)	49,97 ± 11,78	60,12 ± 9,61	-13,62 -6,68	0,00
DAC	4 (4,3)	8 (13,8)		0,07
IC	5 (5,4)	6 (10,3)		0,41
Diabetes mellitus	25 (26,9)	31 (53,4)		0,00
Tabagismo	22 (23,7)	20 (34,5)		0,20
Escore de Framingham				
Baixo risco	32 (34,8)			< 0,00
		7 (12,1)		
Risco moderado	22 (23,9)	4 (6,9)		< 0,00
Alto risco	38 (41,3)	47 (81)		< 0,00
Estágio da DRC				
DRC 1	5 (5,4)	6 (10,3)		0,04
DRC 2	40 (43)	11 (19)		0,04
DRC 3a	18 (19,4)	15 (25,9)		0,04
DRC 3b	19 (20,4)	14 (24,1)		0,04
DRC 4	11 (11,9)	12 (20,7)		0,04
DRC 5	0 (0)	0 (0)		0,04

Os dados representam a média ± desvio padrão ou número e percentual.

95% CI,* Intervalo de 95% de confiança para a média populacional (limites superior; limite inferior).

Abreviações: Alto risco CV = alto risco cardiovascular; Baixo risco CV= Baixo risco cardiovascular; DRC= Doença Renal Crônica; DAC= doença arterial coronariana; IC= Insuficiência Cardíaca.

Tabela 5 - Associação de dados clínico-demográficos entre os pacientes do grupo de alto e baixo risco cardiovascular, baseado no escore de Kaupilla.

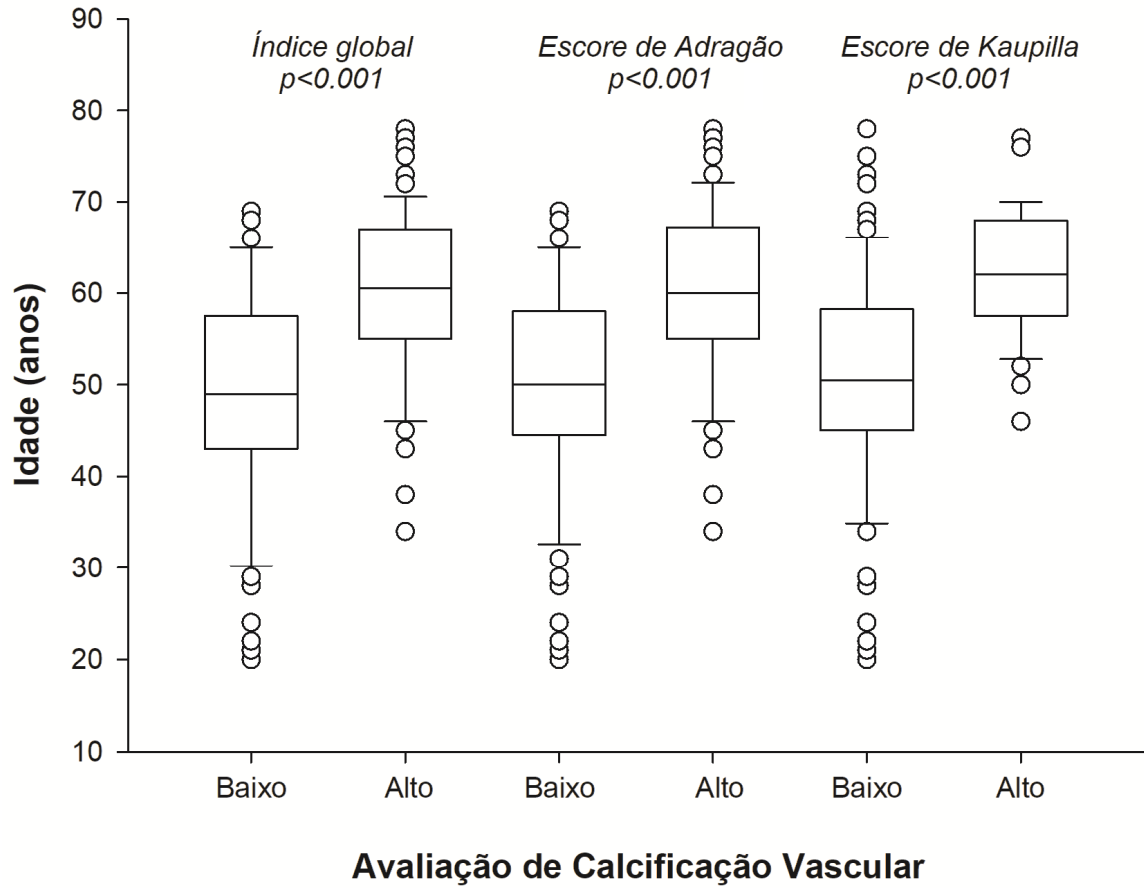
Escore de Kaupilla				
Variável	Baixo risco	Alto risco	95% CI	P value
	CV	CV		
Pacientes	113	38		
n (%)	(74,8)	(25,2)		
Idade (anos)	50,79 ± 12,33	62,33 ± 0,74	-15,01 -8,08	0,00
DAC	2 (2)	8 (24,2)		< 0,00
IC	4 (4,1)	6 (18,2)		0,02
Diabetes mellitus	32 (32,7)	17 (51,5)		0,08
Tabagismo	20 (20,4)	16 (48,5)		0,00
Escore de Framingham				
Baixo risco	31 (32)	2 (6,1)		0,00
Risco moderado	19 (19,6)	4 (12,1)		0,00
Alto risco	47 (48,5)	27 (81,8)		0,00
Estágio da DRC				
DRC 1	9 (9,2)	1 (3)		0,80
DRC 2	35 (35,7)	12 (36,4)		0,80
DRC 3a	19 (19,4)	9 (27,3)		0,80
DRC 3b	22 (22,4)	7 (21,2)		0,80
DRC 4	13 (13,2)	4 (12,1)		0,80
DRC 5	0 (0)	0 (0)		0,80

Os dados representam a média ± desvio padrão ou número e percentual.

95% CI,* Intervalo de 95% de confiança para a média populacional (limites superior; limite inferior).

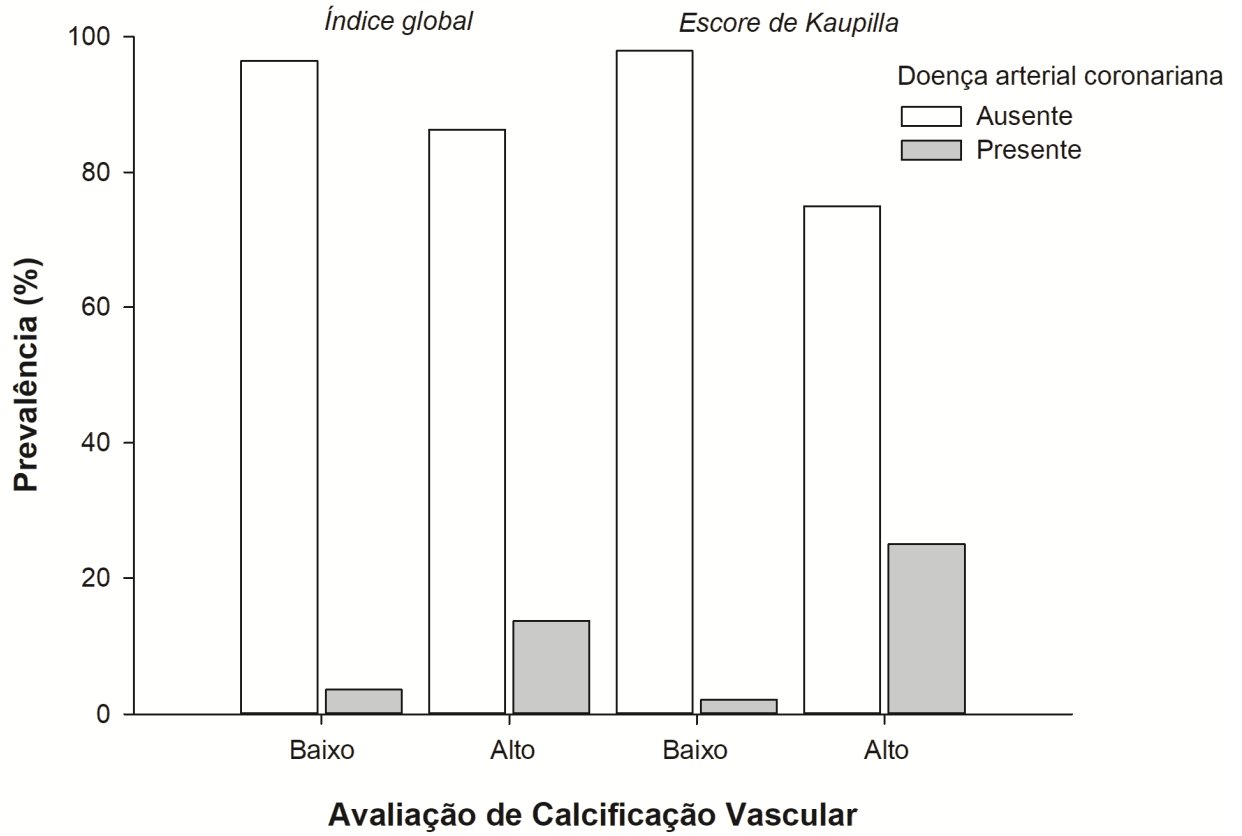
Abreviações: Alto risco CV = alto risco cardiovascular; Baixo risco CV= Baixo risco cardiovascular; DRC= Doença Renal Crônica; DAC= doença arterial coronariana; IC= Insuficiência Cardíaca.

Figura 9 - Comparação da variável idade entre o grupo de baixo e alto risco cardiovascular, baseados no índice global de calcificação vascular e nos escores de Adragão e de Kaupilla.



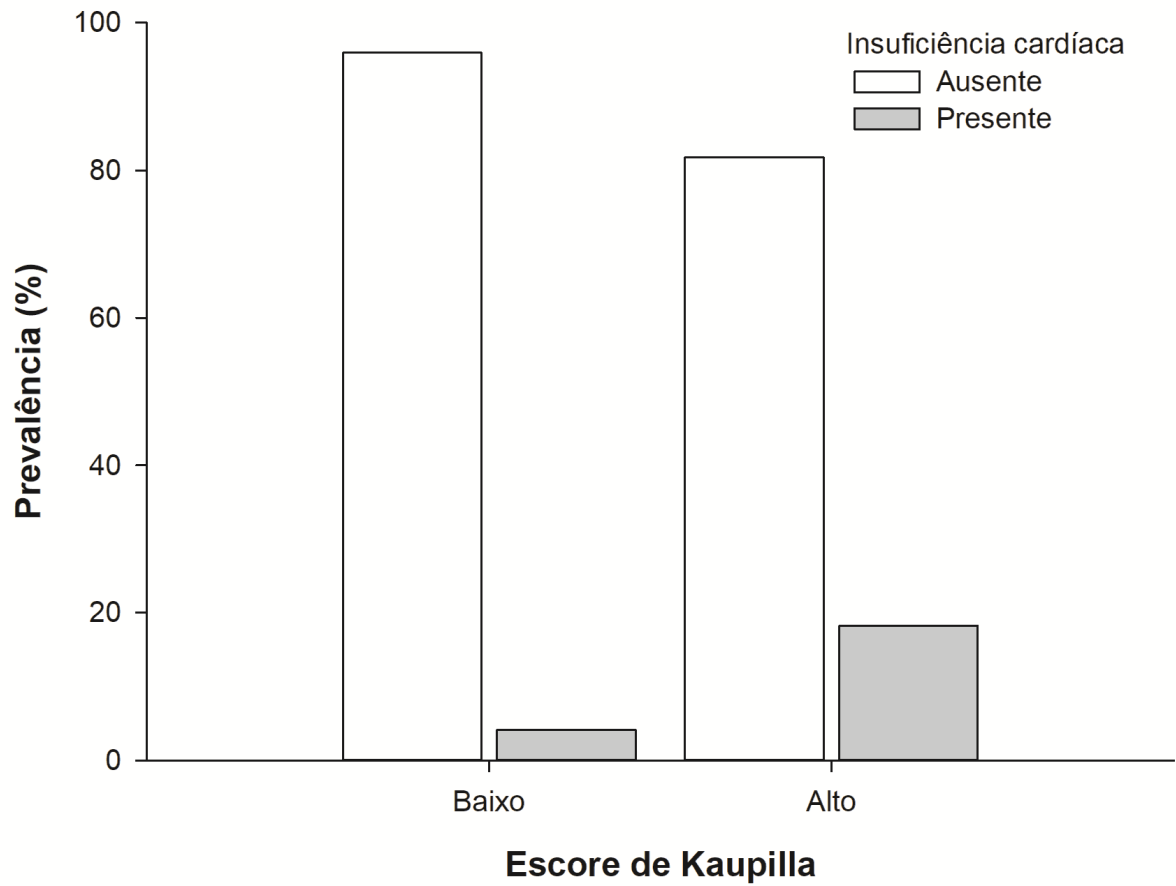
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 10 - Comparação da variável doença arterial coronariana (DAC) entre o grupo de baixo e alto risco cardiovascular, baseados no índice global de calcificação vascular e no escore de Kaupilla.



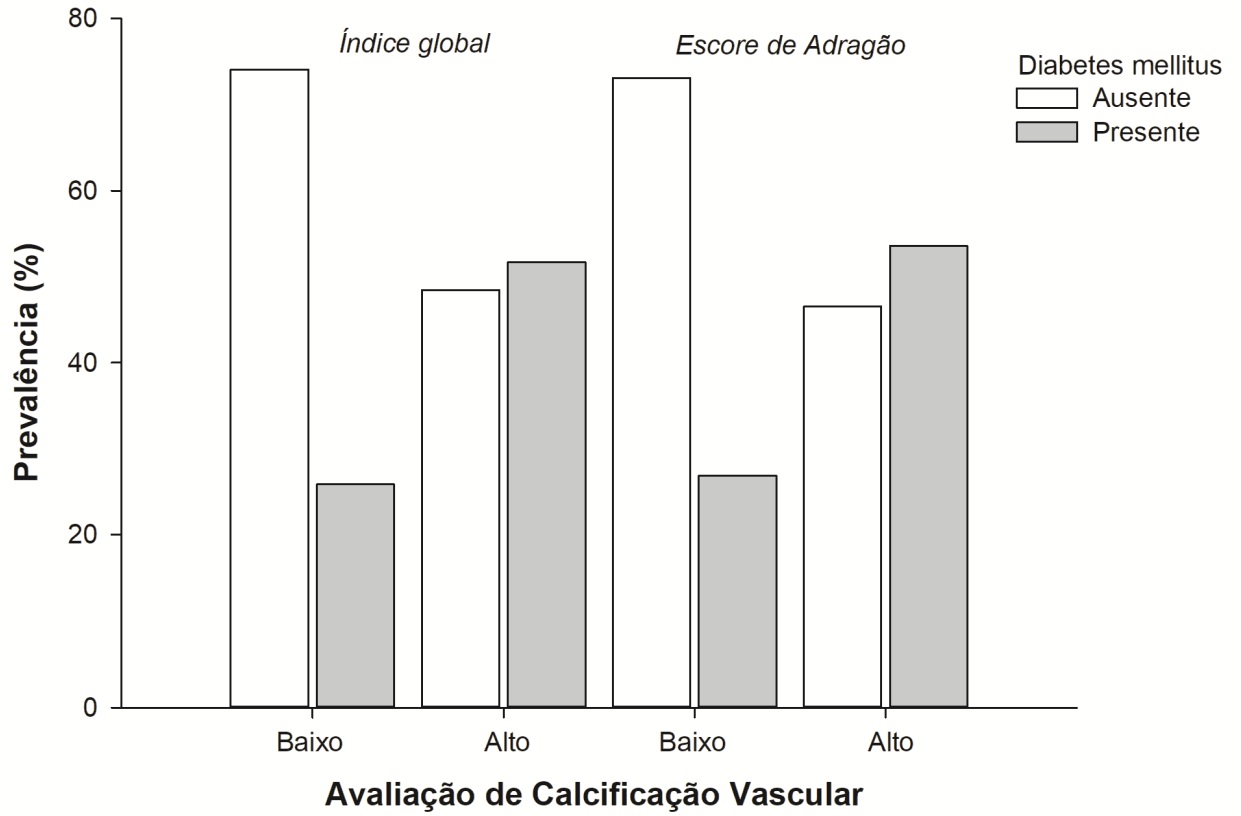
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 11 - Comparação da variável insuficiência cardíaca (IC) entre o grupo de baixo e alto risco cardiovascular, baseado no escore de Kaupilla.



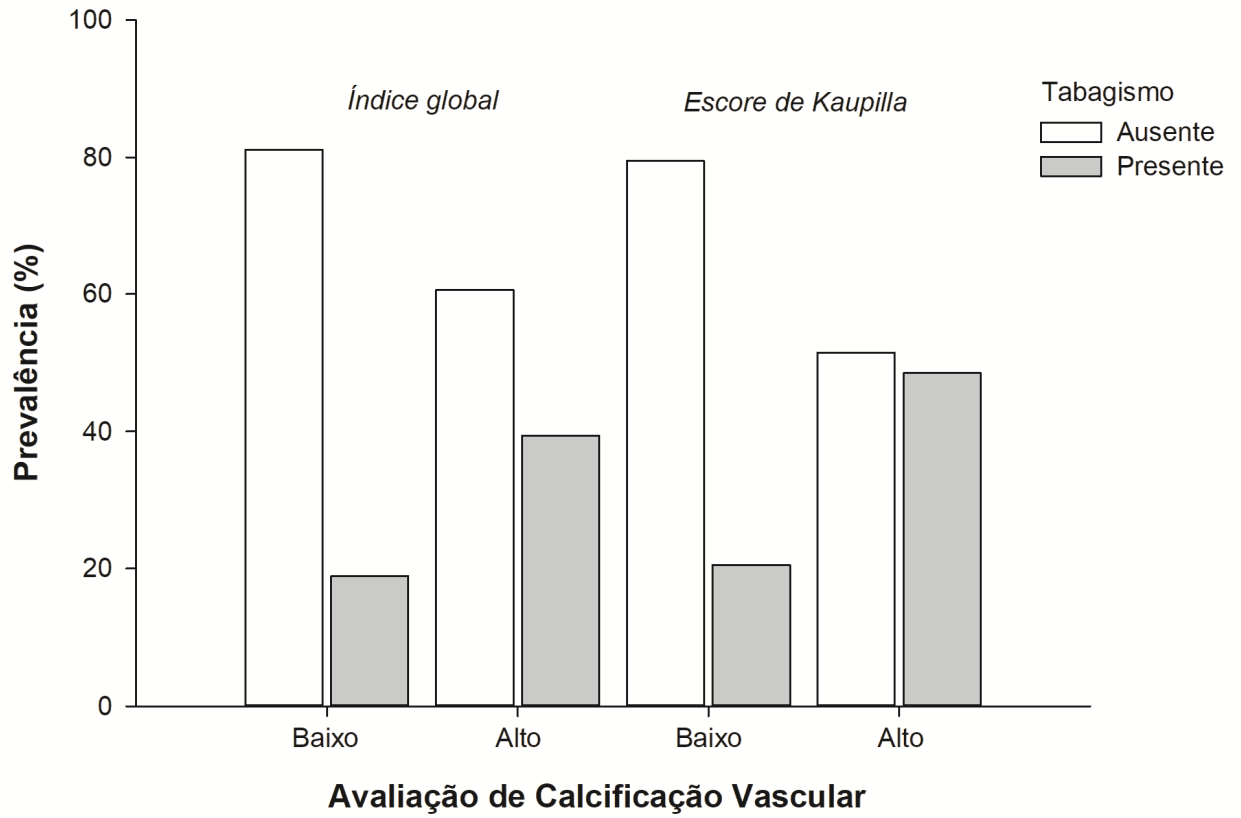
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 12- Comparação da variável diabetes mellitus (DM) entre o grupo de baixo e alto risco cardiovascular, baseados no índice global de calcificação vascular e no escore de Kaupilla.



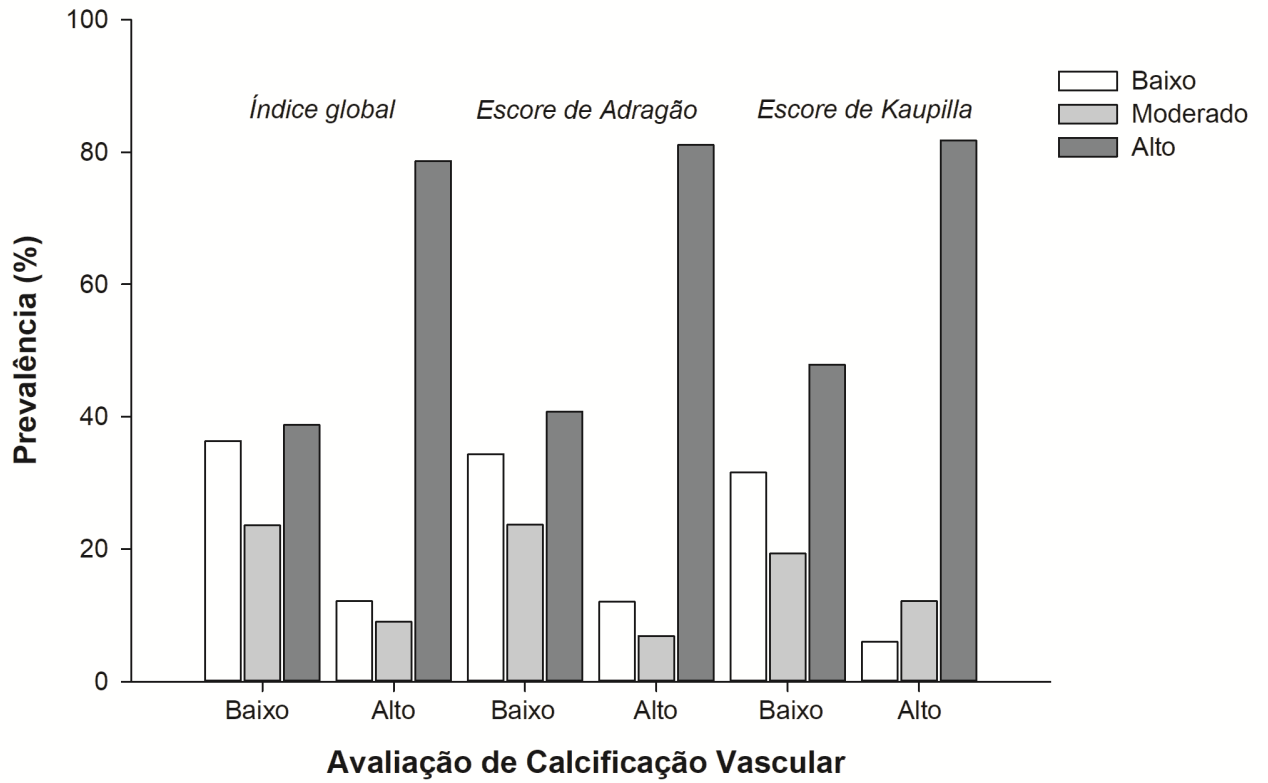
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 13- Comparação da variável tabagismo entre o grupo de baixo e alto risco cardiovascular, baseados no índice global de calcificação vascular e no escore de Kaupilla.



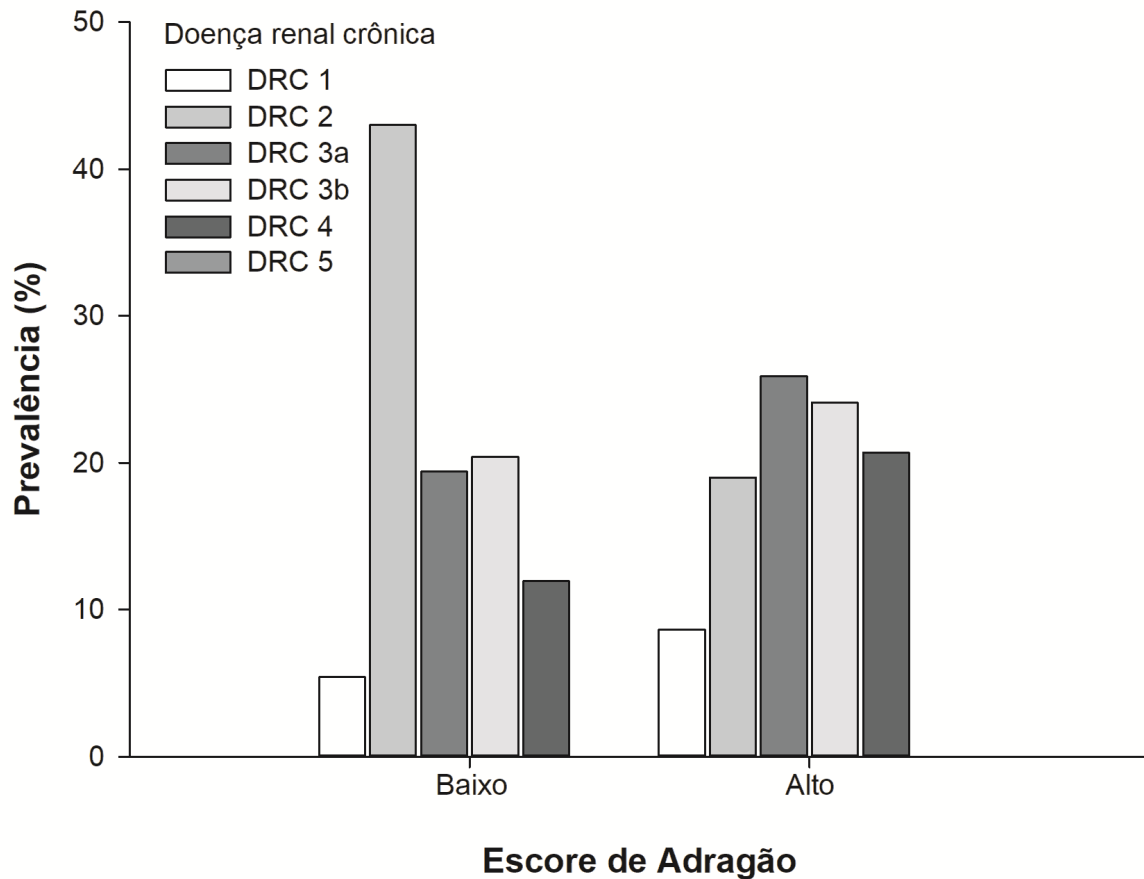
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 3 - Comparação do escore de Framingham entre o grupo de baixo e alto risco cardiovascular, baseados no índice global de calcificação vascular e nos escores de Adragão e de Kaupilla.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 4 - Comparação do estágio da DRC entre o grupo de baixo e alto risco cardiovascular, baseado no escore de Adragão.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Na Tabela 6 e nas representações gráficas (Figuras 16 a 18), demonstramos a comparação das análises bioquímicas entre o grupo com alto e baixo risco cardiovascular, considerando o índice global de calcificação vascular, escore de Adragão e escore de Kaupilla. As dosagens de glicose e HB1AC foram significativamente maiores no grupo de alto em comparação com o grupo de baixo risco cardiovascular, considerando o índice global e o escore de Adragão. Já as dosagens de 25-hidroxivitamina D foram significativamente menores no grupo de alto risco em comparação com o grupo de baixo risco cardiovascular, considerando o escore de Kaupilla.

Tabela 6 - Comparação das dosagens de glicose, hemoglobina glicada e 25-hidroxivitamina D entre os pacientes do grupo de alto e baixo risco cardiovascular, baseados no índice global de calcificação vascular, escore de Adragão e escore de Kaupilla.

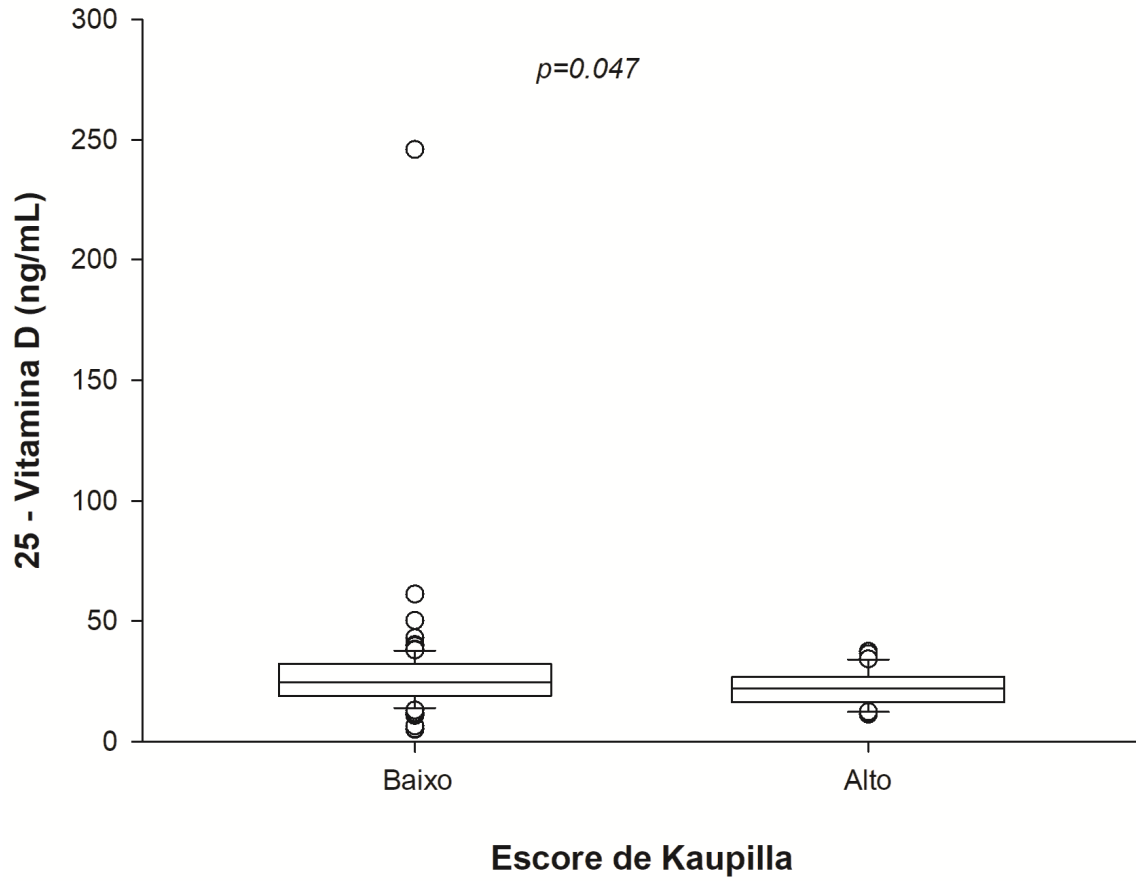
Variável (unidade)	Global				Adragão				Kaupilla			
	Baixo risco CV	Alto risco CV	95 %	P- value	Baixo risco CV	Alto risco CV	95 %	P- value	Baixo risco CV	Alto risco CV	95 %	P- value
Pacientes n (%)	85 (56,3)	66 (43,7)			93 (61,6)	58 (38,4)			113 (74,8)	38 (25,2)		
25-VitD (ng/ml)	27,18 ±25,5	23,19 ±8,84	-1,9 +9,9	0,18	26,9 ±24	23,06 ±9,04	-1,7 +9,4	0,17	27,68 ±24,4	22,07 ±7,21	+0,0 +11	0,04
Glicose (mg/dL)	92,13 ±17,5	114,4 ±46,7	-34 -10	0,00	93,2 ±19	115,8 ±48,3	-35 -9,2	0,00	99,60 ±37,0	106,6 ±27,6	-19 +5,0	0,24
HB1AC (%)	6,42 ±1,21	7,47 ±1,82	-1,7 -0,3	0,00	6,5 ±1,2	7,51 ±1,89	-1,7 -0,2	0,00	6,78 ±1,34	7,10 ±1,68	-1,1 +0,4	0,42

Os dados representam a média ± desvio padrão ou número (percentual).

95% CI,* Intervalo de 95% de confiança para a média populacional (limites superior; limite inferior).

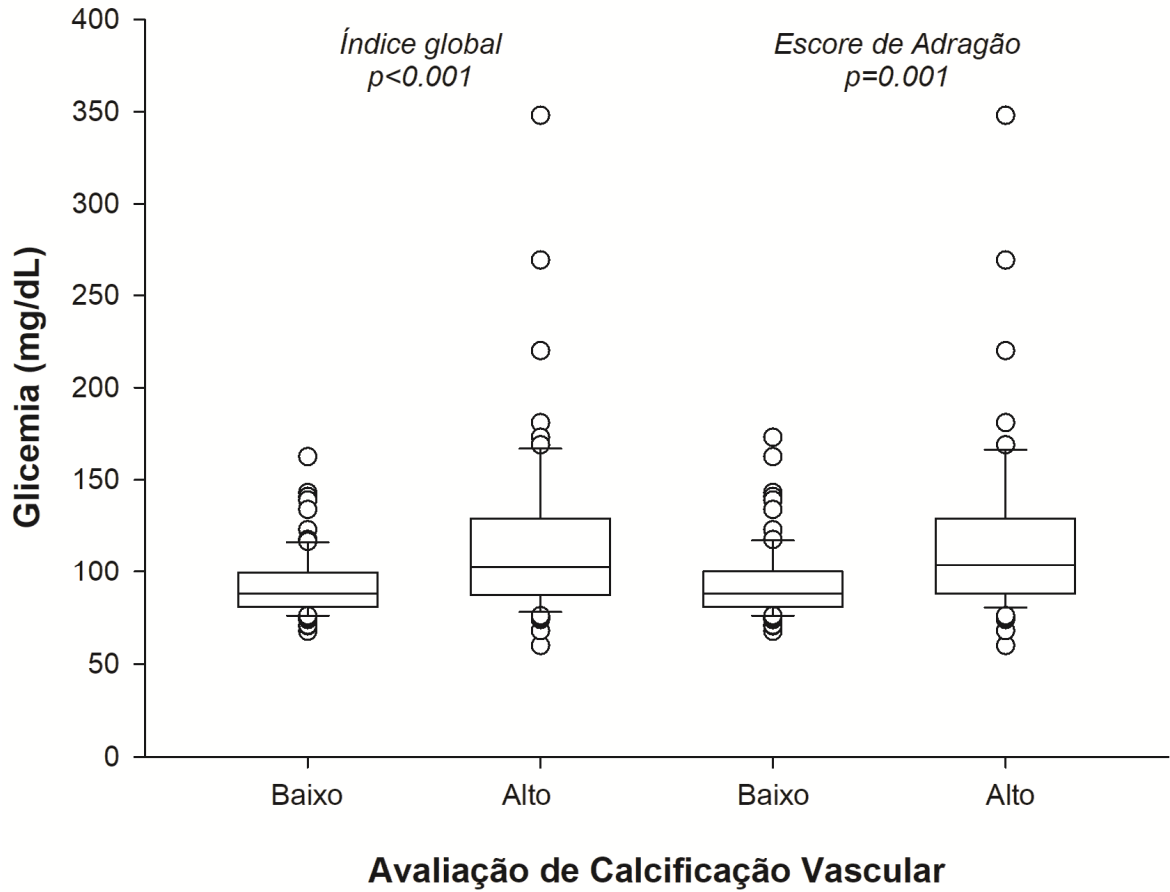
Abreviações: VR= valor de referência; Alto risco CV= alto risco cardiovascular; Baixo risco CV= Baixo risco cardiovascular; 25-VitD= 25-hidroxivitamina D; HB1AC= hemoglobina glicada.

Figura 5 - Comparação dos valores de 25-hidroxivitamina D entre o grupo de baixo e alto risco cardiovascular, baseado no escore de Kaupilla.



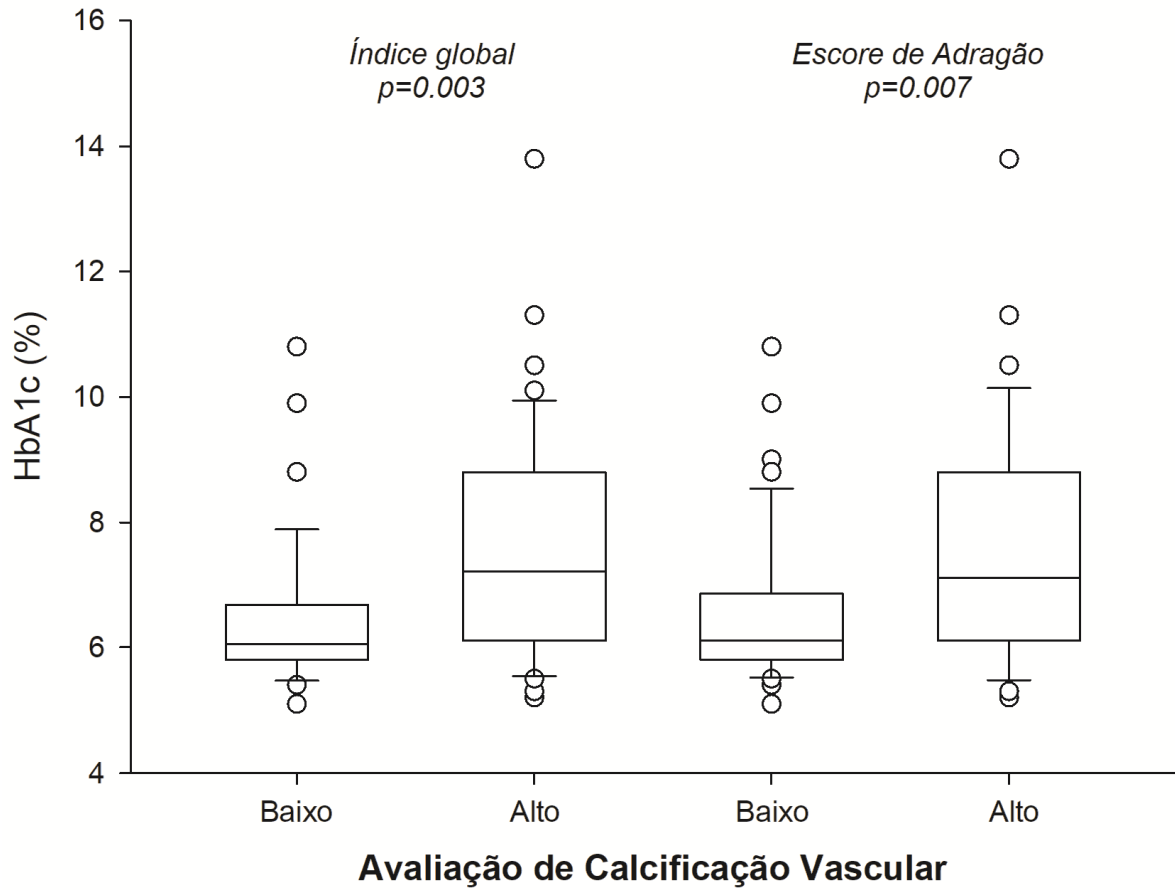
Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 17- Comparação dos valores de glicemia entre o grupo de baixo e alto risco cardiovascular, baseados no índice global de calcificação vascular e no escore de Adragão



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 18- Comparação dos valores do HB1AC entre o grupo de baixo e alto risco cardiovascular, baseados no índice global de calcificação vascular e no escore de Adragão.



Fonte: Elaborado pelo autor.

5 DISCUSSÃO

A prevalência de CV em receptores de transplante renal no nosso estudo foi de 51,65%, 35,76% e 42,38% considerando, respectivamente, o índice global de calcificação vascular, o escore de Adragão e o escore de Kaupilla. Em relação à estimativa de risco cardiovascular, a prevalência de indivíduos de alto risco foi de 43,7%, 38,4% e 25,2%, considerando, respectivamente, o índice global de calcificação vascular, o escore de Adragão e o escore de Kaupilla.

Rosas *et al.* avaliaram 79 receptores de transplante renal, assintomáticos e sem história prévia de DAC, quanto a presença de CAC através da realização de tomografia computadorizada de coronárias e cálculo do escore de Agatston 4 meses após o transplante renal. A prevalência de CAC foi de 65%. A idade avançada e tempo de diálise foram considerados fatores de risco independentes para CAC (ROSAS *et al.*, 2005).

Hernandez *et al.* conduziram um estudo retrospectivo com 1.117 pacientes receptores de transplante renal doador falecido em centro único na Espanha utilizando radiografias simples da região aorto-iliaca e um diferente método de pontuação, identificando uma prevalência de CV da ordem de 24,4% (HERNÁNDEZ *et al.*, 2005).

Um estudo realizado por K Chau *et al.* avaliou 531 pacientes transplantados renais (69%) ou pâncreas-rim (31%) após 4 semanas do transplante utilizando o escore de Kaupilla, sendo encontrada prevalência de CV em 48% entre os receptores de transplante renal (CHAU; MARTINEZ; ELDER, 2014).

K Vipattawat *et al.* avaliaram 132 pacientes receptores de transplante renal há mais de 1 ano quanto a presença e a severidade de CV através do escore de Kaupilla e de Adragão e compararam com 129 pacientes com DRC estágio 5-5D inscritos para realização de transplante renal. Foi criado o escore total de CV (0 a 48), que representa o escore de Kaupilla (0 a 24) somado ao escore de Adragão (0 a 4) multiplicado por 6 (escore de kaupilla + [escore de Adragão x 6]). Considerando o escore total de CV, a prevalência encontrada foi de 54,5% em receptores de transplante renal e 62,8% em pacientes com DRC estágio 5-5D. Considerando o escore de Kaupilla, a prevalência encontrada foi de 45,5% em receptores de transplante renal e 52,7% em pacientes com DRC estágio 5-5D. Já levando em consideração o escore de Adragão, a prevalência encontrada foi de 38,6% em receptores de transplante renal e 35,7% em pacientes com DRC estágio 5-5D. CV significativa foi caracterizada pelo escore total de CV ≥ 6 . Após análise por regressão multivariada, foi demonstrado que o aumento da idade e do tempo de diálise associam-se, de forma independente, à CV nos dois grupos de pacientes. A gravidade da CV aumentou com o tempo

após o transplante renal e tornou-se mais substancial após 5 anos do mesmo (VIPATTAWAT *et al.*, 2014).

Lewis *et al.* avaliaram 623 pacientes após 30 dias do transplante (410 transplantados renais e 213 transplantados pâncreas-rim) quanto à presença de CAA através do escore de Kaupilla, sendo encontrada prevalência de CV de 44%. Indivíduos com pontuação no escore de Kaupilla entre 8 a 24 pontos foram classificados como CAA severa (18,1%). Esse mesmo estudo demonstrou que a presença e a severidade da CAA está associada a eventos cardiovasculares e mortalidade (LEWIS *et al.*, 2019).

A prevalência de CV em pacientes com DRC Estágio 5D foi amplamente descrita. E. Honkanen *et al.* incluíram 933 pacientes com DRC estágio 5D em 47 centros de 6 países da Europa e avaliaram a presença da CAA através do escore de Kaupilla. A prevalência de CV (escore de Kaupilla ≥ 1), foi de 81% (HONKANEN *et al.*, 2008). MA Kraus, PA Kalra *et al.* realizaram um estudo observacional multicêntrico em 12 centros nos Estados Unidos da América, Canadá, Porto Rico, Espanha e Reino Unido, sendo incluídos 275 pacientes em hemodiálise. Todos realizaram coleta de exames laboratoriais, ecocardiograma com escore de calcificação das valvas mitral e aórtica e radiografia simples de coluna lombar em perfil com cálculo do escore de Kaupilla. A totalidade dos pacientes (100%) tinha calcificação de valva mitral ou aórtica e 77,8% tinham CAA (escore de Kaupilla ≥ 1). Nenhum paciente estava sem calcificação nos dois sítios (KRAUS *et al.*, 2015). Xiong *et al.* conduziram um estudo observacional multicêntrico na China em que avaliaram 1.497 pacientes com DRC estágio 5D, sendo 78,3% em HD e 21,7% em DP, quanto a presença de CAC através tomografia computadorizada e cálculo do escore de Agatston, CAA através da radiografia de coluna lombar em perfil e cálculo do escore de Kaupilla e calcificação valvar cardíaca através do ecocardiograma. CV total foi definida pela presença de calcificação em ≥ 1 sítio. A prevalência de CV foi de 77,4%, 68,3%, 46,8% e 29,0%, considerando, respectivamente, CV total, CAC, CAA e calcificação valvar. Comparando pacientes em HD e DP, os pacientes em HD têm maior prevalência de CV (LIU *et al.*, 2018).

Górriz *et al.* avaliaram 742 pacientes de 39 centros da Espanha com DRC estágio 3-5, não dialíticos, quanto à presença de CV através do escore de Kaupilla e do escore de Adragão. A prevalência de CV encontrada foi de 79% (escore de Adragão ≥ 1 ou escore de Kaupilla ≥ 1) e CV severa foi encontrada em 47% (escore de Adragão ≥ 3 ou escore de Kaupilla ≥ 6) (GORRIZ *et al.*, 2015).

As taxas de prevalência de CV em receptores de transplantes renais nos estudos citados assemelham-se com as taxas que encontramos, quando o método de avaliação

utilizado foi o mesmo. Quando se utilizou a tomografia computadorizada com avaliação da CAC, a prevalência tende a ser mais elevada em decorrência da provável maior sensibilidade do método. Quando comparamos com os estudos com DRC estágio 5, observamos uma prevalência significativamente maior nesses pacientes em relação aos receptores de transplante renal (tabela 7).

Tabela 7 - Comparação entre os estudos que avaliaram a prevalência de calcificação vascular em pacientes com doença renal crônica.

Estudo	População do estudo	Método de avaliação	Prevalência de CV (%)
Drumond (2023)	151 receptores de transplante renal	Índice global de CV*	51,65
		Escore de Adragão	35,76
		Escore de Kaupilla	42,38
Rosas et al. (2005)	79 receptores de transplante renal	Escore de Agatston	65
Hernandez et al. (2005)	1.117 receptores de transplante renal	CAA*	24,4
K Chau et al. (2014)	531 receptores de transplante renal	Escore de Kaupilla	48%
K Vipattawat et al. (2014)	132 receptores de transplante renal	Escore total de CV	54,5
		Escore de Adragão	38,6
		Escore de Kaupilla	45,5
	129 pacientes com DRC estágio 5-5D	Escore total de CV	62,8
		Escore de Adragão	35,7
		Escore de Kaupilla	52,7
Lewis et al. (2019)	410 receptores de transplante renal	Escore de Kaupilla	44
E. Honkanen et al. (2008)	933 pacientes com DRC estágio 5D	Escore de Kaupilla	81
MA Kraus, PA	275 pacientes com DRC	Escore de Kaupilla	77,8
Kalra et al. (2015)	estágio 5 D em hemodiálise	Calcificação valvar	100
Xiong et al. (2018)	1.497 pacientes com DRC estágio 5D	Índice de CV total*	77,4
		Escore de Agatston	68,3
		Escore de Kaupilla	46,8
		Calcificação valvar	29,0

Abreviações: DRC = doença renal crônica; CAA= calcificação de aorta abdominal; CV= calcificação vascular;

* = método de avaliação da calcificação vascular próprio do estudo.

A relação entre idade e CV é amplamente descrita (GORRIZ *et al.*, 2015) (HONKANEN *et al.*, 2008b) (LONDON *et al.*, 2003) (RAGGI *et al.*, 2002) (ROSAS *et al.*, 2005) (CHAU; MARTINEZ; ELDER, 2014), compatível com nosso achado de idade mais elevada no grupo de alto risco cardiovascular. A média de idade da amostra do nosso estudo foi de 53,86 anos ($\pm 12,02$ DP), enquanto no grupo de alto risco cardiovascular foi de 60,15 anos ($\pm 9,19$ DP) e no grupo de baixo risco cardiovascular foi de 48,99 anos ($\pm 11,74$ DP), considerando o índice global de CV. K Chau *et al.* avaliaram 531 pacientes transplantados renais ou pâncreas-rim, tendo encontrado uma idade média de 47 anos entre os receptores de transplante renal e 39 anos entre os receptores de transplante pâncreas-rim. Houve associação significativa entre CV, avaliada através do escore de Kaupilla, e a idade ($p < 0.001$). No entanto, esse estudo não avaliou a severidade da CV, mas sim a prevalência da mesma e a associação com variáveis demográficas, laboratoriais e densidade mineral e óssea através o Z-score. Interessante notar o achado de elevada prevalência de CV (48% em receptores de transplante renal), apesar da idade média da amostra considerada baixa, o que ressalta o fato da CV ser comumente um achado precoce nos pacientes com DRC. Apesar disso, o aumento da idade eleva, ainda mais, a prevalência da CV (CHAU; MARTINEZ; ELDER, 2014).

A presença de DM e DCV (DAC e IC) foi maior no grupo de alto risco cardiovascular, o que também já foi demonstrado em estudos anteriores (GORRIZ *et al.*, 2015) (HONKANEN *et al.*, 2008) (LONDON *et al.*, 2003) (RAGGI *et al.*, 2002) (ROSAS *et al.*, 2005) (XIONG *et al.*, 2023). Rosas *et al.* avaliaram 79 receptores de transplante renal e encontraram associação significativa entre CAC e DM. Na amostra do estudo, 33,3% tinham diagnóstico de DM, sendo 20,5% DM tipo I e 12,8% DM tipo II. No grupo não calcificado ($n = 29$), 17,9% eram diabéticos, enquanto no grupo calcificado ($n = 50$), 43,8% eram diabéticos ($p = 0,02$). A média do escore de CAC nos indivíduos diabéticos foi 127,8, enquanto nos não-diabéticos foi de 28,9 ($p = 0,05$). Concluiu-se que a presença e a severidade da CAC apresentaram associação com o diagnóstico de DM (ROSAS *et al.*, 2005). Honkanen *et al.* estudaram 933 pacientes com DRC estágio 5D e identificaram a associação entre CAA, mensurada através do escore de Kaupilla, com a história pregressa de DCV. 43,7% dos indivíduos avaliados apresentavam histórico de DCV, sendo que esses pacientes possuíam maior severidade de CAA (média do escore de kaupilla $13,9 \pm 0,4$) quando comparado aos pacientes sem histórico de DCV (média do escore de Kaupilla $7,9 \pm 0,4$) ($p < 0,0001$) (HONKANEN *et al.*, 2008). A CV em outros sítios, como a CAA, é fortemente associada com a CAC e, conseqüentemente, com a DAC e IC.

Em nosso estudo, a média da glicemia e da hemoglobina glicada foi de 92,13 ($\pm 17,5$ DP) e 6,42 ($\pm 1,21$ DP) no grupo de baixo risco cardiovascular, comparado com 114,4 ($\pm 46,7$ DP) e 7,47 ($\pm 1,82$ DP) no grupo de alto risco cardiovascular, considerando o índice global de CV. XIONG *et al.* incluíram 123 indivíduos com DRC estágio 5 em hemodiálise para avaliação de CAC, através do escore de Agaston. A glicemia apresentou associação significativa com a presença de CAC ($p=0,002$). A média da glicemia no grupo calcificado foi de 7,94 (mmol/L), enquanto que no grupo não-calcificado foi de 6,4 (mmol/L). Ao comparar os valores de glicemia entre o grupo com CAC leve e o grupo com CAC moderada a grave, não houve diferença significativa ($p=0,6$). Dessa forma, nesse estudo, os valores de glicemia se associaram com a CV, mas não com a severidade da mesma (XIONG *et al.*, 2023).

O tabagismo ativo foi maior no grupo de alto risco cardiovascular, baseado no índice global de CV e no escore de Kaupilla. Considerando este escore, a associação entre tabagismo e severidade da CV foi significativa ($p=0,00$). No grupo de baixo risco cardiovascular ($n=113$), 20 indivíduos eram tabagistas ativos (20,4%). Já no grupo de alto risco cardiovascular ($n=38$), 16 indivíduos eram tabagistas ativos (48,5%). O tabagismo já foi considerado um fator de risco independente para CV significativa (escore de Kaupilla > 6) em pacientes com DRC estágios 3 a 5 ($p=0,03$) por GORRIZ *et al.*. Essa correlação não ocorreu quando o critério de CV significativa foi o escore de Adragão ≥ 3 (GORRIZ *et al.*, 2015).

O escore de Framingham foi mais elevado em pacientes do grupo de alto risco cardiovascular, o que também já foi demonstrado anteriormente em indivíduos da população geral. Horbal *et al.* incluíram 4.073 indivíduos da população geral e demonstrou que aqueles com elevada CV da aorta têm pontuação significativamente maior no escore de Framingham, quando comparados aqueles com escores de CV normais (HORBAL *et al.*, 2023). O'Connor *et al.* avaliaram 829 adultos assintomáticos quanto a presença e a severidade da CAA, através de tomografia computadorizada de abdome e pelve sem contraste iodado. Eventos cardiovasculares, incluindo IAM, AVC, IC e morte, ocorreram em 19% dos pacientes em um seguimento médio de 12,5 anos. Nesse grupo de indivíduos, o grau de CAA era mais elevado, demonstrando ser um fator independente para prever eventos cardiovasculares, inclusive, com associação mais forte que o escore de Framingham (O'CONNOR *et al.*, 2019).

Os pacientes do grupo de alto risco cardiovascular, baseado no escore de Adragão, foram classificados em estágios mais avançados da DRC quanto comparado ao grupo de baixo risco cardiovascular. Lee *et al.* evidenciaram que o ClCr é menor em pacientes com DRC não dialítica e escore de Adragão > 3 do que em pacientes com escore de Adragão ≤ 3 (LEE *et al.*, 2012).

As dosagens de 25-hidroxivitamina D foram menores no grupo de alto risco cardiovascular, baseado no escore de Kaupilla. Wang *et al.* avaliaram 126 pacientes com DRC em TRS (hemodiálise), com realização da dosagem de 25-hidroxivitamina D e divisão em dois grupos: grupo da 25-hidroxivitamina D normal (> 30 ng/mL) e grupo da 25-hidroxivitamina D deficiente (≤ 30 ng/mL). Foi calculado o escore de Kaupilla para todos os indivíduos. A prevalência de CV foi significativamente maior no grupo com deficiência da 25-hidroxivitamina D (WANG *et al.*, 2015). Lee *et al.* avaliaram 225 pacientes (86 com DRC não dialítica e 139 com DRC dialítica), calculado o escore de Adragão e considerado > 3 como CV severa. A deficiência de 25-hidroxivitamina D foi considerada como fator independente associado à CV severa em pacientes com DRC não dialíticos e dialíticos (LEE *et al.*, 2012). Zhu *et al.* avaliaram 128 pacientes com DRC não dialítica em relação à CAC, através do escore de Agatston, e realizou dosagens laboratoriais, dentre elas a 25 hidroxivitamina D. Não houve diferença significativa entre as dosagens de 25-hidroxivitamina D entre o grupo com CAC > 10 e o grupo com CAC ≤ 10 (ZHU *et al.*, 2023).

Notamos maior associação de DCV (DAC e IC) e o tabagismo ativo com o escore de Kaupilla, uma vez que essas patologias foram mais prevalentes no grupo de alto risco cardiovascular, baseado apenas nesse escore de CV. O escore de Kaupilla foi descrito em 1997 em participantes do *Framingham heart study* (KAUPPILA *et al.*, 1997) e parece estar mais relacionado aos fatores de risco tradicionais de CV. Identificamos maior associação do estágio da DRC em transplantados renais com o escore de Adragão, uma vez que os pacientes de alto risco cardiovascular, baseado apenas nesse escore, foram classificados em estágios mais avançados da DRC. O Escore de Adragão foi descrito em 2004 em pacientes com DRC estágio 5D (ADRAGAO *et al.*, 2004) e parece estar mais relacionado aos fatores de risco não tradicionais de CV.

Disthabanchong *et al.* estudaram 419 indivíduos, sendo 160 portadores de DRC estágio 2 a 5, 125 com DRC estágio 5 submetidos à hemodiálise e na lista de espera para transplante renal e 134 receptores de transplante renal há mais de 1 ano, realizando radiografias simples e determinando o escore de Kaupilla e de Adragão. Os indivíduos foram acompanhados por 5 anos e a mortalidade encontrada foi de 15%, 18% e 9%, considerando, respectivamente, os pacientes com DRC estágio 2 a 5, DRC estágio 5 em hemodiálise e receptores de transplante renal. O escore de Adragão > 1 foi considerado um preditor independente significativo de mortalidade por todas as causas nos três grupos, enquanto o escore de Kaupila > 6 foi um preditor fraco e altamente dependente da variável idade (DISTHABANCHONG *et al.*, 2018).

O *KDIGO*, desde sua publicação em 2009 (ECKARDT; KASISKE, 2009), sugere que a avaliação da CAA através do escore de Kaupilla seja uma alternativa à avaliação da CAC através do escore de Agatston para análise da CV em pacientes com DRC. No entanto, não cita o escore de Adragão. Acreditamos que o escore de Adragão seja um importante método de avaliação de CV nos pacientes com DRC, devendo ser adicionado como alternativa eficaz e de baixo custo.

6 CONCLUSÃO

A DCV é a principal causa de morte entre os indivíduos com DRC e há forte associação entre CV e desfechos cardiovasculares fatais e não fatais. A avaliação da CV através de radiografias simples e cálculo do escore de Kaupilla e do escore de Adragão são alternativas eficazes à tomografia computadorizada e cálculo do escore de Agatston, com menor custo e maior acessibilidade.

Neste trabalho encontramos elevada prevalência de CV, uma vez que mais da metade dos indivíduos possui CV. Este foi o primeiro estudo a avaliar a prevalência de CV em receptores de transplante renal no Brasil. Além disso, classificamos os indivíduos em alto e baixo risco cardiovascular, baseado na gravidade da CV, com o achado elevada prevalência de receptores de transplante renal com alto risco cardiovascular (43,7%, considerando o escore de Kaupilla ou o escore de Adragão). Fizemos também a associação de parâmetros demográficos, clínicos e laboratoriais entre os dois grupos. Identificamos maior associação do escore de Kaupilla com DCV (DAC, IC) e tabagismo. Demonstramos que pacientes com escore de Adragão ≥ 3 são classificados em estágios mais avançados da DRC. Consideramos que o escore de Adragão deveria ser incluído, junto ao escore de Kaupilla, como método de avaliação de CV em pacientes com DRC, podendo ser, inclusive, mais específico para essa população.

7 REFERÊNCIAS

- ADRAGAO, T.; PIRES, A.; LUCAS, C.; BIRNE, R.; MAGALHAES, L.; GONÇALVES, M.; NEGRAO, A. P. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 19, n. 6, p. 1480–1488, jun. 2004.
- ALSHAYEB, H. M.; JOSEPHSON, M. A.; SPRAGUE, S. M. CKD-mineral and bone disorder management in kidney transplant recipients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 61, n. 2, p. 310–325, fev. 2013.
- BABAYEV, R.; NICKOLAS, T. L. Bone Disorders in Chronic Kidney Disease: An Update in Diagnosis and Management. **Seminars in Dialysis**, v. 28, n. 6, p. 645–653, 1 nov. 2015.
- BARRETTI, P. The new Brazilian Dialysis Census. *Brazilian Journal of Nephrology*, v. 44, n. 3, p. 308–309, set. 2022.
- BELLASI, A.; FERRAMOSCA, E.; MUNTNER, P.; RATTI, C.; WILDMAN, R. P.; BLOCK, G. A.; RAGGI, P. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. **Kidney International**, v. 70, n. 9, p. 1623–1628, nov. 2006.
- BENEDETTO, F. A.; MALLAMACI, F.; TRIPEPI, G.; ZOCCALI, C. Prognostic Value of Ultrasonographic Measurement of Carotid Intima Media Thickness in Dialysis Patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 12, n. 11, p. 2458–2464, nov. 2001.
- BIKBOV, B.; PURCELL, C. A.; LEVEY, A. S.; SMITH, M.; ABDOLI, A.; ABEBE, M.; ADEBAYO, O. M.; AFARIDEH, M.; AGARWAL, S. K.; AGUDELO-BOTERO, M.; AHMADIAN, E.; AL-ALY, Z.; ALIPOUR, V.; ALMASI-HASHIANI, A.; AL-RADDADI, R. M.; ALVIS-GUZMAN, N.; AMINI, S.; ANDREI, T.; ANDREI, C. L.; ANDUALEM, Z.; ANJOMSHOA, M.; ARABLOO, J.; ASHAGRE, A. F.; ASMELASH, D.; ATARO, Z.; ATOUT, M. M. d. W.; AYANORE, M. A.; BADAWI, A.; BAKHTIARI, A.; BALLEW, S. H.; BALOUCHI, A.; BANACH, M.; BARQUERA, S.; BASU, S.; BAYIH, M. T.; BEDI, N.; BELLO, A. K.; BENSENOR, I. M.; BIJANI, A.; BOLOOR, A.; BORZÌ, A. M.; CÁMERA, L. A.; CARRERO, J. J.; CARVALHO, F.; CASTRO, F.; CATALÁ-LÓPEZ, F.; CHANG, A. R.; CHIN, K. L.; CHUNG, S. C.; CIRILLO, M.; COUSIN, E.; DANDONA, L.; DANDONA, R.; DARYANI, A.; DAS GUPTA, R.; DEMEKE, F. M.; DEMOZ, G. T.; DESTA, D. M.; DO, H. P.; DUNCAN, B. B.; EFTEKHARI, A.; ESTEGHAMATI, A.; FATIMA, S. S.; FERNANDES, J. C.; FERNANDES, E.; FISCHER, F.; FREITAS, M.; GAD, M. M.; GEBREMESKEL, G. G.; GEBRESILLASSIE, B. M.; GETA, B.; GHAFOURIFARD, M.; GHAJAR, A.; GHITH, N.; GILL, P. S.; GINAWI, I. A.; GUPTA, R.; HAFEZI-NEJAD, N.; HAJ-MIRZAIAN, A.; HAJ-MIRZAIAN, A.; HARIYANI, N.; HASAN, M.; HASANKHANI, M.; HASANZADEH, A.; HASSEN, H. Y.; HAY, S. I.; HEIDARI, B.; HERTELIU, C.; HOANG, C. L.; HOSSEINI, M.; HOSTIUC, M.; IRVANI, S. S. N.; ISLAM, S. M. S.; JAFARI BALALAMI, N.; JAMES, S. L.; JASSAL, S. K.; JHA, V.; JONAS, J. B.; JOUKAR, F.; JOZWIAK, J. J.; KABIR, A.; KAHSAY, A.; KASAEIAN, A.; KASSA, T. D.; KASSAYE, H. G.; KHADER, Y. S.; KHALILOV, R.; KHAN, E. A.; KHAN, M. S.; KHANG, Y. H.; KISA, A.; KOVESDY, C. P.; KUATE DEFO, B.; KUMAR, G. A.; LARSSON, A. O.; LIM,

L. L.; LOPEZ, A. D.; LOTUFO, P. A.; MAJEED, A.; MALEKZADEH, R.; MÄRZ, W.; MASAKA, A.; MEHERETU, H. A. A.; MIAZGOWSKI, T.; MIRICA, A.; MIRRAKHIMOV, E. M.; MITHRA, P.; MOAZEN, B.; MOHAMMAD, D. K.; MOHAMMADPOURHODKI, R.; MOHAMMED, S.; MOKDAD, A. H.; MORALES, L.; MORENO VELASQUEZ, I.; MOUSAVI, S. M.; MUKHOPADHYAY, S.; NACHEGA, J. B.; NADKARNI, G. N.; NANSSEU, J. R.; NATARAJAN, G.; NAZARI, J.; NEAL, B.; NEGOI, R. I.; NGUYEN, C. T.; NIKBAKHSR, R.; NOUBIAP, J. J.; NOWAK, C.; OLAGUNJU, A. T.; ORTIZ, A.; OWOLABI, M. O.; PALLADINO, R.; PATHAK, M.; POUSTCHI, H.; PRAKASH, S.; PRASAD, N.; RAFIEI, A.; RAJU, S. B.; RAMEZANZADEH, K.; RAWAF, S.; RAWAF, D. L.; RAWAL, L.; REINER, R. C.; REZAPOUR, A.; RIBEIRO, D. C.; ROEVER, L.; ROTHENBACHER, D.; RWEGERERA, G. M.; SAADATAGAH, S.; SAFARI, S.; SAHLE, B. W.; SALEM, H.; SANABRIA, J.; SANTOS, I. S.; SARVEAZAD, A.; SAWHNEY, M.; SCHAEFFNER, E.; SCHMIDT, M. I.; SCHUTTE, A. E.; SEPANLOU, S. G.; SHAIKH, M. A.; SHARAFI, Z.; SHARIF, M.; SHARIFI, A.; SILVA, D. A. S.; SINGH, J. A.; SINGH, N. P.; SISAY, M. M. M.; SOHEILI, A.; SUTRADHAR, I.; TEKLEHAIMANOT, B. F.; TESHAY, B. etsay; TESHOME, G. F.; THAKUR, J. S.; TONELLI, M.; TRAN, K. B.; TRAN, B. X.; TRAN NGOC, C.; ULLAH, I.; VALDEZ, P. R.; VARUGHESE, S.; VOS, T.; VU, L. G.; WAHEED, Y.; WERDECKER, A.; WOLDE, H. F.; WONDMIENEH, A. B.; WULF HANSON, S.; YAMADA, T.; YESHAW, Y.; YONEMOTO, N.; YUSEFZADEH, H.; ZAIDI, Z.; ZAKI, L.; ZAMAN, S. Bin; ZAMORA, N.; ZARGHI, A.; ZEWDIE, K. A.; ÄRNLÖV, J.; CORESH, J.; PERICO, N.; REMUZZI, G.; MURRAY, C. J. L. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 395, n. 10225, p. 709–733, 29 fev. 2020.

CHAU, K.; MARTINEZ, G.; ELDER, G. J. Vascular calcification in patients undergoing kidney and simultaneous pancreas-kidney transplantation. **Nephrology**, v. 19, n. 5, p. 275–281, 2014.

CIANCIOLO, G.; CAPELLI, I.; ANGELINI, M. L.; VALENTINI, C.; BARALDI, O.; SCOLARI, M. P.; STEFONI, S. Importance of vascular calcification in kidney transplant recipients. **American Journal of Nephrology**, v. 39, n. 5, p. 418–426, 2014.

COMINI, L. de O.; DE OLIVEIRA, L. C.; BORGES, L. D.; DIAS, H. H.; BATISTELLI, C. R. S.; FERREIRA, E. de S.; DA SILVA, L. S.; MOREIRA, T. R.; DA COSTA, G. D.; DA SILVA, R. G.; COTTA, R. M. M. Prevalence of chronic kidney disease in Brazilians with arterial hypertension and/or diabetes mellitus. **Journal of Clinical Hypertension**, v. 22, n. 9, p. 1666–1673, 1 set. 2020.

DE NICOLA, L.; PROVENZANO, M.; CHIODINI, P.; BORRELLI, S.; RUSSO, L.; BELLASI, A.; SANTORO, D.; CONTE, G.; MINUTOLO, R. Epidemiology of low-proteinuric chronic kidney disease in renal clinics. **PLOS ONE**, v. 12, n. 2, p. e0172241, 17 fev. 2017.

OLIVEIRA, R. B. de; OKAZAKI, H.; STINGHEN, A. E. M.; DRÜEKE, T. B.; MASSY, Z. A.; JORGETTI, V. Vascular calcification in chronic kidney disease: a review. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 35, n. 2, p. 147–161, 2013.

DESBIEN, A. M.; CHONCHOL, M.; GNAHN, H.; SANDER, D. Kidney Function and Progression of Carotid Intima-Media Thickness in a Community Study. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 51, n. 4, p. 584–593, abr. 2008.

DISTHABANCHONG, S.; VIPATTAWAT, K.; PHAKDEEKITCHAROEN, B.; KITTIYAKARA, C.; SUMETHKUL, V. Abdominal aorta and pelvic artery calcifications on plain radiographs may predict mortality in chronic kidney disease, hemodialysis and renal transplantation. **International Urology and Nephrology**, v. 50, n. 2, p. 355–364, 13 fev. 2018.

ECKARDT, K.-U.; KASISKE, B. L. KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD-MBD WORK GROUP. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). **Kidney international. Supplement**, n. 113, p. S1-130, ago. 2009.

ERLANDSSON, H.; QURESHI, A. R.; RIPSWEDE, J.; HAUGEN LÖFMAN, I.; SÖDERBERG, M.; WENNBERG, L.; LUNDGREN, T.; BRUCHFELD, A.; BRISMAR, T. B.; STENVINKEL, P. Scoring of medial arterial calcification predicts cardiovascular events and mortality after kidney transplantation. **Journal of Internal Medicine**, v. 291, n. 6, p. 813–823, 1 jun. 2022.

FOLEY, R.; PARFREY, P.; SARNAK, M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 32, n. 5, p. S112–S119, nov. 1998.

FUKAGAWA, M.; KAZAMA, J. J. The making of a bone in blood vessels: From the soft shell to the hard bone. **Kidney International**, v. 72, n. 5, p. 533–534, set. 2007.

GOLTZMAN, D.; MANNSTADT, M.; MARCOCCI, C. Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *In*: [s.l.: s.n.]p. 1–13.

GORRIZ, J. L.; MOLINA, P.; CERVERON, M. J.; VILA, R.; BOVER, J.; NIETO, J.; BARRIL, G.; MARTÍNEZ-CASTELAO, A.; FERNÁNDEZ, E.; ESCUDERO, V.; PIÑERA, C.; ADRAGAO, T.; NAVARRO-GONZALEZ, J. F.; MOLINERO, L. M.; CASTRO-ALONSO, C.; PALLARDO, L. M.; JAMAL, S. A. Vascular calcification in patients with Nondialysis CKD over 3 years. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, n. 4, p. 654–666, 2015.

HARIHARAN, S.; ISRANI, A. K.; DANOVITCH, G. Long-Term Survival after Kidney Transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 8, p. 729–743, 19 ago. 2021.

HERNÁNDEZ, D.; RUFINO, M.; BARTOLOMEI, S.; GONZÁLEZ-RINNE, A.; LORENZO, V.; COBO, M.; TORRES, A. Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. **Kidney International**, v. 67, n. 5, p. 2015–2020, 2005.

HILL, N. R.; FATOBA, S. T.; OKE, J. L.; HIRST, J. A.; O'CALLAGHAN, C. A.; LASSERSON, D. S.; HOBBS, F. D. R. **Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis** PLoS ONE Public Library of Science, 1 jul. 2016.

HONKANEN, E.; KAUPPILA, L.; WIKSTRÖM, B.; RENSMA, P. L.; KRZESINSKI, J. M.; AASAROD, K.; VERBEKE, F.; JENSEN, P. B.; MATTELAER, P.; VOLCK, B. Abdominal

aortic calcification in dialysis patients: Results of the CORD study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 23, n. 12, p. 4009–4015, dez. 2008.

HORBAL, S. R.; DERSTINE, B. A.; BROWN, E.; SU, G. L.; WANG, S. C.; HOLCOMBE, S. A. Reference distributions of aortic calcification and association with Framingham risk score. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 9421, 9 jun. 2023.

HU, L.; NAPOLETANO, A.; PROVENZANO, M.; GAROFALO, C.; BINI, C.; COMAI, G.; LA MANNA, G. **Mineral Bone Disorders in Kidney Disease Patients: The Ever-Current Topic** *International Journal of Molecular Sciences* MDPI, 1 out. 2022.

HUANG, J.-C.; CHEN, S.-C.; SU, H.-M.; CHANG, J.-M.; HWANG, S.-J.; CHEN, H.-C. Performance of the Framingham Risk Score in patients receiving hemodialysis. **Nephrology**, v. 18, n. 7, p. 510–515, jul. 2013.

HUANG, M.; SPRAGUE, S. M. Bone Disease in Kidney Transplant Patients. **Seminars in Nephrology**, v. 29, n. 2, p. 166–173, mar. 2009.

KANNEL, W. B.; MCGEE, D.; GORDON, T. A general cardiovascular risk profile: The Framingham study. **The American Journal of Cardiology**, v. 38, n. 1, p. 46–51, jul. 1976.

KAUPPILA, L. I.; POLAK, J. F.; CUPPLES, L. A.; HANNAN, M. T.; KIEL, D. P.; WILSON, P. W. F. **New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study** *Atherosclerosis*. [s.l: s.n.].

KRAUS, M. A.; KALRA, P. A.; HUNTER, J.; MENOYO, J.; STANKUS, N. The prevalence of vascular calcification in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: A cross-sectional observational study. **Therapeutic Advances in Chronic Disease**, v. 6, n. 3, p. 84–96, 2015.

LEE, S. Y.; KIM, H. Y.; GU, S. W.; KIM, H. J.; YANG, D. H. 25-Hydroxyvitamin D levels and vascular calcification in predialysis and dialysis patients with chronic kidney disease. **Kidney and Blood Pressure Research**, v. 35, n. 5, p. 349–354, jun. 2012.

LEHTO, S.; NISKANEN, L.; SUHONEN, M.; RÖNNEMAA, T.; LAAKSO, M. Medial Artery Calcification. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 16, n. 8, p. 978–983, ago. 1996.

LEVEY, A. S.; STEVENS, L. A.; SCHMID, C. H.; ZHANG, Y. (Lucy); CASTRO, A. F.; FELDMAN, H. I.; KUSEK, J. W.; EGGERS, P.; VAN LENTE, F.; GREENE, T.; CORESH, J. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. **Annals of Internal Medicine**, v. 150, n. 9, p. 604, 5 maio 2009.

Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International Supplements**. 2013 Jan 1;3(1):1-150. doi: 10.1038/kisup.2012.73.

LEWIS, J. R.; WONG, G.; TAVERNITI, A.; VUCAK-DZUMHUR, M.; ELDER, G. J. Association between Aortic Calcification, Cardiovascular Events, and Mortality in Kidney

and Pancreas-Kidney Transplant Recipients. **American Journal of Nephrology**, v. 50, n. 3, p. 177–186, 1 set. 2019.

LIU, Z. H.; YU, X. Q.; YANG, J. W.; JIANG, A. L.; LIU, B. C.; XING, C. Y.; LOU, J. Z.; WANG, M.; CHENG, H.; LIU, J.; FU, J. Z.; ZHANG, A. H.; ZHANG, M.; ZHOU, Q. L.; YU, C.; WANG, R.; WANG, L.; CHEN, Y. Q.; GUAN, T. J.; PENG, A.; CHEN, N.; HAO, C. M.; CHENG, X. Y. Prevalence and risk factors for vascular calcification in Chinese patients receiving dialysis: baseline results from a prospective cohort study. **Current Medical Research and Opinion**, v. 34, n. 8, p. 1491–1500, 3 ago. 2018.

LONDON, G. M.; GUÉRIN, A. P.; MARCHAIS, S. J.; MÉTIVIER, F.; PANNIER, B.; ADDA, H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 18, n. 9, p. 1731–1740, 1 set. 2003.

MOE, S.; DRÜEKE, T.; CUNNINGHAM, J.; GOODMAN, W.; MARTIN, K.; OLGAARD, K.; OTT, S.; SPRAGUE, S.; LAMEIRE, N.; EKNOYAN, G. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). **Kidney International**, v. 69, n. 11, p. 1945–1953, jun. 2006.

MOYSES-NETO, M.; GARCIA, T. M. P.; NARDIN, M. E. P.; MUGLIA, V. A.; MOLINA, C. A. F.; ROMAO, E. A. Causes of hypercalcemia in renal transplant recipients: persistent hyperparathyroidism and others. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 54, n. 6, 2021.

O'CALLAGHAN, C. A.; SHINE, B.; LASSERSON, D. S. Chronic kidney disease: a large-scale population-based study of the effects of introducing the CKD-EPI formula for eGFR reporting. **BMJ Open**, v. 1, n. 2, p. e000308–e000308, 19 dez. 2011.

O'CONNOR, S. D.; GRAFFY, P. M.; ZEA, R.; PICKHARDT, P. J. Does nonenhanced CT-based quantification of abdominal aortic calcification outperform the framingham risk score in predicting cardiovascular events in asymptomatic adults? **Radiology**, v. 290, n. 1, p. 108–115, 1 jan. 2019.

PALOIAN, N. J.; GIACHELLI, C. M. A current understanding of vascular calcification in CKD. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 307, n. 8, p. F891–F900, 15 out. 2014.

PODESTÀ, M. A.; CUCCHIARI, D.; CICERI, P.; MESSA, P.; TORREGROSA, J. V.; COZZOLINO, M. **Cardiovascular calcifications in kidney transplant recipients** *Nephrology Dialysis Transplantation* Oxford University Press, 1 nov. 2022.

PORT, F. K.; WOLFE, R. A.; MAUGER, E. A.; BERLING, D. P.; JIANG, K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. **JAMA**, v. 270, n. 11, p. 1339–43, 15 set. 1993.

RAGGI, P.; BOULAY, A.; CHASAN-TABER, S.; AMIN, N.; DILLON, M.; BURKE, S. K.; CHERTOW, G. M. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, n. 4, p. 695–701, fev. 2002.

ROE, P.; WOLFE, M.; JOFFE, M.; ROSAS, S. E. Inflammation, coronary artery calcification and cardiovascular events in incident renal transplant recipients. **Atherosclerosis**, v. 212, n. 2, p. 589–594, out. 2010.

ROSAS, S. E.; MENSAH, K.; WEINSTEIN, R. B.; BELLAMY, S. L.; RADER, D. J. Coronary artery calcification in renal transplant recipients. **American Journal of Transplantation**, v. 5, n. 8, p. 1942–1947, ago. 2005.

RUSSELL, J. D.; BEECROFT, M. L.; LUDWIN, D.; CHURCHILL, D. N. THE QUALITY OF LIFE IN RENAL TRANSPLANTATION—A PROSPECTIVE STUDY. **Transplantation**, v. 54, n. 4, p. 656–660, out. 1992.

RUSSO, D.; MORRONE, L.; RUSSO, L. Coronary artery calcification and cardiovascular mortality in predialysis patients. **Kidney International**, v. 79, n. 2, p. 258, jan. 2011.

SEYAHİ, N.; ALAGOZ, S.; ATLI, Z.; OZCAN, S. G.; TRIPEPI, G.; BAKIR, A.; TRABULUS, S.; PEKMEZCI, S.; ZOCCALI, C. Coronary artery calcification progression and long-term cardiovascular outcomes in renal transplant recipients: an analysis by the joint model. **Clinical Kidney Journal**, v. 15, n. 1, p. 101–108, 1 jan. 2022.

SUTHANTHIRAN, M.; STROM, T. B. Renal Transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 331, n. 6, p. 365–376, 11 ago. 1994.

TOMIYAMA, C.; HIGA, A.; DALBONI, M. A.; CENDOROGLO, M.; DRAIBE, S. A.; CUPPARI, L.; CARVALHO, A. B.; NETO, E. M.; CANZIANI, M. E. F. The impact of traditional and non-traditional risk factors on coronary calcification in pre-dialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 21, n. 9, p. 2464–2471, 1 set. 2006.

VIPATTAWAT, K.; KITTIYAKARA, C.; PHAKDEEKITCHAROEN, B.; KANTACHUVESIRI, S.; SUMETHKUL, V.; JIRASIRITHAM, S.; STITCHANTRAKUL, W.; DISTHABANCHONG, S. Vascular calcification in long-term kidney transplantation. **Nephrology**, v. 19, n. 4, p. 251–256, 2014.

VOELKL, J.; CEJKA, D.; ALESUTAN, I. **An overview of the mechanisms in vascular calcification during chronic kidney disease** *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* Lippincott Williams and Wilkins, 1 jul. 2019.

WANG, F.; WU, S.; RUAN, Y.; WANG, L. **Correlation of serum 25-hydroxyvitamin D level with vascular calcification in hemodialysis patients** *Int J Clin Exp Med*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.ijcem.com/>.

WANG, X. R.; ZHANG, J. J.; XU, X. X.; WU, Y. G. Prevalence of coronary artery calcification and its association with mortality, cardiovascular events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Renal Failure**, v. 41, n. 1, p. 244–256, 1 jan. 2019.

WEBSTER, A. C.; NAGLER, E. V.; MORTON, R. L.; MASSON, P. **Chronic Kidney Disease** *The Lancet* Lancet Publishing Group, 25 mar. 2017.

WOLFE, R. A.; ASHBY, V. B.; MILFORD, E. L.; OJO, A. O.; ETTENGER, R. E.; AGODOA, L. Y. C.; HELD, P. J.; PORT, F. K. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 23, p. 1725–1730, 2 dez. 1999.

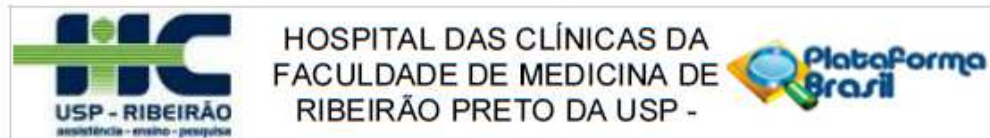
XIONG, L.; CHEN, Q. Q.; CHENG, Y.; LAN, Y. S.; YANG, J. B.; WEN, X. Q.; XIE, X.; KANG, T.; WU, W. H.; OU, S. The relationship between coronary artery calcification and bone metabolic markers in maintenance hemodialysis patients. **BMC nephrology**, v. 24, n. 1, p. 238, 1 dez. 2023.

ZATZ, R. S. A. C. M. Gerhard. Bases fisiológicas da nefrologia. São Paulo: Atheneu, 2011.

ZHU, Y.; HU, Z.; LIU, Y.; QIN, C.; CHEN, X.; SHI, Y.; WANG, L. Association of serum 25-hydroxyvitamin D3, fibroblast growth factor-23, and C1q/tumor necrosis factor-related protein-3 with coronary artery calcification in nondialysis chronic kidney disease patients. **Renal Failure**, v. 45, n. 1, 31 dez. 2023.

8 ANEXOS

Anexo A - Parecer consubstanciado do Comitê de ética em pesquisa;



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação da prevalência de calcificações vasculares em transplantados renais e sua relação com o metabolismo mineral e ósseo.

Pesquisador: Daniel Borges Drumond

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 57511116.4.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.746.953

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda ao projeto de pesquisa solicitando a inclusão do exame da Proteína C reativa (PCR), conforme carta datada de 21/09/2016.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a prevalência de calcificações vasculares identificadas por radiografias simples de mão, quadril e coluna lombo-sacra, de acordo com os escores de Adragão e Kaupilla, em indivíduos transplantados renais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

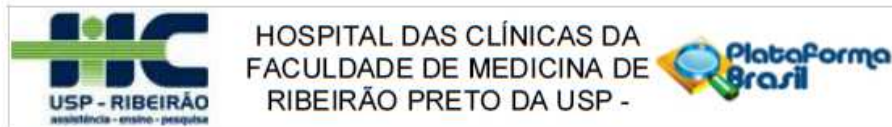
Não modificado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Justificativa da Emenda:

Incluir, nos exames bioquímicos do Projeto, que será coletado em conjunto com os exames laboratoriais já solicitados na rotina do ambulatório de Transplante Renal do HCRP. A proteína C reativa (PCR) é um marcador de inflamação sistêmica. Sabe-se que os pacientes com Doença renal crônica (DRC) possuem um status inflamatório crônico, que está associado ao aumento do risco de calcificação vascular e, portanto, de mortalidade. Atendendo às orientações do CEP, foi feito: 1. Inclusão do PCR no orçamento do Projeto; 2. Inclusão do PCR no TCLE; 3. Inclusão do PCR no

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 1.746.953

projeto de pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador apresentou o projetoversaocorrigida.docx, Orcamento.docx, TCLEversao4.doc e ementa.doc.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

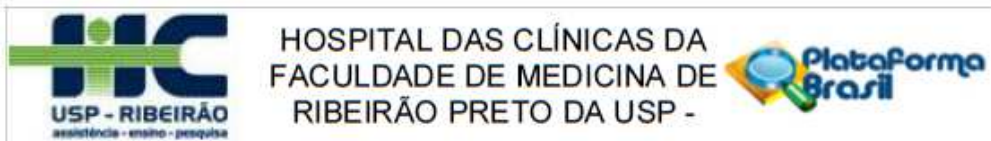
O CEP analisou e aprovou a emenda bem como o Projeto de pesquisa versão 4 de 21/09/2016 e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 4 de 21/09/2016.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_797641 E1.pdf	21/09/2016 12:49:19		Aceito
Outros	ementa.doc	21/09/2016 12:46:54	Daniel Borges Drumond	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoversaocorrigida.docx	21/09/2016 12:46:08	Daniel Borges Drumond	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	21/09/2016 12:45:26	Daniel Borges Drumond	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEversao4.doc	21/09/2016 12:44:39	Daniel Borges Drumond	Aceito
Outros	cartacep.docx	26/07/2016 10:27:45	Daniel Borges Drumond	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcleversaocorrigida.doc	24/07/2016 22:30:29	Daniel Borges Drumond	Aceito
Outros	folhaUPC.pdf	06/04/2016 18:18:02	Daniel Borges Drumond	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	06/04/2016 18:15:46	Daniel Borges Drumond	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	06/03/2016 23:38:02	Daniel Borges Drumond	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 1.746.953

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 26 de Setembro de 2016

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3802-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** oep@harp.usp.br

Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido;

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DA PESQUISA: Avaliação da prevalência de calcificações vasculares em transplantados renais e sua relação com o metabolismo mineral e ósseo.

(Pesquisa Científica em Seres Humanos Resoluções CNS 466/12).

O(a) Sr(a) é transplantado(a) renal e por isso está sendo convidado a participar desta pesquisa que servirá para estudar se o sr(a) tem algum distúrbio relacionado aos minerais que compõem seus ossos (como o cálcio e o fósforo) e se o seu rim está eliminando estes minerais na quantidade ideal para o seu caso. Também estudaremos se existe depósito de cálcio em suas artérias e veias (o que é chamado de calcificação vascular), que pode estar relacionado a distúrbios destes minerais. Isso será feito olhando uma radiografia do seu quadril, da sua coluna lombo sacra e da sua mão e também por um exame de ultrassom de suas artérias, chamado de VOP. O exame de VOP (velocidade de onda de pulso) é feito colocando uma pequena caneta que irá medir o seu pulso no pescoço e na região da virilha.

Também serão avaliados hormônios que controlam a eliminação destes minerais pelo seu rim transplantado e que controlam a formação do seu osso. Estes hormônios são o paratormônio (chamado de PTH) e o *fibroblast grow fator* (chamado de FGF-23). As alterações destes hormônios e destes minerais são chamadas em conjunto de **distúrbios do metabolismo mineral e ósseo secundários a doença renal crônica (DMO)**. Estes distúrbios (DMO) podem levar à dor muscular; dor óssea, deformidades e fraturas; além de calcificação vascular. Pessoas que tem estas calcificações, tem maior chance de ter infarto e outras doenças do coração e de ter falta de sangue em partes do cérebro (isquemia, também conhecido como derrame). Você pode ter DMO devido ao período que seu rim não funcionava antes do seu transplante porque a DMO nem sempre se resolve totalmente após o transplante. Também pode ocorrer DMO depois do transplante, quando o rim transplantado não funciona totalmente bem.

O objetivo deste estudo é descobrir quantos pacientes no nosso ambulatório de transplante renal tem DMO e calcificação vascular e também investigar como estão os hormônios PTH e FGF-23 nos transplantados e sua relação com a eliminação dos minerais cálcio e fósforo pelo rim transplantado.

As radiografias e a maioria dos exames de sangue que estudaremos serão pedidos pelo seu médico do transplante, independente desta pesquisa. Ou seja, você fará os exames para a avaliação da sua saúde, mesmo que não participe da pesquisa. Para o estudo coletaremos uma amostra de sua urina e uma amostra de seu sangue e faremos o ultrassom de suas veias.

O que é preciso fazer para participar do estudo?

Caso o senhor(a) concorde participar da pesquisa, deverá ser incluído nas seguintes etapas:

1. Coleta de informações que serão retiradas do seu prontuário;

2. Coleta de uma amostra cerca de 50 mL (quantidade igual a mais ou menos cinco colheres das de sobremesa) de urina;
3. Coleta de uma amostra de 20 ml de sangue (quantidade equivalente a duas colheres de sobremesa). O sangue e urina serão coletados no mesmo dia da sua coleta habitual. O sangue para a pesquisa será coletado junto com os exames de sua rotina e não haverá desconforto de uma nova picada. O(a) Sr.(a) não terá que vir em consultas extras por participar desta pesquisa.
4. Realização de um exame de ultrassom na região do pescoço e da virilha. O exame é bastante rápido e no máximo irá demorar 15 minutos. Será utilizado um gel no local do seu corpo onde será feito o exame e um pequeno equipamento será colocado em contato com sua pele.

A participação no estudo é voluntária, não havendo nenhuma forma de ganho financeiro ou pagamento de eventuais despesas decorrentes da participação na pesquisa.

Há algum risco ao participar da pesquisa?

A coleta de sangue e urina são procedimentos simples e realizados de rotina nos seus atendimentos no hospital. A coleta de sangue será feita utilizando a mesma punção (picada) para a sua coleta habitual. O exame de ultrassom é feito por fora da sua pele, não causa dor e não tem riscos, mas pode acontecer alguma irritação da sua pele se você tiver alergia ao gel utilizado e o (a) Sr (a) pode sentir um leve desconforto pela pressão da caneta no seu pescoço. As radiografias de mãos, quadril e coluna lombossacra, já realizadas de rotina no ambulatório, expõe o (a) Sr (a) a uma baixa dose de radiação, considerada, contudo, pouco significativa. Garante-se que seu nome não será divulgado e que os dados obtidos pela pesquisa serão utilizados somente para este fim. Apesar disso, não se pode desconsiderar o risco de perda de sigilo dos seus dados. O (a) Sr (a) tem direito a indenização, conforme as leis vigentes no país, caso ocorra dano decorrente de participação na pesquisa. Não observamos nenhum outro risco ou desconforto maior relacionado a esta pesquisa. As amostras de sangue e urina, após a análise, serão devidamente descartadas.

Quais são os benefícios desta pesquisa?

Este estudo não oferece benefícios diretos e imediatos para o(a) Sr(a). No entanto, este estudo poderá trazer informações que ajudem os médicos a tratarem a DMO em pessoas transplantadas de rim e isto poderá contribuir de modo indireto para seu tratamento e também futuramente, poderá beneficiar outros pacientes.

E quem não quiser participar?

Sua participação não é obrigatória. O(a) Sr(a) é livre para decidir se deseja ou não participar da pesquisa. A recusa em participar do estudo não prejudicará, em nada, o acompanhamento que o (a)

Sr(a) já recebe neste hospital. Mesmo que o Sr(a) não concorde em participar, o (a) Sr(a) continuará recebendo o mesmo atendimento nesse hospital.

Caso concorde em participar o (a) senhor (a) terá:

1. Garantia de receber respostas a qualquer pergunta ou a qualquer dúvida sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa;
2. Liberdade de retirar o seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar da pesquisa, sem que isto traga prejuízo à continuação do seu tratamento médico;
3. Segurança de que não será identificado nesta pesquisa e que será mantido o caráter confidencial das informações relacionadas à sua privacidade;
4. Direito de receber informações atualizadas durante a pesquisa, ainda que isto possa afetar a sua vontade em continuar participando da mesma.

Caso concorde em participar, por favor, assine abaixo:

Nome _____ **do** _____ **Sujeito** _____ **de**
Pesquisa: _____

Assinatura: _____

Data: _____

Nome _____ **do** _____ **pesquisador** _____ **que** _____ **obteve** _____ **o** _____ **Termo** _____ **de**
Consentimento: _____

Assinatura: _____

Data: _____

Comitê de Ética em Pesquisa do HC FMRP - Telefone: 016 3602 2228

Pesquisadores Responsáveis:

Daniel Borges Drumond; email: danieldrumondmed@yahoo.com.br

Elen Almeida Romão; Telefone: 016 3608 2225; email: earomao@fmrp.usp.br

Leandro Júnior Lucca; email: leandro.ibene@gmail.com