

**Andréa Bezerra de Melo da Silveira Lordsleem**



**Síndrome malnutrição, inflamação e aterosclerose em  
pacientes coronariopatas com doença renal crônica**

**Recife, 2010**

**Andréa Bezerra de Melo da Silveira Lordsleem**



**UFPE**

**Síndrome malnutrição, inflamação e aterosclerose em  
pacientes coronariopatas com doença renal crônica**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. Orientada pelo Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor como requisito parcial para a obtenção do grau de mestre.

Lordsleem, Andréa Bezerra de Melo da Silveira  
Síndrome malnutrição, inflamação e aterosclerose  
em pacientes coronariopatas com doença renal crônica /  
Andréa Bezerra de Melo da Silveira Lordsleem. – Recife:  
O Autor, 2010.

xx, 156 folhas: il., tab., fig.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de  
Pernambuco. CCS. Ciências da Saúde, 2010.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Coronariopatia. 2. Doença renal crônica. I.  
Título.

616.12-07  
616.123

CDU (2.ed.)  
CDD (20.ed.)


UFPE  
CCS2010-015



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE ANDRÉA BEZERRA DE MELO DA SILVEIRA LORDSLEEM, ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, TURMA INICIADA EM 2008 (DOIS MIL E OITO)**

Às nove horas, do dia vinte e seis de fevereiro de dois mil e dez, no Prédio das Pós-Graduações do CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Prof. Dr. José Ângelo Rizzo, o trabalho de Defesa de Dissertação, da mestranda Andréa Bezerra de Melo da Silveira Lordsleem, para obtenção do **Grau de Mestre em Ciências da Saúde** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação foi formada pelos professores: **Dr. Brivaldo Markman Filho**, na qualidade de Presidente, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE, **Dr. Valter Correia de Lima**, da Escola Paulista e Medicina - EPM e **Dr. Odwaldo Barbosa e Silva**, do Hospital das Clínicas da UFPE. A Dissertação apresentada versou sobre: **"Síndrome Malnutrição, Inflamação e Aterosclerose em Pacientes Coronariopatas com Doença Renal Crônica"** tendo como orientador o Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pela candidata, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pela candidata. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: APROVADO Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 26 de fevereiro de 2010.

  
Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho (Presidente)

  
Prof. Dr. Valter Correia de Lima

  
Prof. Dr. Odwaldo Barbosa e Silva



UFPE

SÍNDROME MIA EM PACIENTES CORONARIOPATAS  
COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

**Recife, 2010**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**REITOR**

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

**VICE-REITOR**

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DIRETOR**

Prof. José Thadeu Pinheiro

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS  
DIRETOR SUPERINTENDENTE**

Prof. George da Silva Telles

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
SAÚDE DO ADULTO E DO IDOSO  
COORDENADOR**

Prof. Dr. José Ângelo Rizzo

**VICE-COORDENADOR**

Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

**CORPO DOCENTE**

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Ângela Luzia Pinto Duarte

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Armele de Fátima Dornelas da Andrade

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

Prof. Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor

Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho



Prof<sup>ª</sup>. Dra. Glória Elizabeth Carneiro Laurentino  
Prof<sup>ª</sup>. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo  
Prof. Dr. Jair Carneiro Leão  
Prof<sup>ª</sup>. Dra. Jocelene Tenório de Albuquerque Madruga Godoi  
Prof. Dr. José Ângelo Rizzo  
Prof<sup>ª</sup>. Dra. Luciane Soares de Lima  
Prof. Dr. Lúcio Vilar Rabelo Filho  
Prof. Dr. Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva  
Prof<sup>ª</sup>. Dra. Magdala de Araújo Novaes  
Prof. Dr. Odwaldo Barbosa e Silva  
Prof<sup>ª</sup>. Dra. Simone Cristina Soares Brandão



# Dedicatória

À Alberto Neto e Beatriz,  
luzes da minha existência.



## Agradecimentos

Ao meu amado esposo **Prof. Dr. Alberto Casado Lordsleem Júnior**, pelo exemplo de firmeza, competência e inestimável colaboração na revisão desse trabalho.

À minha sogra **Lucemir Correia Lordsleem**, pela imensa e insubstituível dedicação aos meus filhos, em todos os momentos, principalmente em que precisei estar ausente.

Ao meu sogro **Alberto Casado Lordsleem**, pelo incentivo.

À minha amada mãe **Maria Eulália Bezerra de Melo** que sempre acreditou e confiou na realização dos meus objetivos.

À minha amada avó **Josefa Bezerra de Melo** pela sua simplicidade e sabedoria.

Ao meu amado avô **João Bezerra de Melo**, *in memoriam*, minha eterna imagem paterna.

Às minhas queridas irmãs **Allane e Carine**, pelos seus questionamentos que me valeram boas reflexões.

À minha amiga e comadre **Maria da Penha Costa**, pela paciência e apoio em todos os momentos.

À minha amiga **Lucia Rosani Vieira Correia**, pelo incentivo, carinho e colaboração.

Aos amigos da **família Vieira Correia, da família Costa e da família Nóbrega**.

Ao meu orientador e amigo **Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor**, pelo exemplo de uma vida dedicada à ciência e a cardiologia.

Ao **Prof. Dr. Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva**, pelo exemplo de amor à arte de ensinar e pela atenção aos meus questionamentos.





---

UFPE

Ao Mestre **Dr. Frederic Lapa**, exemplo de serenidade e interesse científico.

Ao **Prof. Dr. Odwaldo Barbosa e Silva**, pela sua valorosa atenção e incentivo na qualificação.

Ao **Prof. Dr. Brivaldo Markman**, pelo exemplo de retidez.

À amiga **Dra. Ana Paula Gueiros**, por sua atenção, estímulo, colaboração científica e exemplo de dedicação à nefrologia.

Ao **Dr. José Edvalnilson Gueiros**, por sua colaboração no Setor de Doenças Ósseas da Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

Ao **Prof. Dr. Frederico Castelo**, pela inestimável contribuição.

Ao grupo de **médicos residentes da cardiologia** do Hospital das Clínicas da UFPE.

Ao grupo de **médicos residentes da nefrologia** do Hospital das Clínicas da UFPE.

Às queridas **funcionárias do Ambulatório de Cardiologia** do Hospital das Clínicas da UFPE.

Aos **professores e funcionários** do Mestrado, que colaboraram com a minha formação.

Aos **pacientes**, pela confiança e disponibilidade de contribuição.

À **Santíssima trindade: Pai, Filho e Espírito Santo** força da minha crença.



# Epígrafe

“Eu te desejo  
Não parar tão cedo  
Pois toda idade tem  
Prazer e medo...  
E com os que erram  
Feio e bastante  
Que você consiga  
Ser tolerante...  
Quando você ficar triste  
Que seja por um dia  
E não o ano inteiro  
E que você descubra  
Que rir é bom  
Mas que rir de tudo  
É desespero...  
Desejo!  
Que você tenha a quem amar  
E quando estiver bem cansado  
Ainda, exista amor  
Prá recomeçar  
Prá recomeçar...”

Frejat/Mauricio Barros/Mauro Sta. Cecília



## Resumo

Lordsleem ABMS. Síndrome malnutrição, inflamação e aterosclerose em coronariopatas com doença renal crônica [dissertação]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, 2010. 176 f.

**Fundamento:** Pacientes com doença renal crônica (DRC) apresentam sinergismo entre os fatores de risco tradicionais para aterosclerose e os emergentes como desnutrição, inflamação, estresse oxidativo, anemia, alteração do metabolismo de cálcio, fósforo e paratormônio (PTH). **Objetivos:** Determinar a frequência da síndrome malnutrição, inflamação e aterosclerose nos renais crônicos coronariopatas e calcular seu escore de Framingham. **Métodos:** os pacientes foram submetidos à bioquímica sanguínea, radiografia de tórax, eletrocardiograma e cálculo do índice tíbio-braquial (ITB). Pacientes com sintomas de insuficiência coronariana obstrutiva (ICO), isquemia em cintilografia miocárdica e/ou presença de disfunção sistólica (fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) inferior a 45%) no ecocardiograma de repouso, idade maior que 50 anos e diabetes melito (DM) como causa da DRC ou dois ou mais fatores de risco, realizaram cineangiocoronariografia. Assintomáticos, não diabéticos, sem fatores de risco, foram investigados com ecocardiograma e com único fator de risco com ecocardiograma e cintilografia. **Resultados:** Foram selecionados 46 pacientes, 58,7% homens. A média de idade foi  $50,70 \pm 11,7$  anos; 82,6% hemodialíticos. Tempo médio de hemodiálise  $61,96 \pm 55,1$  meses. No ecocardiograma a FEVE foi  $63 \pm 9\%$  ( $n = 44$ ). Na amostra, 28 pacientes (60,9%) foram submetidos à cineangiocoronariografia, dos quais 53,6% ( $n = 15$ ) apresentaram ICO e 39,1% ( $n = 18$ ) não se submeteram à cineangiocoronariografia. Não ocorreram associações significativas entre presença ou não de ICO e características clínicas, uso de drogas cardioprotetoras, situação pré-paratiroidectomia ou pré-transplante renal, sintomas, médias do ITB, albumina sérica e da proteína C reativa (PCR). A média de idade dos pacientes sem ICO foi  $55,5 \pm 8,6$  anos, significativamente maior que no grupo sem cineangiocoronariografia ( $46,4 \pm 13,3$   $p = 0,041$ ). No grupo com ICO, 53,3% estavam pré-paratiroidectomia, com média de PTH  $1.060,0 \pm 939,5$  pg/mL. Não houve diferença significativa em relação ao grupo de pacientes sem ICO (15,4%  $p = 0,055$  pré-paratiroidectomia) com média de PTH  $529,2 \pm 429,6$  pg/mL ( $p = 0,063$ ), possivelmente pela limitação do tamanho da amostra. A ocorrência de PCR alterada foi de 40% no grupo com ICO. **Conclusão:** A frequência da síndrome malnutrição, inflamação e aterosclerose no grupo de coronariopatas com DRC não foi maior do que no grupo sem ICO. Essa população não apresentou maiores escores de Framingham, reforçando o efeito sinérgico de fatores de risco emergentes, dependentes da uremia e dos processos dialíticos.

**Palavras-chave:** Coronariopatia, doença renal crônica, malnutrição, inflamação, aterosclerose.



## Abstract

Lordsleem ABMS. Syndrome malnutrition, inflammation and atherosclerosis in coronary patients with chronic kidney disease [dissertation]. Recife: Federal University of Pernambuco, Center for Health Sciences, 2010. 176 p.

**Background:** Patients with chronic kidney disease (CKD) have synergistic action between the traditional risk factors for atherosclerosis and the emerging risk such as malnutrition, inflammation, oxidative stress, anemia, metabolism of calcium, phosphorus and parathyroid hormone (PTH). **Objectives:** To determine the rate of the malnutrition, inflammation and atherosclerosis syndrome in CKD with coronary disease and calculate their Framingham score. **Methods:** the patients underwent blood chemistry, chest X-ray, electrocardiogram and assessment of ankle-brachial index (ABI). Patients with symptoms of coronary artery disease (CAD) and ischemia on myocardial scintigraphy and/or systolic dysfunction (left ventricular ejection fraction (LVEF) less than 45%) in the echocardiogram, older than 50 years and diabetes mellitus (DM) as a cause CRF or two or more risk factors underwent coronary angiography. Asymptomatic non-diabetic patients without risk factors were investigated with echocardiography and single risk factor with echocardiography and myocardial scintigraphy. **Results:** 46 patients were enrolled, 58.7% men. The mean age was  $50.70 \pm 11.7$  years, 82.6% with hemodialysis. Average length of hemodialysis was  $61.96 \pm 55.1$  months. Echocardiograms LVEF was  $63 \pm 9\%$  ( $n = 44$ ). In the sample: 28 patients (60.9%) underwent coronary angiography, of which 53.6% ( $n = 15$ ) showed obstructive CAD; 39.1% ( $n = 18$ ) didn't undergo coronary angiography. No significant associations among presence or no of CAD and clinical characteristics, use of cardioprotective drugs, pre-parathyroidectomy or pre-renal transplantation, symptoms, mean of ABI, serum albumin and C-reactive protein (CRP). The mean age of patients without CAD was  $55.5 \pm 8.6$  years, significantly higher than in the group without coronary angiography ( $46.4 \pm 13.3$   $p = 0,041$ ). In the group with CAD, 53.3% were pre-parathyroidectomy, PTH  $1060.0 \pm 939.5$  pg/mL. There was no difference in the group of patients without CAD (15.4%  $p = 0.055$  pre-parathyroidectomy) with PTH mean  $529.2 \pm 429.6$  pg/mL ( $p = 0.063$ ), possibly by the limited size of the sample. The occurrence of abnormal PCR was 40% for the CAD group. **Conclusion:** The frequency of malnutrition, inflammation and atherosclerosis syndrome in the group of CAD with CKD was not higher than in the group without CAD. This population didn't show higher Framingham scores, reinforcing the synergistic effect of emerging factors dependent uremia and dialysis procedures.

**Keywords:** Coronary disease, chronic kidney disease, malnutrition, inflammation, atherosclerosis.



# Sumário

<b>Listas de Figuras e Gráficos.....</b>	<b>xv</b>
<b>Listas de Tabelas.....</b>	<b>xvi</b>
<b>Lista de Abreviaturas.....</b>	<b>xviii</b>
<b>1.DISSERTAÇÃO - SÍNDROME MALNUTRIÇÃO, INFLAMAÇÃO E ATEROSCLEROSE EM PACIENTES CORONARIOPATAS COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 OBJETIVOS.....</b>	<b>4</b>
1.2.1 Gerais.....	4
1.2.2 Específicos.....	4
<b>1.3 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>4</b>
1.3.1 Dados epidemiológicos.....	4
1.3.2 Fatores de risco.....	11
1.3.3 Diagnóstico de doença arterial coronariana.....	12
1.3.4 Interação cardiorrenal.....	15



---

UFPE	
1.3.5 Transplante renal.....	18
1.3.6 Aterosclerose, inflamação e paratormônio.....	22
1.3.7 Síndrome malnutrição, inflamação e aterosclerose.....	29
1.3.8 Dislipidemia na doença renal crônica.....	37
1.3.9 Outras considerações.....	41
<b>1.4 METODOLOGIA.....</b>	<b>44</b>
1.4.1 Desenho do estudo.....	44
1.4.2 População do estudo.....	44
1.4.3 Local do estudo.....	44
1.4.4 Coleta de dados e amostra.....	45
1.4.5 Definição de variáveis parâmetros da síndrome malnutrição, Inflamação e aterosclerose.....	51
1.4.6 Análise estatística.....	51
1.4.7 Problemas metodológicos.....	52
<b>1.5 RESULTADOS.....</b>	<b>52</b>
<b>1.6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>63</b>
<b>1.7 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>69</b>
<b>1.8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>71</b>



<b>2.ARTIGO ORIGINAL 1 - PAPEL DOS FATORES DE RISCO EMERGENTES NA DOENÇA CORONARIANA EM PACIENTES RENAI CRÔNICOS.....</b>	<b>84</b>
<b>2.1 RESUMO.....</b>	<b>85</b>
<b>2.2 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>86</b>
<b>2.3 MÉTODOS.....</b>	<b>87</b>
<b>2.4 RESULTADOS.....</b>	<b>90</b>
<b>2.5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>92</b>
<b>2.6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>95</b>
<b>2.7 POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSE.....</b>	<b>95</b>
<b>2.8 FONTES DE FINANCIAMENTO.....</b>	<b>96</b>
<b>2.9 VINCULAÇÃO ACADÊMICA.....</b>	<b>96</b>
<b>2.10 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>96</b>
<b>2.11 TABELAS.....</b>	<b>99</b>
2.11.1 Tabela 1.....	99
2.11.2 Tabela 2.....	101
2.11.3 Tabela 3.....	102
2.11.4 Tabela 4.....	104
2.11.5 Tabela 5.....	105



UFPE

<b>3.ARTIGO ORIGINAL 2 - UTILIZAÇÃO DO PARATORMÔNIO E</b>	
<b>SÍNDROME MALNUTRIÇÃO, INFLAMAÇÃO E</b>	
<b>ATEROSCLEROSE NA AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA DE</b>	
<b>PACIENTES RENAI CRÔNICOS.....</b>	<b>107</b>
<b>3.1 RESUMO.....</b>	<b>108</b>
<b>3.2 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>109</b>
<b>3.3 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>113</b>
<b>3.4 RESULTADOS.....</b>	<b>116</b>
<b>3.5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>118</b>
<b>3.6 VINCULAÇÃO ACADÊMICA.....</b>	<b>123</b>
<b>3.7 CONFLITOS DE INTERESSE.....</b>	<b>123</b>
<b>3.8 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>123</b>
<b>3.9 TABELAS.....</b>	<b>127</b>
3.9.1 Tabela 1.....	127
3.9.2 Tabela 2.....	129
3.9.3 Tabela 3.....	130
3.9.4 Tabela 4.....	132





UFPE

<b>4.ANEXOS</b> .....	133
4.1 Anexo 1 Aprovação no Comitê de Ética para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco.....	134
4.2 Anexo 2 Formulário para coleta de dados.....	135
4.3 Anexo 3 Termo de consentimento livre e esclarecido para participar do estudo.....	136
4.4 Anexo 4 Normas para Publicação - Arquivos Brasileiros de Cardiologia.....	137
4.5 Anexo 5 Normas para Publicação - <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> .....	144



## Listas de Figuras e Gráficos

Figura 1 - Base fisiopatológica da interação cardiorrenal.....	17
Figura 2 - Interação dos fatores de risco na aterosclerose acelerada da doença renal crônica.....	38
Gráfico 1 - Distribuição quanto à insuficiência coronariana obstrutiva.....	54



## Listas de Tabelas

Tabela 1 - Valores de referência dos dados laboratoriais.....	50
Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes com indicação de cineangiocoronariografia conforme a presença de insuficiência coronariana obstrutiva.....	55
Tabela 3 - Características antropométricas, laboratoriais e de exames complementares dos pacientes com indicação de cineangiocoronariografia conforme a presença de insuficiência coronariana obstrutiva.....	57
Tabela 4 - Distribuição das variáveis da síndrome MIA conforme ocorrência de insuficiência coronariana na cineangiocoronariografia.....	58
Tabela 5 - Distribuição quanto ao Risco de Framingham percentual em 10 anos no grupo submetido à cineangiocoronariografia.....	58
Tabela 6 - Comparação das características clínicas dos pacientes sem insuficiência coronariana obstrutiva e os pacientes não submetidos à cineangiocoronariografia.....	59



- Tabela 7 - Características antropométricas, laboratoriais e de exames complementares dos pacientes conforme a ausência de ICO e não realização cineangiocoronariografia.....61
- Tabela 8 - Distribuição das variáveis da síndrome MIA conforme a ausência de ICO e não realização de cineangiocoronariografia.....62
- Tabela 9 - Distribuição dos pacientes avaliados quanto ao Risco de Framingham percentual em 10 anos segundo a ausência de ICO e não realização de cineangiocoronariografia.....62



## Lista de Abreviaturas

AAS	Ácido Acetilsalicílico
AIT	Acidente Isquêmico Transitório
ASC	Área de Superfície Corporal
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BRA	Bloqueador do Receptor da Angiotensina
CV	Calcificação Vascular
DAC	Doença Arterial Coronariana
DAP	Doença Arterial Periférica
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabete Melito
DRC	Doença Renal Crônica
ECG	Eletrocardiograma
EOA	Esfignomanômetro Osciloscópico Automático
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FG	Filtração Glomerular
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC/UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco



UFPE

HDL - COLESTEROL	<i>High density lipoprotein</i>
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Intervalo de Confiança
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
ICO	Insuficiência Coronariana Obstrutiva
IECA	Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corpórea
ITB	Índice Tíbio-Braquial
LDL - COLESTEROL	<i>Low density lipoprotein</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MS	Morte Súbita
PA	Pressão Arterial
PCR	Proteína C Reativa
PTH	Paratormônio
RR	Razão de Risco
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SCR	Síndrome Cardiorrenal



Síndrome MIA	Síndrome Malnutrição, Inflamação e Aterosclerose
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TCE	Tronco de Artéria Coronária Esquerda
TCLE	Termo Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TNF $\alpha$	Fator de Necrose Tecidual Alfa
TNF $\beta$	Fator de Necrose Tecidual Beta
VE	Ventrículo Esquerdo
VLDL - COLESTEROL	<i>Very low density lipoprotein</i>



# 1. DISSERTAÇÃO: Síndrome malnutrição, inflamação e aterosclerose em pacientes coronariopatas com doença renal crônica

## 1.1 APRESENTAÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é atualmente encarada como um fator preditivo isolado para ocorrência de eventos cardiovasculares adversos. A deterioração da função renal e progressão para terapias dialíticas associam-se com um progressivo aumento do risco cardiovascular. Apesar dos avanços das técnicas dialíticas, os pacientes inseridos em um contexto de hemodiálise ou diálise peritoneal apresentam taxas de mortalidade significativamente superiores, cerca de 10 a 20 vezes, as da população geral <sup>1,2</sup>.

A mortalidade no grupo com DRC, proibitivamente elevada, ocorre mesmo após estratificação para fatores de risco cardiovasculares amplamente conhecidos como idade, sexo, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), sedentarismo e diabetes melito (DM) <sup>3,4</sup>.

O conceito vigente de que a aterosclerose é um processo inflamatório poderia justificar as alarmantes taxas de eventos cardiovasculares nos doentes renais crônicos, os quais estão inseridos em um ambiente de inflamação crônica <sup>1</sup>.

No universo da DRC, como fator de amplificação da doença cardiovascular (DCV), os pacientes apresentam um perfil epidemiológico desfavorável em relação aos fatores de risco para desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC). Existe uma soma de fatores como HAS, DM e tabagismo com um estado





inflamatório crônico decorrente da própria doença renal e das terapias de substituição dialíticas <sup>5</sup>.

A avaliação cardiológica nos pacientes com DRC apresenta dificuldades adicionais, com má correlação a escores tradicionais de risco como o escore de Framingham. Na DRC a estratificação não invasiva de risco para DAC apresenta menor sensibilidade, provavelmente, por múltiplos fatores, como grupo de pacientes de alta probabilidade de doença pré-teste, hipertrofia ventricular esquerda (HVE), alterações no eletrocardiograma (ECG) de repouso, classe funcional alterada por um estado de desnutrição crônica, concomitância de doença arterial periférica (DAP), intensa calcificação vascular (CV) e maior risco de crise hipertensiva com drogas indutoras de isquemia como a dobutamina <sup>6-10</sup>.

A modalidade de substituição renal que oferece melhor qualidade de vida é o transplante renal, com taxas de sobrevida superiores às oferecidas pelos procedimentos dialíticos <sup>3</sup>. Atualmente, a principal causa de morte nos pacientes transplantados com a função do enxerto preservada é a DCV. Os índices de DAC nesses pacientes já são considerados epidêmicos <sup>1,3</sup>.

A avaliação cardiovascular do paciente candidato ao transplante renal com a detecção de DAC e programação de uma possível revascularização miocárdica, principalmente em sintomáticos ou com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) rebaixada, apresenta potencial teórico de redução de mortalidade <sup>9,10</sup>.

Dessa forma, existe uma carência na prática clínica de novos marcadores de risco para DCV no grupo com DRC, como os descritos na síndrome malnutrição, inflamação e aterosclerose (MIA), que poderiam auxiliar na triagem cardiológica para



avaliação invasiva com cineangiocoronariografia, padrão ouro na detecção de DAC. O problema seria classificar pacientes de risco menor de DAC em um grupo de reconhecido alto risco, ou seja, com DRC.

Com o objetivo geral de determinar a frequência da síndrome MIA nos renais crônicos coronariopatas e calcular seu escore de Framingham, realizou-se uma revisão da literatura sobre o tema e um estudo descritivo, tipo série de casos, de um grupo de pacientes com DRC.

O desenvolvimento desse estudo resultou em dois artigos originais, um primeiro intitulado: “Papel dos fatores de risco emergentes na doença coronariana de pacientes renais crônicos”, que apresentou como objetivo descrever o perfil de fatores emergentes, como os descritos na síndrome MIA, associado com a presença de insuficiência coronariana obstrutiva (ICO) à cineangiocoronariografia.

O segundo artigo intitulado: “Utilização do paratormônio e síndrome malnutrição, inflamação e aterosclerose na avaliação cardiológica de pacientes renais crônicos”, apresentou o objetivo de determinar a frequência de malnutrição, inflamação e aterosclerose na avaliação cardiológica de um grupo de pacientes com DRC, considerando a conveniência da utilização dos níveis de paratormônio (PTH) na avaliação de risco cardiovascular em especial no grupo com DRC sem desnutrição.

O primeiro artigo será submetido para publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia e o segundo para a revista *Nephrology Dialysis Transplantation*.



## **1.2 OBJETIVOS**

### **1.2.1 Gerais**

Determinar a frequência da síndrome MIA nos pacientes renais crônicos selecionados e calcular seu escore de Framingham.

### **1.2.2 Específicos**

Comparar aspectos clínicos, laboratoriais e exames complementares nos grupos com e sem ICO submetidos à cineangiocoronariografia. Determinar a frequência da síndrome MIA nos grupos com e sem ICO e no grupo não submetido a exame hemodinâmico.

## **1.3 REVISÃO DA LITERATURA**

### **1.3.1 Dados epidemiológicos**

Os pacientes com DRC apresentam maior prevalência e gravidade das DCV, traduzidas por uma maior mortalidade precoce e tardia de todos os eventos clínicos e resposta terapêutica inferior às intervenções farmacológicas ou não. Assim, esses pacientes devem ser considerados de alto risco para DCV, que são responsáveis por cerca de 40-50% dos óbitos nessa população <sup>1,2</sup>.



A DRC é um importante contribuinte para a mortalidade cardiovascular. A DAC e a HVE, comorbidades frequentes em pacientes renais crônicos, são atribuídas a desordens como espessamento arterial e hipertensão sistólica<sup>3,4</sup>.

A partir de 1970, foi descrita a estreita relação entre aterosclerose acelerada e os processos dialíticos. O risco de óbito cardiovascular em adultos com DRC dialítica ajustado por idade chega a ser aproximadamente 30 vezes maior que na população geral<sup>3</sup>. A diferença é mais evidente nos pacientes jovens (25 - 35 anos), onde o risco de óbito por causa cardiovascular pode ser até 500 vezes maior<sup>2</sup>.

O aumento na mortalidade ocorre já em fases mais precoces da doença renal, assim como nos pacientes transplantados<sup>5</sup>. Na DRC vem ocorrendo o inverso do observado na população geral, na qual a mortalidade cardiovascular vem decrescendo<sup>6</sup>.

A razão de risco (RR) para mortalidade cardiovascular em uma coorte com 34.982 pacientes com DRC realizada pela Universidade de *Rochester/New York* foi de 1,00 (95% de intervalo de confiança (IC): 0,93 - 1,06) para uma taxa de filtração glomerular (TFG) de 45 - 59 mL/minuto; de 1,77 (95% IC: 1,65 - 1,89) para uma TFG de 30 - 44 mL/minuto; de 3,75 (95% IC: 3,47 - 4,06) para uma TFG de 15 - 29 mL/minuto e de 3,83 (95% IC: 3,40 - 4,33) para uma TFG inferior a 15 mL/minuto. Dessa forma, observa-se aumento do risco de morte cardiovascular com o decréscimo da TFG marcadamente para taxas inferiores a 45 mL/minuto<sup>7</sup>.

O risco cardiovascular aumenta linearmente à medida que a função renal se deteriora até a filtração glomerular (FG) atingir níveis menores que 15 mL/minuto<sup>8</sup>. Estima-se que a cada decréscimo de 10 unidades na TFG ocorre um acréscimo de 10%



na RR de morte ou de complicação cardiovascular não fatal <sup>9</sup>. Um incremento do risco de DCV de aproximadamente 3 vezes está presente em fases iniciais da doença renal em pacientes com FG em torno de 60 mL/minuto <sup>10</sup>.

Em levantamento realizado pela Divisão de Doenças Renais e Hipertensão da Universidade de *Denver/Colorado*, os pacientes com DRC apresentaram DAC mais significativa, ou seja, doença triarterial ou lesão de tronco de artéria coronária esquerda (TCE), em relação à pacientes sem DRC (34,9% versus 16,9% p = 0,0035) <sup>11</sup>. A alta frequência da DRC como um fenômeno associado a danos cardiovasculares e/ou disfunção cardíaca foi totalmente identificada, sendo a doença renal encarada como um amplificador de risco das DCV <sup>8</sup>.

Segundo análise do *The United States Renal Data Systems Wave Study 2* cerca de 50% dos pacientes na fase inicial da terapia dialítica apresentam DCV. A incidência de eventos novos após 2,2 anos de segmento foi de 13,6% para insuficiência cardíaca congestiva (ICC); 14% para DAP; 10,2% para síndromes coronarianas agudas e 2,2% para acidente vascular cerebral (AVC) <sup>12, 13</sup>. O risco ajustado de morte por DCV pode subir de 1,4 a 3,4 conforme a evolução da DRC <sup>2</sup>.

Segundo dados norte-americanos, a prevalência de HVE na população dialítica foi de 74%, ICC de 39%, DAC de 36%, doença cerebrovascular de 22% e DAP de 13%. Essas prevalências são até 5 vezes mais altas quando comparadas inclusive com a população renal crônica não dialítica <sup>14</sup>.

A história natural da DCV diferencia-se na DRC, com um excesso desproporcional de morte súbita (MS) e insuficiência cardíaca. Estima-se que as arritmias cardíacas são causa de morte em 50% dos óbitos de natureza cardiovascular



na população com DRC e são consequência de anormalidades estruturais e funcionais no ventrículo, predominantemente HVE e disfunção sistólica (cardiomiopatia urêmica) em combinação com alterações eletrolíticas associadas à diálise e condições de aumento de pós-carga <sup>10</sup>.

Numa metanálise de coortes envolvendo 26.147 indivíduos-*Cardiovascular Health Study (CHS)*, *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)*, *Framingham Heart Study (FHS)* e *Framingham Offspring Study*, foi investigada a interação entre a DRC e DCV no risco de eventos cardiovasculares não fatais (infarto do miocárdio, angina, acidente vascular encefálico, ataque isquêmico transitório (AIT), claudicação, falência cardíaca e revascularização miocárdica) e óbito. A DRC e a DCV foram preditoras independentes de risco para eventos cardiovasculares adversos e morte sem efeitos sinérgicos <sup>15</sup>.

No estudo anteriormente citado, foi mostrado que a doença renal moderada (TFG de 30 - 59 mL/minuto) acarreta um excesso de risco de 19% no aparecimento de complicações cardiovasculares e assinala uma situação de risco muito elevado, particularmente em indivíduos com DCV pré-existente <sup>15</sup>.

As possíveis explicações para a interação entre DCV e disfunção renal é que a última constitui um marcador biológico de gravidade, ou seja, a disfunção renal poderia ser a expressão de uma longa exposição aos fatores de risco de Framingham como HAS e dislipidemia <sup>8</sup>.

Assim, três explicações poderiam ser sugeridas para o aumentado risco cardiovascular na DRC. Primeiro, um sinergismo entre os fatores de risco tradicionais e emergentes (derivados do estado urêmico) predispondo aterosclerose acelerada e



mortalidade precoce. Segundo, a existência de uma causalidade epidemiológica resultante da seleção negativa, ou seja, alguns pacientes passariam da população geral para a renal crônica já com doença cardiovascular avançada, resultando em diminuição da sobrevida após o início da terapia substitutiva renal. Assim, a DRC seria um marcador de maior gravidade da doença cardiovascular. A terceira explicação está no surgimento da síndrome MIA que representa um ciclo vicioso em que a malnutrição gera inflamação e esta, por sua vez, mais malnutrição levando a um estado de catabolismo e aterosclerose acelerados <sup>6</sup>.

Em estudo realizado com os dados do *French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) Registry* com 2.500 pacientes com idade maior ou igual a 75 anos, os quais iniciaram procedimento dialítico entre 2002 e 2006, foram encontrados nove fatores de risco relacionados em um escore para avaliação do prognóstico em seis meses <sup>16</sup>.

Na realização do escore proposto pelo *REIN Registry* foram considerados: índice de massa corporal (IMC) menor que 18,5 Kg/m<sup>2</sup> (2 pontos), DM (1 ponto), ICC estágios III e IV do *New York Heart Association* (2 pontos), DAP estágios III e IV (2 pontos), arritmias (1 ponto), malignidade ativa (1 ponto), grave desordem de comportamento (2 pontos), dependência total de cuidadores (3 pontos) e diálise não planejada (2 pontos). Dezesete por cento de todos os óbitos (risco de 19%) em seis meses ocorreram após a interrupção das diálises, variando de 0% em escores de 0 - 1 até 15% para um escore igual ou superior a 7 <sup>16</sup>.

Na DRC existe uma associação paradoxal denominada epidemiologia reversa entre alguns fatores de risco tradicionais e a mortalidade. Assim, hipercolesterolemia,



HAS e sobrepeso apresentam uma curva de associação com a mortalidade de modo diferente ao que ocorre com a população geral, conferindo uma aparente “proteção” em níveis usualmente tidos como elevados. Níveis baixos de colesterol se correlacionam com hipoalbuminemia, redução do IMC e níveis elevados de proteína C reativa (PCR) e interleucina <sup>6</sup>.

Essas alterações refletem o efeito da síndrome MIA que leva à superprodução de citocinas e inibição da síntese hepática de lipoproteínas. Assim, o nível de colesterol sérico isoladamente na DRC não é um bom marcador de risco cardiovascular, necessitando de um marcador inflamatório como a PCR para melhorar sua capacidade preditora <sup>6</sup>.

Uma análise com dados do *United States Renal System* para desfechos de infarto do miocárdio não fatal e morte cardíaca em pacientes dialíticos nos anos de 1997 a 2001, demonstrou dados da epidemiologia reversa como história de HAS, baixa hemoglobina, albumina mais alta e maiores níveis de creatinina conferindo risco menor dos eventos cardiovasculares na população com DRC <sup>17</sup>.

O *CHOICE (Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease)* relatou que a associação inversa entre o nível de colesterol e mortalidade nos pacientes dialíticos é causada pela inflamação sistêmica e desnutrição, não existindo efeito protetor da hipercolesterolemia <sup>18</sup>.

Uma pressão arterial (PA) sistólica e/ou diastólica espontaneamente baixas ou episódios de hipotensão intradialíticos têm sido associados à menor sobrevida. Esse comportamento pressórico pode refletir a presença de comorbidades como ICC, miocardiopatia isquêmica, disautonomia ou arritmias, além da associação com uma





idade avançada e hipoalbuminemia. Esse paradoxo confirma a necessidade de caracterização dos pacientes dialíticos como uma população de exceção que é submetida a fatores de risco seletivos <sup>6</sup>.

A DRC constitui um problema de saúde pública de amplitude mundial. Estima-se que o volume de pacientes em diálise no Brasil vem aumentando 9,9% ao ano. Segundo dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), o número de pacientes em diálise no Brasil aumentou de 24.000 em 1994 para 73.605 em janeiro de 2007, correspondendo a uma prevalência de 391 pacientes por milhão de pessoas da população <sup>19, 20</sup>.

O custo estimado, em 2006, dos programas de terapia substitutiva renal (diálise e transplante renal) no Brasil foi de 1,9 bilhões de reais. Ainda segundo a SBN, entre as causas da DRC destaca-se a HAS, glomerulopatias (glomeruloesclerose segmentar, focal e glomerulonefrite membranoproliferativa) e DM <sup>21</sup>.

Nos Estados Unidos da América, a prevalência da DRC na população adulta está estimada em aproximadamente 13% e vem progredindo nos últimos anos. Esse incremento é atribuído ao envelhecimento da população, com o crescimento da taxa de DM, hipertensão e obesidade <sup>22</sup>. Assim, alterações do perfil de morbimortalidade da população mundial com o aumento das doenças crônico-degenerativas como DM e HAS propiciaram o aumento da prevalência da DRC <sup>23</sup>.

Segundo a SBN a DRC deve ser estadiada através de equações da TFG. Apesar da limitação, pela ausência de padronização para a área de superfície corpórea (ASC), uma das equações mais utilizadas para adultos é a fórmula de Cockcroft-Gault:



$$\text{TFG (mL/minuto)} = (140 - \text{idade}) \times \text{peso (Kg)} \times (0,85 \text{ se mulher}) \div 72 \times \text{creatinina}$$

Esse estadiamento classifica a DRC em: estágio 2 (doença renal leve) TFG de 60 – 89 mL/minuto; estágio 3 (doença renal moderada) TFG de 30 – 59 mL/minuto; estágio 4 (doença renal grave) TFG de 15 - 29 mL/minuto e estágio 5 (doença renal dialítica) TFG menor 15 mL/minuto <sup>19</sup>.

### 1.3.2 Fatores de risco

Os pacientes renais crônicos apresentam grande prevalência dos fatores de risco tradicionais para DAC. Esses fatores são definidos pelo escore de Framingham: idade, sexo masculino, HAS, *High density lipoprotein* (HDL colesterol), DM e tabagismo <sup>24</sup>.

Após a estratificação desses fatores de risco, a mortalidade na população com DRC permanece 10 a 20 vezes superior à da população geral, o que sugere que as equações de risco de Framingham são insuficientes para a quantificação do risco cardiovascular nesse grupo <sup>5</sup>.

A ocorrência dos fatores de risco tradicionais não é suficiente para explicar a associação entre DCV e DRC. Fatores associados à uremia contribuem no aparecimento ou na progressão das lesões cardiovasculares <sup>5</sup>. Esses fatores emergentes, não abordados pelo escore de Framingham, podem desempenhar importante papel na determinação do risco cardiovascular no grupo de pacientes com DRC <sup>21</sup>.

Um estudo envolveu pacientes pré-transplante renal sem sinais clínicos e/ou laboratoriais de DCV, com idade maior ou igual a 50 anos, comparados a um controle



formado de pacientes hipertensos pareados por idade. Em relação aos fatores de risco tradicionais, houve diferença significativa quanto à PA sistólica e colesterol total (maiores no grupo de hipertensos). As prevalências de homens, DM e tabagismo foram maiores nos renais crônicos. O risco relativo para DCV nos pacientes com DRC não diferiu do observado no grupo de hipertensos. Assim, na população estudada, as equações de Framingham não quantificaram adequadamente o risco cardiovascular real e outros fatores específicos deveriam contribuir para o maior risco cardiovascular no grupo com DRC<sup>25</sup>.

A maioria dos fatores emergentes é causa ou consequência da disfunção endotelial<sup>2</sup>. Os fatores de risco tradicionais são preponderantes no desencadeamento das lesões renais iniciais e eventos cardiovasculares na população geral. Grande parte dos pacientes que desenvolvem disfunção renal tem um longo histórico de HAS, DM, dislipidemia, tabagismo ou uma combinação desses fatores. À medida que a disfunção renal progride, os fatores não tradicionais ou emergentes tornam-se mais importantes. Na DRC ocorre um sinergismo entre os fatores de risco tradicionais e emergentes<sup>8,26</sup>.

### **1.3.3 Diagnóstico da doença arterial coronariana**

O diagnóstico da DAC crônica ou aguda na vigência de DRC é permeado por dificuldades adicionais. O sintoma de dor torácica não é bom indicador de DAC no grupo de pacientes renais crônicos. Devido à alta frequência de disfunção microvascular e HVE nos pacientes com DRC, entre outras causas, é descrito que a prevalência de angina sem DAC relevante varia de 30% a 44% nessa população, em comparação à 17% na população geral<sup>27</sup>.



Em contrapartida, a ausência de angina não descarta DAC nesse grupo, o que tem sido atribuído à neuropatia diabética e à uremia<sup>28</sup>.

A despeito das dificuldades no diagnóstico, o infarto agudo do miocárdio (IAM) tem alta incidência nesse grupo de pacientes, ocorrendo, respectivamente, em 30% e 52%, ao final do primeiro e do segundo ano de terapia dialítica. Nessa população, as mortalidades hospitalar e no primeiro ano pós-infarto são, respectivamente, 21% e 60%<sup>10</sup>.

No grupo com DRC há um excesso desproporcional de MS e morte durante ICC. A taxa anual de MS em pacientes com DRC dialítica é de aproximadamente 7%. Apesar da exata proporção de MS secundária à DAC nos pacientes renais crônicos ser desconhecida, a DAC é um forte contribuinte para as elevadas taxas de morte elétrica, junto com alterações estruturais miocárdicas como fibrose, distúrbios eletrolíticos e disfunção autonômica<sup>29</sup>.

A explicação para a maior incidência de IAM e do maior risco de morte dos pacientes com DRC permanece não esclarecida. Foi descrito que em pacientes nos estágios 3 ou mais avançados da doença renal, as lesões coronarianas culpadas são mais proximais, independentemente de comorbidades como DM e HAS. A presença das lesões proximais poderia justificar, parcialmente, a maior gravidade dos pacientes com DRC, já que a presença dessas é associada com o risco de arritmias ventriculares ou hipotensão sustentada durante a fase inicial da hospitalização, assim com o incremento do risco de eventos cardíacos adversos no primeiro ano de segmento pós-infarto<sup>30</sup>.



Assim, foi sugerida uma relação entre a gravidade da disfunção renal com a maior proximidade das lesões em relação ao óstio das artérias coronárias circunflexa e direita. Em adição, o risco relativo de morte em pacientes com lesões proximais é 1,5 a 2,0, com um aumento de 15,9% da chance de lesões localizadas até 50 milímetros do óstio das coronárias em pacientes com clearance de creatinina calculado pela fórmula de *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)* menor que  $60 \text{ mL/Kg/1,73 m}^2$  <sup>31</sup>.

As justificativas para o encontro de maior incidência de lesões proximais nos pacientes com DRC não estão definidas. Algumas possibilidades são aventadas como os efeitos da CV arterial, HAS e alterações metabólicas, levando a mudanças na elasticidade arterial e ao aumento do atrito da massa sanguínea, que podem contribuir para lesão endotelial com consequente ruptura de placas ateroscleróticas <sup>31</sup>.

Em contrapartida, foi relatado que apesar da maior frequência de DRC em pacientes com infarto transmural, esses pacientes têm maior incidência de IAM do tipo não transmural. Essa maior incidência de IAM sem supradesnivelamento do segmento ST pode ocorrer pela maior dificuldade no diagnóstico eletrocardiográfico de infarto transmural nos doentes renais crônicos, devido ao elevado índice de alterações no ECG de base (como bloqueio de ramo esquerdo), de alterações secundárias à HVE, distúrbios eletrolíticos, deficiência de colaterais e de suplemento capilar miocárdico <sup>31</sup>.

Na verdade, a menor incidência de infarto transmural seria apenas aparente. Não se descarta a possibilidade da incidência maior de lesões proximais nos pacientes com DRC ser causada por um viés de seleção dos pacientes para a coronariografia. Os pacientes com disfunção renal seriam referidos para o estudo invasivo em quadros



com maior gravidade clínica e dessa forma a maior incidência de lesões proximais poderia ser mais indicativa da gravidade do infarto do que consequência da falência renal <sup>31</sup>.

Outro fator correlacionado com o aumento da mortalidade na DRC é a anemia, que tem sua prevalência aumentada com o decréscimo da TFG. A fisiopatologia da anemia na DRC é multifatorial, envolvendo hemólise, deficiência de ferro e eritropoetina, que também poderia ser um sinal da redução das células progenitoras endoteliais derivadas da medula óssea <sup>29</sup>.

#### **1.3.4 Interação cardiorenal**

O sistema cardíaco e o renal atuam na regulação da PA, tônus vascular, diurese, natriurese, homeostase do volume intravascular, perfusão tissular periférica e oxigenação. Os dois sistemas são supridos por inervação autonômica simpática e parassimpática e têm função endócrina interdependente, regulada pelo peptídeo atrial natriurético e pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) <sup>32</sup>.

Assim, surgiu o conceito da Síndrome Cardiorenal (SCR). Os conectores do seu desenvolvimento são: ativação do SRAA, do sistema simpático, inflamação e alteração do balanço entre produção de óxido nítrico e substâncias reativas de oxigênio a favor do estresse oxidativo <sup>32</sup>.

O declínio da função cardíaca causando queda da pressão de perfusão tissular poderia facilmente explicar alterações da função renal secundárias ao baixo débito cardíaco. Entretanto, é fato a existência de disfunção renal sem associação com a



FEVE, o que reflete a complexidade fisiopatológica dessa entidade clínica <sup>32</sup>. Os citados conectores, em adição as interações hemodinâmicas entre rim e coração, são responsáveis pela natureza progressiva da SCR <sup>33</sup>.

A ativação inapropriada do SRAA, tanto na falência renal quanto na cardíaca, causa vasoconstrição e desregulação do volume extracelular, levando a formação de substâncias reativas de oxigênio, via ativação da enzima oxidase-nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fosfatase, inflamação via fator nuclear kappa B e estímulo da atividade simpática. O desequilíbrio entre as substâncias reativas de oxigênio e o óxido nítrico, ou seja, um estado antioxidante deficiente e baixa viabilidade do óxido nítrico, leva a um aumento da atividade simpática pré-ganglionar e estimulação do SRAA <sup>32</sup>.

A inflamação crônica, existente tanto na insuficiência cardíaca quanto na renal, também causa o aumento da produção de substâncias reativas de oxigênio através da liberação de conteúdo oxidativo de leucócitos ativados. A inflamação também é estimulada pela atividade do sistema nervoso simpático pela produção de citocinas, mediada pela norepinefrina e pela liberação do neuropeptídeo Y, que por sua vez altera a liberação de citocinas e a imunidade celular <sup>32</sup>. Figura 1.

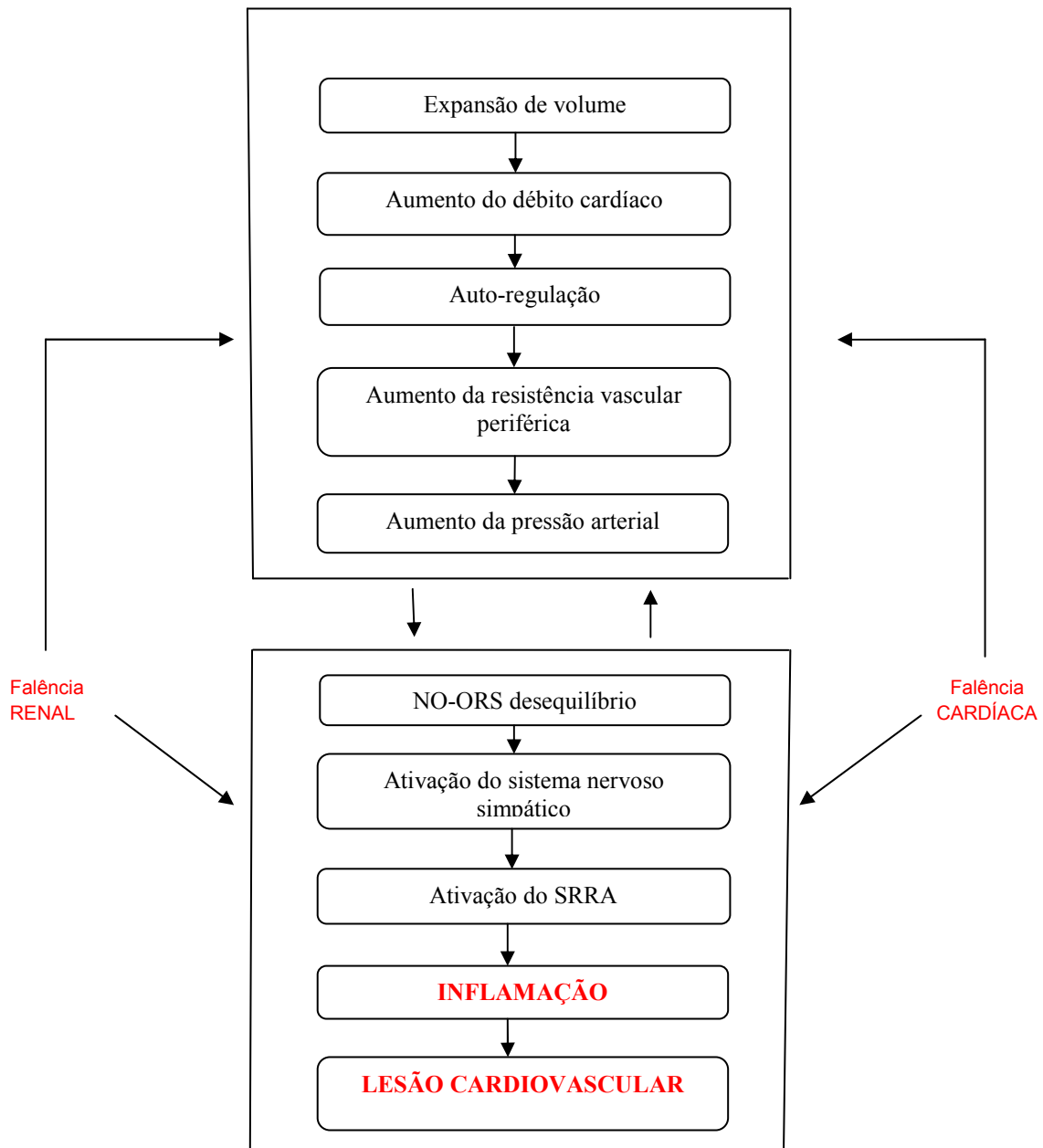


Figura 1 - Base fisiopatológica da interação cardiorenal. O modelo de Guyton explica a interação da retenção de fluido extracelular, débito cardíaco e pressão arterial média. SRRA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; NO: óxido nítrico; ORS: substâncias reativas de oxigênio. Adaptado de Mahapatra, e col. IJKD 2009; 3: 64 <sup>32</sup>.





### 1.3.5 Transplante renal

O transplante renal é considerado o tratamento de escolha para terapia substitutiva renal, com resultados superiores às terapias dialíticas em múltiplos aspectos como morbidade, mortalidade, custos e qualidade de vida. Contudo, o objetivo de melhora da sobrevida pós-transplante vem sido frustrado pela alta incidência de DCV<sup>25</sup>.

Segundo dados da *United States Renal Data System/2003*, a DCV é a causa mais frequente de morte pós-transplante renal com a função do enxerto preservada<sup>13</sup>. O nível de PCR pré-transplante foi preditor de mortalidade geral e cardiovascular e níveis acima de 3mg/mL foram associados à maior risco cardiovascular<sup>3</sup>.

Os determinantes da concentração de PCR pós-transplante não estão totalmente esclarecidos. Resposta imunológica crônica ao enxerto, efeitos inflamatórios dos diferentes graus de uremia, ações dos imunossupressores, tabagismo, DM após transplante, obesidade e pacientes com maior predisposição genética à elevação do PCR foram cogitados<sup>3</sup>.

O transplante renal tem potencial de correção de importantes alterações como a disfunção endotelial, a uremia e a interrupção dos processos dialíticos, com benefícios cardiovasculares evidentes, como regressão da HVE e melhora da disfunção sistólica do VE<sup>31</sup>. Coorte norte-americana, baseada em dados da *United States Renal Data System/2003*, demonstrou benefício inclusive para pacientes com disfunção sistólica grave do VE (FEVE menor que 30%), sugerindo que essa modalidade terapêutica deveria ser considerada de escolha para pacientes com DRC com falência cardíaca sistólica<sup>31</sup>.



Uma terapia dialítica de longa data poderia resultar em uma progressiva e até irreversível disfunção miocárdica. Ainda não há determinação de quanto tempo de diálise é necessário para causar esse dano cardiomiocitário irreversível. Na coorte anteriormente mencionada, o tempo da terapia dialítica pré-transplante foi o único fator, estatisticamente significativo, de impacto na normalização da FEVE<sup>31</sup>.

Pacientes em fase dialítica com insuficiência cardíaca sistólica deveriam ser encorajados ao transplante renal tão logo o diagnóstico da falência cardíaca fosse estabelecido, preferencialmente com a utilização de doador vivo, com o intuito de abreviar o tempo de espera pelo transplante<sup>31</sup>. A doença cardíaca isquêmica é uma importante causa de redução da FEVE, usualmente progressiva, nos pacientes com DRC. Pacientes com coronariopatia estabelecida e tratada, sem evidências de isquemia induzida, podem ter algum grau de disfunção ventricular atribuída à uremia, que poderia ser revertida com o transplante renal<sup>31</sup>.

A preexistência da DAC é um dos principais determinantes de eventos coronarianos após o transplante renal. A DAC pós-transplante é explicada, em parte, pela alta prevalência dos fatores de risco clássicos e por fatores relacionados ao próprio enxerto, como episódios de rejeição e sobrepeso. Os fatores associados à mortalidade nos pacientes transplantados foram tabagismo, enxertos de doadores cadáveres, idade maior que 45 anos, DM, diminuição da pressão de pulso, eventos cardiovasculares prévios e diálise por mais de 1ano. Eventos cardiovasculares prévios foram fortemente relacionados com eventos cardiovasculares pós-transplante<sup>34</sup>.



Os receptores de transplante renal apresentam altas taxas de DAC, resultado da combinação entre a evolução da DCV presente na ocasião do transplante e sua progressão após o mesmo <sup>25</sup>.

Os efeitos dos fatores de risco tradicionais para DAC em receptores de transplante renal são presumivelmente similares aos da população geral, porém esses pacientes recebem uma carga aterogênica adicional pelo uso dos imunossuppressores como corticóides e drogas antiproliferativas. A utilização dessas medicações é associada às altas prevalências de dislipidemia, DM, HAS e obesidade. O desenvolvimento de DM tem sido considerado incrementador do risco de eventos cardiovasculares e da mortalidade na população de transplantados renais <sup>29</sup>.

Existem fatores de risco não tradicionais que exacerbam o risco cardiovascular nos pacientes transplantados renais como disfunção do enxerto, proteinúria, anemia, inflamação crônica, hiperhomocisteinemia, hipercoagulação e HVE. Fatores específicos, como tempo de diálise pré-transplante, têm sido relacionados com aumento de mortalidade cardiovascular após o transplante, provavelmente relacionados à longa exposição aos procedimentos dialíticos e suas consequências na aceleração da aterosclerose <sup>29</sup>.

A detecção da DAC é essencial na avaliação dos candidatos a transplante renal. No teste ergométrico, apesar da vantagem de quantificação funcional, os pacientes apresentam baixa tolerância ao exercício e menos que 50% dos pacientes atingem a frequência cardíaca alvo <sup>10</sup>. A limitação da tolerância a exercícios físicos está associada com anemia, redução da extração de oxigênio pela musculatura esquelética



e disfunção cardiovascular. O descondicionamento e a incapacidade física podem estar associados à desnutrição, miopatia, atrofia muscular, doença óssea e estados psicológicos desfavoráveis como depressão e sedentarismo<sup>35</sup>.

A neuropatia urêmica promove aumento da ativação simpática contribuindo para respostas anormais da variabilidade da frequência cardíaca (taquicardia secundária à depressão da atividade vagal) e da PA (hipotensão)<sup>35</sup>.

As alterações pré-existentes no ECG de repouso como as causadas pela HVE promovem redução da especificidade do método. A cintilografia miocárdica apresenta adequada sensibilidade e especificidade, porém com número significativo de falsos-positivos em pacientes com HVE<sup>36</sup>.

O uso do ecocardiograma com estresse farmacológico apresenta acurácia dependente do operador e como consequência a sensibilidade e especificidade do método apresentam grande variação. Existe também relato de maior proporção de exames interrompidos devido à resposta hipertensiva à dobutamina nos pacientes com DRC<sup>36</sup>.

O uso da angiotomografia computadorizada é limitado pela má associação entre altos escores apresentados pelos pacientes com DRC, devidos à CV médio-intimal e à efetiva presença de DAC obstrutiva.<sup>36</sup> Não existe segurança com a angiotomografia na distinção entre calcificações intimais e na camada média, comuns na DRC<sup>37</sup>.

A angiorressonância com gadolínio vem sendo proscrita para pacientes com TFG menor ou igual a 30 mL/minuto pela associação com fibrose sistêmica



nefrogênica<sup>10</sup>. Assim, tem-se optado pela cineangiocoronariografia na avaliação cardiológica pré-transplante renal de pacientes de alto risco como os diabéticos, idade maior que 50 anos, portadores de aterosclerose e/ou DAC prévia, ou em situações com evidência de isquemia miocárdica, espontânea ou induzida. Segundo relato de De Lima e col., a DAC obstrutiva esteve presente em 42% dos candidatos a transplante renal submetidos à cineangiocoronariografia indicada independentemente de sintomas<sup>36</sup>.

### **1.3.6 Aterosclerose, inflamação e paratormônio**

A aterosclerose, particularmente a coronariana, é acelerada na falência renal. Contudo, a causa mais frequente de óbito de origem cardíaca nos pacientes dialíticos é a MS e a ICC. Além da DAC, achados de miocardiopatia são prevalentes na população com DRC e explicam, em parte, o excesso de risco cardíaco. Fatores como perda de cardiomiócitos, HVE, fibrose intersticial, microangiopatia com espessamento arteriolar e deficiência capilar reduzem a tolerância isquêmica nesses pacientes<sup>38</sup>.

A MS está associada a fatores de risco como fibrilação atrial, DM, hipercalemia pré-dialítica, terapia hemodialítica e níveis de PCR<sup>39</sup>. Indivíduos com DRC apresentam também uma maior prevalência de isquemia miocárdica silente, arritmias ventriculares complexas, fibrilação atrial e calcificações dos anéis valvares mitral e aórtico, além do hipodesenvolvimento de circulação coronariana colateral<sup>9</sup>.



A hemodiálise, mais comum terapia substitutiva renal, pode contribuir por si no alto risco de MS nos pacientes com DRC terminal. O incremento de isquemia miocárdica, ainda na fase inicial do procedimento hemodialítico, ou seja, mesmo sem associação com hipovolemia, foi demonstrado com a utilização de tomografia por emissão de pósitrons antes do procedimento, aos 30 minutos e aos 220 minutos de hemodiálise sem ultrafiltração <sup>40</sup>.

Vários fatores tornariam os pacientes com DRC sensíveis ao desenvolvimento de isquemia miocárdica, como alterações estruturais e funcionais da microcirculação, em particular, a redução da densidade de capilares. Essa redução é explicada, em parte, pela HVE, ou seja, levando a redução da reserva de perfusão miocárdica. Existem indícios que a DRC está associada a uma atenuação da capacidade de vasodilatação coronária mesmo na ausência de DAC obstrutiva <sup>40</sup>.

A HVE e o espessamento arterial predis põem à redução de fluxo subendocárdico. A isquemia miocárdica poderia atuar como gatilho para arritmias e MS. Um estado isquêmico mantido levaria a um atordoamento miocárdico e potencializaria o desenvolvimento de ICC. Alterações eletrolíticas, acidobásicas ou distúrbios de temperatura, induzidas precocemente pela hemodiálise, também poderiam influenciar o tônus vascular causando alterações no fluxo miocárdico <sup>40</sup>.

Entre as complicações cardiovasculares da DRC a CV destaca-se pela associação com aumento da mortalidade. Apenas 20% dos pacientes renais crônicos não apresentam sinais dessa calcificação. A CV ocorre geralmente nas camadas íntima e média dos vasos e recentemente foi identificada na fase pré-dialítica <sup>5</sup>.



A CV localizada na íntima do vaso é considerada um marcador de aterosclerose e sua extensão está diretamente relacionada à gravidade da lesão obstrutiva observada à angiografia. A CV localizada na camada média parece está associada aos distúrbios do metabolismo mineral e não se associa com dislipidemia. Na presença de distúrbios da remodelação óssea, com aumento da reabsorção (alta remodelação) ou perda da capacidade tampão do tecido ósseo (baixa remodelação), ocorre sobrecarga extracelular de cálcio e fósforo que favorece a calcificação extra-óssea como a CV<sup>5</sup>.

A CV é um processo ativo semelhante à ossificação, na qual as células da musculatura vascular lisa sofrem uma transformação e adquirem características de osteoblastos. As concentrações séricas de cálcio e fósforo, o produto cálcio-fósforo e a sobrecarga de cálcio associam-se positivamente com a CV e existe uma relação inversa com a massa óssea. As toxinas urêmicas, citocinas, radicais livres e níveis altos de glicemia parecem também acelerar a CV, independentemente da concentração de fósforo<sup>5</sup>.

A calcificação na camada média arterial leva a uma redução da complacência das artérias de condução, resultando em aumento da pressão de pulso, redução da perfusão coronariana, disfunção vasomotora endotelial, enrijecimento da aorta com diminuição do barorreflexo, disautonomia e HVE. A calcificação da placa aterosclerótica na DRC parece ocorrer mais precoce e intensamente, cerca de 2 a 5 vezes, que na população geral, com o pareamento para sexo e idade. A aterosclerose acelerada implicaria em isquemia e fibrose miocárdica manifesta como arritmias, ICC e MS<sup>5</sup>.



A prevalência de calcificação aórtica é maior nos pacientes hemodialíticos em relação à população geral (79% versus 37,5%  $p < 0,001$ ). História de DM e o tempo total de terapia substitutiva renal foram positivamente relacionados à alta prevalência e gravidade da CV<sup>41</sup>. Em estudo seccional, preditores independentes de calcificação de aorta abdominal foram: idade, duração da diálise e história positiva de doença cardiovascular<sup>42</sup>.

Na DRC fatores inflamatórios também foram relacionados com calcificações valvulares mitral e aórtica, como níveis mais elevados de interleucina 6. Outros fatores de risco para calcificação valvular cardíaca nos pacientes com DRC são DM, duração da terapia dialítica e idade. A calcificação anular mitral é 5 vezes mais frequente no grupo com DM e existe uma associação estreita com espessamento da camada íntima da artéria carótida, placas ateroscleróticas carotídeanas, DAP e DAC<sup>43</sup>.

A CV é associada não só ao depósito passivo de fosfato de cálcio, mas também, a um processo ativo que envolve ativação celular e síntese de proteínas específicas. Existe uma interação de substâncias anti-calcificação como fetuína A, proteína ácida da matriz  $\gamma$ -carboxiglutâmica, pirofosfato e osteoprotegerina. Até o momento não há subsídios para a utilização de marcadores de CV na prática clínica, porém os indícios apontam para sua utilização no reconhecimento de pacientes de alto risco para CV que poderiam ser tratados mais agressivamente<sup>44, 45,46</sup>.

Dessa forma, os pacientes com DRC apresentam fatores de risco para CV não modificáveis como idade avançada, tempo de diálise, raça e DM e outros modificáveis como cálcio e fósforo séricos, produto cálcio-fósforo, elevação ou diminuição do





PTH, uso de elevadas doses de vitamina D, dislipidemia, hiperfibrinogenemia, elevação da PCR, hipoalbuminemia, HAS, alcoolismo e tabagismo <sup>2</sup>.

No hiperparatireoidismo secundário da DRC, o PTH atua como um dos fatores urêmicos implicados na gênese das alterações cardíacas. É provável que o PTH atue na potencialização dos estados de hipercalcemia e hiperfosfatemia e também na remodelação cardíaca, com efeitos inotrópico e cronotrópico através de receptores próprios nos miócitos e células endoteliais <sup>2</sup>.

O hiperparatireoidismo secundário propicia várias complicações como hiperfosfatemia, osteíte fibrosa, doença óssea mista, deformidades ósseas, aumento do risco de fraturas, anemia refratária, imunodeficiência, HAS de difícil controle e calcificações extra-esqueléticas. Pacientes do sexo feminino, jovens e de raça negra apresentam risco maior de hiperparatireoidismo secundário, enquanto a incidência é menor em pacientes diabéticos <sup>47</sup>.

Em decorrência da disfunção renal, a hiperfosfatemia mobiliza cálcio ósseo através da ação do PTH. Na DRC a estimulação crônica da glândula paratireóide ocorre independentemente dos níveis de cálcio séricos. A progressão da mineralização extra-óssea depende do balanço de fatores pró-calcificação como o produto cálcio-fósforo, PTH e proteína óssea morfogenética 2 e fatores inibitórios da calcificação como fetuína A, pirofosfato, osteopontina, osteoprotegerina e proteína ácida  $\gamma$ -carboxiglutâmica. A fetuína A é uma proteína de fase aguda negativa, ou seja, seus níveis são inversamente proporcionais aos da PCR <sup>29</sup>.



Os mecanismos pelos quais níveis aumentados de PTH poderiam afetar a mortalidade incluem alterações na sensibilidade à insulina, intolerância à glicose e alterações no metabolismo lipídico, além de fibrose da medula óssea com prejuízo na eritropoese e disfunção imune <sup>48</sup>.

O PTH afeta diretamente células da musculatura vascular e miócitos, alterando o metabolismo energético e promovendo acúmulo de cálcio no miocárdio. Um estado de hiperparatireoidismo foi sugerido como participante na patogênese da fibrose e hipertrofia miocárdica, CV, disfunção da vasodilatação mediada pelo endotélio e alterações na função diastólica <sup>48</sup>.

Alterações no metabolismo do fósforo sérico também foram relacionadas com a progressão de DAC em pacientes pré-dialíticos. Esses pacientes apresentaram-se com idade mais avançada e com menores níveis de fetuína A. Outros estudos são necessários para estabelecer quais os níveis ideais de fósforo sérico seriam factíveis para contribuir na redução da DAC e conseqüentemente da mortalidade cardiovascular <sup>49</sup>.

O estudo seccional *The Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* estudou 3.973 pacientes hemodilalíticos e encontrou significância estatística entre mortalidade cardiovascular e cálcio corrigido pela albumina (RR 1,28 p = 0,02), fósforo (RR 1,13 p = 0,008), produto cálcio-fósforo (RR 1,07 p = 0,002) e PTH (RR 1,08 p = 0,001) <sup>50</sup>.



Na DRC, à medida que se reduz a TFG, a deficiência de vitamina D (calciferol) é progressiva. O calciferol junto com o PTH regula o transporte de cálcio no rim e intestino e a mineralização óssea. A deficiência de vitamina D causa HVE e HAS por modulação inadequada do SRAA, alteração da função de osteoblastos, liberação da expressão de colágeno tipo I, favorecendo a calcificação da matriz extracelular e parede vascular. A vitamina D interfere no ciclo inflamatório, gatilho da aterosclerose, exerce efeito antiproliferativo sobre miócitos cardíacos e regula a expressão de metaloproteinases teciduais, reduzindo o processo de HVE <sup>51</sup>.

Na DRC existe uma relação entre a progressão da aterosclerose e as alterações no metabolismo da vitamina D. A terapia com suplemento de calciferol apresentou um efeito de supressão da progressão da doença renal através da mediação do fator de necrose tumoral beta (TNF- $\beta$ ) e do estresse oxidativo cardíaco. Efeitos antiinflamatórios e antiproliferativos seriam mediados por receptores de vitamina D ativados (VDRAs) <sup>52</sup>.

O calciferol apresenta efeitos clássicos como absorção intestinal de cálcio e fósforo, participação no metabolismo ósseo, absorção renal de cálcio e participação na função da paratireóide. As funções não clássicas são imunomodulação, regulação endócrina, mediação de fibrose e inflamação, modulação de crescimento e diferenciação celular. Estudos experimentais em ratos urêmicos têm demonstrado possíveis benefícios em um protocolo de administração de enalapril e paricalcitril na supressão do estresse oxidativo cardíaco, podendo corresponder a uma futura estratégia de tratamento <sup>52</sup>.



Em estudo transversal realizado na Universidade Nova de Lisboa/Portugal com 223 pacientes em hemodiálise, sugeriu-se que baixos níveis de vitamina D são marcadores de risco cardiovascular, devido à correlação independente após análise de regressão multivariada com DM, baixos níveis de albumina, altos valores de peptídeo atrial cerebral e escore de CV. A associação exata da deficiência de vitamina D e a morbimortalidade cardiovascular necessita de investigação através de estudos randomizados <sup>53</sup>.

### **1.3.7 Síndrome malnutrição, inflamação e aterosclerose**

Nos pacientes com DRC definiu-se a existência de fatores de risco não tradicionais ou emergentes como malnutrição, estresse oxidativo, inflamação, metabolismo de cálcio e fósforo anormal, anemia, homocisteína sérica elevada e toxinas urêmicas. Esses fatores não tradicionais para aterosclerose estariam associados à predisposição genética <sup>3</sup>. As três condições associadas malnutrição, inflamação e aterosclerose nomeiam a síndrome MIA <sup>44</sup>.

Em meados de 1990, foram descritas as altas prevalências de malnutrição, inflamação e aterosclerose em artérias carótidas de pacientes com DRC terminal (média do clearance de creatinina de  $7 \pm 1$  mL/minuto e média de idade de  $52 \pm 1$  ano). Nesse estudo seccional, o grupo de pacientes (61% homens) com DRC terminal tinham aterosclerose acelerada detectada pela espessura do complexo médio-intimal da carótida comparada ao grupo controle, pareada por sexo e idade <sup>54</sup>.



No estudo seccional citado, a prevalência da malnutrição foi de 44%, inflamação de 32% e de placas em carótidas foi de 72%. Trinta por cento dos pacientes com placas em carótidas tinham malnutrição e inflamação associadas. Os pacientes malnutridos apresentavam maiores índices de tabagismo, elevação de apolipoproteína A, incremento de proteínas de fase aguda, que isoladamente ou em associação poderiam aumentar o risco de doença aterosclerótica. O sinergismo desses mecanismos aliado a uma predisposição genética seria um dos determinantes da resposta aterosclerótica acelerada nos pacientes urêmicos <sup>54</sup>.

Evidências apontam para a disfunção endotelial como elo entre a inflamação e aterosclerose acelerada. A disfunção endotelial reflete-se na perda da capacidade de vasodilatação, resultado da diminuição local de óxido nítrico, prostaciclina e aumento de substâncias vasoconstrictoras como endotelina-I e angiotensina II. Há um estado de ativação endotelial com expressão de moléculas de adesão e substâncias pró-trombóticas e aumento da permeabilidade endotelial, transmitindo a inflamação para as demais camadas dos vasos <sup>6</sup>.

O endotélio vascular desempenha importante papel como alvo e amplificador da resposta inflamatória. A toxicidade urêmica, associada a outros fatores aterogênicos clássicos, promove na superfície das células endoteliais a expressão de moléculas de adesão para monócitos circulantes que aderem à camada íntima. Esses monócitos se diferenciam em macrófagos e englobam partículas lipídicas de *low density lipoprotein* (LDL) oxidados e tornam-se células adiposas, as quais secretam citocinas, radicais



livres de oxigênio e metaloproteinases. O dinâmico mecanismo de recrutamento de monócitos participa da desestabilização da placa aterosclerótica <sup>54,55</sup>.

Assim, a disfunção endotelial é considerada um marcador precoce de aterosclerose. Na DRC o comprometimento da reatividade vascular envolve alterações na vasodilatação dependente e independente do endotélio com o envolvimento do estresse oxidativo exarcebado <sup>56</sup>.

O estresse oxidativo é o maior gatilho da resposta inflamatória com a produção e a ativação de citocinas pró-inflamatórias, em particular interleucina 1, 6, PCR e fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). Essas citocinas são elo crucial na fisiopatologia da aterosclerose, têm efeito inotrópico negativo, participam no remodelamento cardíaco e estão relacionadas a complicações trombóticas <sup>57</sup>.

Quando a taxa de FG atinge 20 mL/minuto, sinais de deterioração nutricional ficam evidentes, com decréscimo da albumina, pré-albumina e transferrina e clinicamente a redução da circunferência braquial. Alterações do estado nutricional são comuns em pacientes com terapia hemodialítica (taxas de 23 a 76%) e na diálise peritoneal (taxas de 18 a 50%). A albumina é uma proteína de fase aguda negativa e baixos níveis séricos correlacionam-se com aumentos na interleucina 6, PCR e maior mortalidade <sup>6</sup>.

A redução na ingesta calórico-protéica nos pacientes com DRC avançada implicaria na diminuição da ingestão de substâncias antioxidantes, aumentando a biodisponibilidade de substâncias pró-aterogênicas como a homocisteína. Assim, na



DRC, os pacientes evoluíam com um estado inflamatório cronicamente ativado e seriam mais sensíveis ao excesso de radicais livres<sup>3</sup>. A albumina baixa é fator preditor de mortalidade geral em pacientes pré-dialíticos e é considerado o mais importante antioxidante plasmático<sup>58</sup>.

Vários fatores podem predispor os pacientes dialíticos à desnutrição energético-protéica como anorexia resultante da uremia, acidose metabólica, resistência à ação de hormônios anabólicos e comorbidades como DM e ICC. A cada diálise ocorrem perdas de peptídeos, aminoácidos e outros nutrientes. Dessa forma, é notável a presença de fatores catabólicos inerentes à própria falência renal e ao procedimento dialítico, que contribuem para um balanço nitrogenado negativo<sup>59</sup>.

A redução da FG está associada com resistência à insulina, menor produção do fator de crescimento, do fator de crescimento insulina-*like* 1 e de outros hormônios anabólicos. O estado inflamatório crônico poderia determinar anorexia, aumento do catabolismo protéico de musculatura esquelética e redução do anabolismo<sup>60</sup>.

A hipoalbuminemia resultaria de uma combinação de inflamação e ingestão protéico-calórica insatisfatória, que contribui para redução das reservas de gordura e de massa muscular<sup>61</sup>. A inflamação gera um estado de catabolismo protéico e os aminoácidos são utilizados como substrato energético e para produção de citocinas. A hipoalbuminemia, um dos principais índices de desnutrição, está associada a um maior risco de morte nos pacientes em hemodiálise<sup>62</sup>.



A desnutrição na DRC é um complexo processo de perda de massa muscular, baixa ingesta alimentar, inflamação e associação com maior mortalidade. Hipoalbuminemia e desnutrição têm sido associadas com doença óssea adinâmica, estado da osteodistrofia renal caracterizada por níveis inferiores de PTH e baixo turnover ósseo. Na fase de desnutrição, os baixos níveis de PTH poderiam representar uma redução na secreção desse hormônio <sup>48</sup>.

Pacientes com diálise peritoneal apresentam um tipo especial de desnutrição com predomínio da depleção protéica. O constante aporte energético proveniente da glicose do dialisato peritoneal poderia proteger o paciente contra um pronunciado estado de depleção energética e poderia predispor um ganho ponderal e acúmulo de gordura corporal <sup>63</sup>.

A prevalência aumentada de marcadores do estresse oxidativo, com consequente desequilíbrio redox nos pacientes com DRC é possivelmente multifatorial. Nesse âmbito multifatorial são citados anemia, anormalidades relacionadas ao estado urêmico, depleção de antioxidantes por ingestão insuficiente e por remoção no processo dialítico, bioincompatibilidade das membranas dialíticas e uso de drogas como ferro endovenoso, eritropoetina e heparina. Esse desequilíbrio redox predispõe a peroxidação de membranas celulares e lipoproteínas, danos a proteínas e ácidos nucléicos e ativação de genes ligados à produção de citocinas inflamatórias e apoptose celular, o substrato para a formação de placas ateroscleróticas<sup>3</sup>.





A inflamação tem sido apontada como o principal determinante da síndrome MIA, existindo uma relação inversa entre os níveis séricos de citocinas inflamatórias e proteínas de fase aguda com a FG. É estimada, na população com DRC, uma prevalência de 30 - 50% de evidência sorológica de ativação da resposta inflamatória caracterizada pelo aumento dos níveis séricos de PCR. Essa proteína é um marcador inflamatório de fase aguda não específico, com ação de opsonina e de ativação da via clássica do complemento. A PCR é produzida principalmente pelos hepatócitos, sob ação de citocinas inflamatórias como a interleucina 6 e foi descrita inicialmente como uma proteína sérica ligada ao polissacarídeo C do *Streptococcus pneumoniae* <sup>3</sup>.

Outros sítios de produção da PCR foram identificados como células musculares lisas, macrófagos de placas ateroscleróticas, células tubulares renais, neurônios, linfócitos e macrófagos alveolares. O nível sérico normal varia de 0,08 a 3,1mg/L. Em presença de um processo inflamatório agudo os níveis se elevam em 6 a 8 horas, alcançando em 48 horas um pico de até 100 vezes o valor inicial. A meia vida plasmática da PCR é de cerca de 19 horas, de forma que, o determinante principal do seu nível sérico é sua taxa de produção <sup>6</sup>.

Atualmente, a PCR é considerada um mediador inflamatório que promove a disfunção endotelial localmente, ativa a coagulação, diminui a produção de óxido nítrico e prostaciclina, aumenta a expressão de moléculas de adesão do endotélio induzindo à produção de citocinas através de quimiotaxia para monócitos/macrófagos. Seria o elo entre inflamação e aterosclerose através do estímulo da disfunção endotelial <sup>6</sup>.



A relação entre inflamação e os diferentes estágios da DRC foi estabelecida através da mensuração dos níveis séricos de PCR. Essa proteína é fator preditor independente do número de placas ateroscleróticas em carótidas de pacientes dialíticos e do risco para IAM, AVC e DAP em pacientes sem doença cardiovascular documentada<sup>3</sup>.

A patogênese da elevação da PCR na população com DRC não é completamente esclarecida. Entre as possíveis explicações estão fatores inerentes ao próprio procedimento dialítico, ao estado urêmico, provavelmente via incremento do estresse oxidativo. Recentemente níveis aumentados de PCR também têm sido encontrados em pacientes pré-dialíticos, sendo também um potente preditor de eventos cardiovasculares nessa população<sup>29</sup>.

Em estudo prospectivo observacional, com segmento de três anos, realizado em pacientes com diálise peritoneal, foi encontrado, após análise multivariada, relação entre menor sobrevida livre de eventos cardiovasculares com níveis aumentados de troponina T (maior ou igual a 0,1 ng/mL) e de PCR ultrasensível (maior que 3,0 mg/L)<sup>64</sup>.

Assim a DRC está associada a um processo de inflamação crônica, evidenciado por incrementos nos níveis de PCR e interleucina 6 e o decréscimo nos níveis de fetuína-A, um inibidor de calcificação<sup>65</sup>.

Em estudo realizado com um grupo de 102 pacientes com DRC dialítica e 30 controles, foram observados níveis séricos de PCR ultrasensível e interleucinas 6 e



18 maiores nos pacientes renais crônicos e níveis de fetuína-A menores. O nível de fetuína-A foi negativamente associado com níveis de PCR ultrasensível e interleucina 6. Em análise de regressão múltipla, os níveis de PCR ultrasensível e interleucinas 6 e 18 apresentaram correlação positiva com a velocidade de onda de pulso e a fetuína-A apresentou correlação negativa. A velocidade de onda de pulso arterial está aumentada na DRC, o que caracteriza uma redução na elasticidade das artérias<sup>65</sup>.

Na vigência da DRC ocorrem alterações imunológicas como redução da fagocitose de granulócitos, monócitos e macrófagos, alterações no mecanismo de apresentação de antígenos, redução na produção de anticorpos por linfócitos B e do número de células T CD4 e CD8. Além disso, existem relatos de um estado de pró-ativação monocitária e produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias nos períodos dialíticos<sup>3</sup>.

Outro fator que atua como ativador de inflamação via estímulo de monócitos e macrófagos é o acúmulo de produtos avançados da glicosilação e da oxidação lipídica. Esses produtos avançados da glicosilação encontram-se ligados a proteínas de alto peso molecular como albumina, sob as quais os processos dialíticos têm pouca ação de remoção<sup>3</sup>.

A bioincompatibilidade das membranas dialíticas e o dialisato, muitas vezes contaminado e com alta concentração de glicose na diálise peritoneal, também são fatores estimulantes da atividade inflamatória, caracterizada pela elevação dos níveis séricos dos reagentes positivos de fase aguda como PCR, alfa-1 glicoproteína ácida, haptoglobina, amiloide A e fibrinogênio<sup>3</sup>. Proteínas de fase aguda como fibrinogênio



têm papel aterogênico direto. Nesse ambiente de inflamação ocorre a alteração da estrutura do HDL colesterol, com aumento de triglicérides e redução de apoproteína A1 e diminuição de sua função antioxidante do LDL colesterol<sup>44</sup>. Figura 2.

### **1.3.8 Dislipidemia na doença renal crônica**

Os efeitos pleotrópicos das estatinas podem ser responsáveis por parte da redução do risco cardiovascular promovidos pelo uso dessas drogas. Existe uma ação antiinflamatória com redução dos níveis de PCR, recuperação da função endotelial e estabilização da placa aterosclerótica. Assim, níveis de PCR são utilizados como marcadores clínicos do efeito dessa classe de medicamentos<sup>6</sup>.

Em recente levantamento retrospectivo realizado pela Universidade de Taiwan/China, sugeriu-se que a atorvastatina poderia melhorar a resposta à terapia com eritropoetina em pacientes hiporresponsivos e essa resposta estaria relacionada aos efeitos antiinflamatórios das estatinas. Essa classe de medicamentos seria efetiva, não apenas na redução dos níveis lipídicos, como em inúmeros efeitos pleotrópicos incluindo ação antiinflamatória, antifibrótica e melhora da função endotelial<sup>66</sup>.

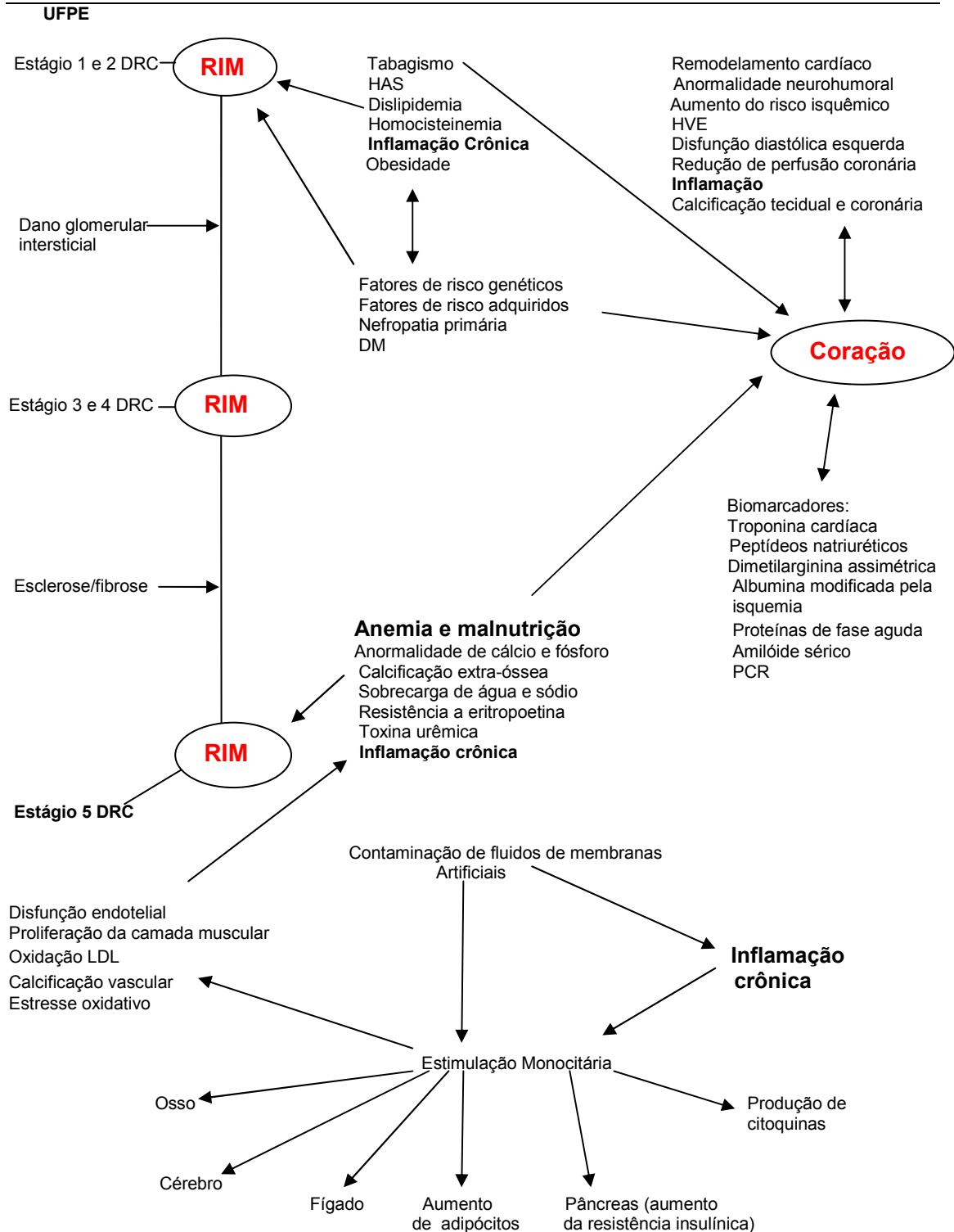


Figura 2 - Interação dos fatores de risco na aterosclerose acelerada da doença renal crônica. DRC: doença renal crônica, HAS: hipertensão arterial sistêmica, HVE: hipertrofia ventricular esquerda, DM: diabete melito, PCR: proteína C reativa, LDL: *low density lipoprotein*. Modificado da aula Magna: Síndrome Cardiorrenal (Ronco C e col.) Congresso Mundial de Nefrologia/Milão – Itália/2009.



Quadros infecciosos propiciados pelo déficit imunológico associado à uremia, à acessos vasculares e peritoneais, infecções causadas por próteses vasculares trombosadas, periodontites, entre outras, podem adquirir um curso crônico e participar na perpetuação de um estado inflamatório cronicamente ativado <sup>3</sup>.

A inflamação também pode está associada com a contaminação da água para hemodiálise por bactérias, que mesmo sem penetração direta na corrente sanguínea, produzem endotoxinas indutoras de inflamação. O uso de água ultrapura (com culturas negativas e quantidade de endotoxinas na amostra menor que 0,03 EU/mL) parece diminuir níveis de PCR <sup>67</sup>.

O perfil da dislipidemia mais comum na DRC dialítica é caracterizado por níveis elevados de triglicérides, discreta elevação de LDL e níveis baixos de HDL. Essa última alteração é preditora de mortalidade cardiovascular na DRC. Em contrapartida existe uma associação de maior mortalidade cardiovascular em pacientes renais crônicos com menores níveis de colesterol total. Essa contradição poderia ser explicada pelas alterações funcionais e estruturais nas lipoproteínas <sup>3</sup>.

Pacientes em diálise peritoneal apresentam aumento na síntese hepática de lipoproteínas como consequência da hipoalbuminemia e do excesso de calorías através da absorção contínua de glicose pelo peritônio. A hipertrigliceridemia poderia ser parcialmente explicada pelo aumento da produção hepática de lipoproteína de muito baixa densidade (*very low density lipoprotein-VLDL*) que agrega os triglicérides <sup>68</sup>.



A diminuição na atividade das enzimas lipolíticas envolvidas no metabolismo lipídico é o principal mecanismo de diminuição do HDL. Os pacientes em diálise peritoneal apresentam mecanismo adicional de perda de HDL, apolipoproteína A e lecitina-colesterol-acetil-transferase no líquido de diálise, fato que poderia justificar, em parte, a tendência de um perfil lipídico mais aterogênico nos pacientes em diálise peritoneal em relação aos mantidos em hemodiálise <sup>68</sup>.

Pacientes em diálise peritoneal apresentam níveis mais baixos de albumina sérica comparados com o grupo de hemodiálise. Ocorre uma perda crônica de albumina no líquido de diálise na proporção de  $7,7 \pm 0,7$  g/24 horas. A hipoalbuminemia altera o metabolismo lipídico através da diminuição da pressão oncótica, que estimula a produção hepática de albumina e de outras proteínas como apolipoproteínas, determinando o aumento do colesterol total e triglicérides <sup>68</sup>.

O processo inflamatório crônico associado ao estresse oxidativo leva à geração excessiva de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio por macrófagos, ativação de neutrófilos e monócitos polimorfonucleares, levando à oxidação de partículas de LDL (LDL oxidada). Essas partículas são consideradas fatores de iniciação e desenvolvimento da placa aterosclerótica, estimulando células endoteliais a produzir moléculas pró-inflamatórias como fatores de crescimento e moléculas de adesão <sup>69</sup>.



### 1.3.9 Outras considerações

Um determinismo genético complexo tem sido apontado como participante do processo de iniciação e progressão de complicações da doença renal. Dessa forma, diferenças individuais nas complicações da DRC como a síndrome MIA podem resultar de efeitos combinados de uma série de genes. É citado que, em pacientes com DRC e predisposição geneticamente determinada, a maior produção de PCR resultaria em um estímulo inflamatório crônico e conseqüentemente um maior risco cardiovascular<sup>3</sup>.

A aterosclerose é um processo contínuo de resposta a insultos no endotélio e nas células musculares da parede vascular, relacionados com a ativação inflamatória. A inflamação tem papel determinante na instabilidade da placa aterosclerótica, cuja vulnerabilidade está relacionada ao seu conteúdo de células inflamatórias. O conceito de placa vulnerável está correlacionado ao desequilíbrio nesse ambiente pró – inflamatório, que intensifica a expressão de fatores pró-coagulantes e oxidantes com aumento da reatividade vascular. A tríade disfunção endotelial, inflamação e pró-coagulação caracteriza o processo de aterotrombose<sup>44</sup>.

Segundo a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose 2007, a utilização de exames complementares para avaliação da doença aterosclerótica subclínica pode ser feita através do escore de cálcio coronário maior que 100 ou maior que o percentil 75 para idade ou sexo, espessamento do





complexo médio-intimal da artéria carótida maior que 1 milímetro e através da utilização do índice tíbio-braquial (ITB) menor que 0,9<sup>70</sup>.

Esse índice é obtido pela divisão da PA sistólica medida no tornozelo pela medida no braço ipsilateral. A determinação do ITB, na prática clínica, pode ser realizada através da utilização de esfigmomanômetro osciloscópio automático (EOA) calibrado, exceto quando a PA sistólica nos membros inferiores é muito baixa. Nesse caso, é necessário a utilização da metodologia convencional através do doppler vascular<sup>71</sup>.

A utilização do EOA encontra-se já habilitada pelo *Food and Drug Administration (United States)*. Assumindo o doppler vascular como padrão ouro, o método pelo EOA apresentou para perna esquerda sensibilidade de 88%, especificidade 85%, valor preditivo positivo 65% e valor preditivo negativo de 96%. Para a perna direita sensibilidade de 73%, especificidade 95%, valor preditivo positivo 88% e valor preditivo negativo de 88%. Dessa forma, tem sido postulada a utilização do EOA para cálculo do ITB pela sua facilidade e rapidez<sup>72</sup>.

Dada à coexistência de processos ateroscleróticos em distintos territórios vasculares, o ITB apresenta associação com a presença e a gravidade da aterosclerose nas artérias carótidas e coronárias. Valores de ITB superiores a 1,3 estão associados à doença aterosclerótica difusa com calcificação da camada média e rigidez vascular, que dificulta a compressão arterial pelo manguito do esfigmomanômetro. Esse fenômeno é mais frequente em grupos de alto risco como diabéticos, idosos e portadores de DRC<sup>73</sup>.



Foi descrito que pacientes com ITB menor que 0,9, IMC maior ou igual a 30 e idade igual ou superior a 60 anos apresentam maior probabilidade de lesões coronarianas <sup>73</sup>.

O ITB, como marcador de DAP obstrutiva, fornece informações sobre aterosclerose subclínica e constitui um preditor de eventos cardiovasculares. Um valor de ITB inferior a 0,9 apresenta sensibilidade de 90 a 97% e especificidade de 98 a 100% para detecção de estenoses arteriais iguais ou superiores a 50% nos vasos dos membros inferiores <sup>73</sup>.

O rastreamento de pacientes hemodialíticos através do ITB pode prover informações adicionais na identificação de pacientes de mais alto risco nessa população. Em recente levantamento realizado no Departamento de Medicina Interna da Universidade de Kansai/Japão foi demonstrado taxa de sobrevida menor em pacientes com valores de ITB mais baixos <sup>74</sup>.

O ITB também foi utilizado por um grupo chinês para rastreamento de aterosclerose e comparação entre pacientes hemodialíticos e pacientes com DRC em tratamento conservador. Uma prevalência superior de ITB maior que 0,9 foi encontrada em pacientes hemodialíticos (15,6 versus 8,3%,  $p = 0,030$ ). Após análise multivariada, ITB maior que 0,9 foi associado com o aumento da faixa etária, DM, aumento da pressão de pulso, redução da albumina sérica e tratamento hemodialítico. Nesse estudo, a DAP obstrutiva foi mais prevalente no grupo em hemodiálise, porém, o espessamento arterial aferido através da onda de velocidade de pulso braquio-tibial foi comparável entre os dois grupos com e sem diálise <sup>75</sup>.



## **1.4 METODOLOGIA**

### **1.4.1 Desenho do estudo**

Estudo descritivo tipo série de casos.

### **1.4.2 População do estudo**

Pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, portadores de DRC selecionados como candidatos a transplante renal ou encaminhados do Setor de Doença Óssea da Nefrologia do Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE).

Os critérios de inclusão considerados foram:

- pacientes com DRC estágios 4 e 5;
- idade maior ou igual a 18 anos.

Os critérios de exclusão utilizados foram:

- idade menor que 18 anos;
- presença de processo infeccioso ativo ou recente (inferior a 30 dias);
- presença de processo inflamatório ativo ou recente (inferior a 30 dias);
- paciente com hepatopatia ativa.

### **1.4.3 Local do estudo**

Ambulatório de Cardiologia e Laboratório de Hemodinâmica do HC/UFPE.



#### 1.4.4 Coleta de dados e amostra

A coleta de dados foi iniciada após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFPE (anexo 1) e foi realizada no período de outubro de 2008 à outubro de 2009. A equipe participante do projeto foi constituída pelos seguintes profissionais:

- médicos nefrologistas dos ambulatórios pré-transplante renal e de doença óssea do HC/UFPE;
- a mestranda que realizou as consultas cardiológicas e o registro das variáveis;
- cardiologistas intervencionistas do setor de Hemodinâmica do HC/UFPE;
- equipe de cardiologistas ecocardiografistas do Serviço de Cardiologia do HC/UFPE;
- auxiliares técnicos do ambulatório de cardiologia.

A Coleta de dados foi dividida em cinco etapas:

- primeira etapa - abordagem do paciente e inclusão após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo 2). Para cada paciente foram solicitados radiografia de tórax (póstero-anterior e perfil esquerdo) e exames bioquímicos realizados no laboratório do HC/UFPE, a saber: albumina sérica, PCR ultrasensível, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicerídeos, glicemia em jejum, hemograma, PTH ultrasensível, cálcio e fósforo séricos. Um ECG em repouso de 12 derivações foi realizado no ambulatório de cardiologia por auxiliar técnico treinado;



- segunda etapa - preenchimento do formulário individual para coleta de dados (anexo 3), interrogatório sintomatológico e coleta dos antecedentes para fatores de risco clássicos para DAC (HAS, DM, dislipidemia, obesidade (IMC maior ou igual a 30), tabagismo, história pregressa de DAC, história de DAC precoce em parentes de primeiro grau (idade menor que 55 anos para sexo masculino e menor que 65 anos para sexo feminino), história de AVC isquêmico ou hemorrágico, AIT, DAP, doença arterial carotídea (estenose igual ou maior que 50%) e doença aneurismática ou estenótica de aorta e seus ramos.

- terceira etapa - exame físico geral com aferição de peso (quilogramas) e altura (centímetros) em balança calibrada (Filizola® modelo 31 patrimônio UFPE 73087), medida da circunferência abdominal (centímetros) ao nível da cicatriz umbilical com fita métrica inextensível e exame físico cardiovascular com inspeção, palpação e ausculta precordial. Duas medidas consecutivas da PA foram realizadas (paciente em decúbito dorsal após cinco minutos em repouso com temperatura ambiente em torno de 21 graus centígrados) em membro superior que não possuía fistula artério-venosa pérvia e do membro inferior ipsilateral (EOA OMRON modelo HEM-742INT®, material de uso próprio).

- quarta etapa - registro dos dados laboratoriais e da radiografia simples de tórax. Foi procedida a categorização (normal e anormal) para a radiografia de tórax e para o ECG. Foram considerados anormais os casos que apresentassem pelo menos uma das alterações: cardiomegalia pela avaliação visual do índice cardio-torácico (relação entre o diâmetro transversal do coração e o diâmetro transversal do tórax ao nível da cúpula diafragmática direita, normal menor que 0,5); congestão venocapilar



pulmonar; calcificação aórtica e aumento do diâmetro da raiz da aorta; ritmo cardíaco não sinusal; distúrbios de condução e presença de sobrecarga de câmaras e/ou alterações na repolarização ventricular.

- quinta etapa - categorização dos pacientes em baixo risco investigados, respectivamente, com ecocardiograma em repouso, médio risco com ecocardiograma em repouso e cintilografia miocárdica de estresse e repouso, alto e altíssimo risco de DAC com ecocardiograma em repouso e cinangiocoronariografia.

A categorização dos pacientes em grupos de risco foi baseada em dados publicados por Gowdak e col.<sup>76</sup>. O grupo de altíssimo risco foi representado por pacientes com sintomas sugestivos de insuficiência coronariana ou equivalente anginoso. O grupo de alto risco por pacientes com idade acima de 50 anos e DM como causa da DRC ou dois ou mais fatores de risco clássicos para DAC. Os grupos de alto e altíssimo risco foram encaminhados para realização da cineangiocoronariografia. Outros critérios para indicação de estudo hemodinâmico foram evidência de isquemia em cintilografia miocárdica de estresse e/ou presença de disfunção sistólica (FEVE inferior a 45%) no ecocardiograma de repouso<sup>76</sup>.

O grupo categorizado como de baixo risco foi formado por pacientes assintomáticos, não diabéticos, sem fatores de risco para aterosclerose e foram investigados com ecocardiograma em repouso. Pacientes do grupo de médio risco, assintomáticos, não diabéticos, com um fator de risco para aterosclerose foram investigados com ecocardiograma e cintilografia miocárdica<sup>76</sup>.



As cineangiocoronariografias foram realizadas por médicos cardiologistas intervencionistas, conforme recomendações da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista utilizadas pelo Setor de Hemodinâmica do HC/UFPE <sup>77</sup>. O diâmetro de referência foi considerado a média dos diâmetros proximal e distal à lesão. A gravidade da estenose coronariana foi avaliada visualmente em pelo menos duas projeções ortogonais, em diástole máxima e considerada aquela de maior gravidade.

Os critérios de coronariopatia obstrutiva considerados nesse estudo incluíram lesões iguais ou superiores a 50% e/ou que apresentassem complexidade anatômica (placas ateroscleróticas excêntricas, longas, ulceradas, ostiais ou em bifurcações). Foram utilizados na classificação da gravidade da coronariopatia:

1. Quanto ao grau da lesão:

- Moderada – lesão de 50% a 70%;
- Grave – lesão acima de 70%.

2. Quanto à localização da lesão:

- Presença de lesão em tronco de coronária esquerda;
- Presença de lesão em três artérias coronárias (padrão triarterial);
- Presença de lesão tronco símile (lesão proximal em artéria coronária descendente anterior (antes da emergência do primeiro ramo septal) e coronária circunflexa);
- Presença de lesão em terço proximal de artéria coronária descendente anterior;



- Presença de lesão em padrão biarterial com grande área de miocárdio em risco (maior que 10% do miocárdio), principalmente se umas das lesões ocorressem em terço proximal da artéria coronária descendente anterior;
- Presença de lesão em artéria coronária direita dominante com grande área de miocárdio em risco (maior que 10% do miocárdio).

Os ecocardiogramas de repouso foram realizados com aparelhos: Philips HD7® e ATL®. As FEVE foram calculadas pelo método de Teichholz. A caracterização (sim ou não) de HVE foi obtida pela divisão da massa ventricular pela ASC. Os parâmetros de normalidade considerados foram: sexo masculino normal até  $134\text{g/m}^2$  e sexo feminino até  $110\text{g/m}^2$  <sup>78</sup>. Os ecocardiogramas foram realizados conforme as orientações do Departamento de Ecocardiografia da Sociedade Brasileira de Cardiologia seguidas pelo Setor de Ecocardiografia do HC/UFPE <sup>79</sup>.

O escore de Framingham foi calculado considerando dados da anamnese (idade, sexo e tabagismo), dados do exame físico cardiovascular (PA sistólica em repouso em membro superior não portador de fístula artério-venosa funcionante) e dados laboratoriais (dosagem de colesterol total e HDL-colesterol).

A definição de HAS seguiu a V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia: PA sistólica maior ou igual a 140 mmHg e PA diastólica maior ou igual a 90 mmHg <sup>80</sup>. O paciente foi classificado hipertenso caso houvesse uso prévio de medicação anti-hipertensiva.

A definição de DM utilizada foi a da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia: pelo menos duas glicemias de jejum maiores ou iguais a 126 mg/dL,





uma medida isolada maior ou igual a 200 mg/dL no teste oral de tolerância à glicose ou uso prévio insulinoterapia e/ou hipoglicemiante oral.<sup>81</sup>

A definição de tabagismo utilizada foi a da *World Health Organization*<sup>82</sup>:

[...] Fumante é todo o indivíduo que por ocasião da entrevista fumasse qualquer tipo ou quantidade de tabaco, diariamente, por pelo menos, seis meses; como ex-fumante todo o indivíduo que tendo sido fumante, não tenha fumado qualquer tipo ou quantidade de tabaco nos últimos 6 meses; e como não fumante o indivíduo que nunca tenha fumado ou que tenha fumado tão pouco ou de forma esporádica, qualquer tipo ou quantidade de tabaco, em qualquer período da vida, não sendo, portanto, considerado ex-fumante.

Os valores de referência dos dados laboratoriais utilizados são encontrados na tabela 1.

Tabela 1 - Valores de referência dos dados laboratoriais

Dado laboratorial	Valor normal	Método
Glicemia	70-99 mg/dL	enzimático
Colesterol total	até 200 mg/dL	enzimático colorimétrico
Colesterol HDL	maior que 40 mg/dL	enzimático
Colesterol LDL	até 115 mg/dL	enzimático
Triglicerídeos	menor que 150 mg/dL	enzimático
Cálcio	8,5-10,1 mg/dL	cresolftaleína
Fósforo	2,5-4,9 mg/dL	fosfomolibdato modificado
Hematócrito Beckman Coulter	47% ± 5 (H) 42% ± 5 (M)	automação aparelho
PTH	15,0 - 68,3 pg/mL	quimioluminescência

HDL = *high density lipoprotein*, LDL = *low density lipoprotein*, PTH = paratormônio, H = homem, M = mulher



### 1.4.5 Definição de variáveis

#### Parâmetros da síndrome malnutrição, inflamação e aterosclerose

- Malnutrição - dosagem de albumina sérica. Método verde bromocresol ABOIT®. Valor de referência: 3,5 - 5,2 g/dL;
- Inflamação - dosagem de PCR ultrasensível. Método nefelometria Aptec (Bisys) ®. Valor de referência: 0 – 1 mg/dL;
- Aterosclerose - ITB. Índice obtido pela divisão da PA sistólica medida no tornozelo pela medida no braço ipsilateral. O valor de normalidade do ITB é maior que 0,90. Foram obtidas duas medidas consecutivas e calculado o ITB com o produto das médias das medidas.

### 1.4.6 Análise estatística

Uma análise descritiva foi realizada com a apresentação das variáveis através de tabelas ou gráficos, além do cálculo de médias descritivas e desvio padrão. Para testar a suposição de normalidade dos dados foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para análise comparativa das variáveis quantitativas foi utilizado o teste *t-student* para amostras independentes e para análise das variáveis qualitativas foi aplicado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Todas as conclusões foram tomadas ao nível de significância de 5%. Os softwares utilizados foram o Excel 2000 e o SPSS v 8.0.



### 1.4.7 Problemas metodológicos

Os problemas metodológicos foram decorrentes do tamanho da amostra (erro beta).

## 1.5 RESULTADOS

De acordo com os critérios de inclusão foram selecionados 46 pacientes após preenchimento do TCLE, sendo 58,7% do sexo masculino. A média de idade foi de  $50,70 \pm 11,7$  anos; 82,6% dos pacientes recebiam terapia hemodialítica e quatro pacientes (8,7%) diálise peritoneal. Quatro pacientes (8,7%) permaneciam em tratamento conservador com clearance de creatinina máximo de 23,50 mL/kg/minuto, dos quais dois (50%) já possuíam fistula artério-venosa e já haviam sido submetidos à hemodiálise em alguma fase.

O tempo médio de hemodiálise foi de  $61,96 \pm 55,1$  meses e as causas mais frequentes de DRC no grupo analisado foram: HAS em 56,5% (n = 26) e DM isolada e/ou em associação à HAS em 17,4% (n = 8). Entre os fatores de risco para doenças cardiovasculares 91,3% (n = 42) tinham HAS; 23,9% (n = 11) eram diabéticos tipo 2 (dos quais 54,6% com insulino-terapia); 23,9% (n = 11) sabidamente dislipidêmicos; 13,0% (n = 6) fumantes ativos, 41,3% (n = 19) ex-fumantes e 45,7% (n = 21) não-fumantes.

Na amostra 4,4% (n = 2), 15,2% (n = 7), 10,9% (n = 5) apresentavam antecedente de DAC progressiva, DAC familiar precoce e AVC, respectivamente. Um



paciente apresentava história progressiva de DAP (2,2%) e nenhum paciente apresentava antecedente de doença aterosclerótica de aorta ou de carótidas.

Em relação ao uso prévio de drogas cardioprotetoras, 26,1% (n = 12) faziam uso de inibidores de enzima de conversão da angiotensina (IECA), 17,4% (n = 8) de bloqueadores de canais de cálcio, 28,3% (n = 13) de betabloqueadores, 37,0% (n = 17) de ácido acetilsalicílico (AAS), 15,2% (n = 7) de vastatinas e 4,4% (n = 2) de bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA). Do grupo analisado 34,8% (n = 16) estavam em avaliação pré-transplante renal e 30,4% (n = 14) pré-paratiroidectomia.

Apenas 32,6% dos pacientes (n = 15) eram assintomáticos. O sintoma de dispneia foi o mais frequente e ocorreu em 32,6% (n = 15) dos pacientes, seguido de palpitações 19,6% (n = 9). O sintoma de precordialgia ocorreu em 17,4% (n = 8) dos pacientes. Hipotensão arterial intradialítica, dores ósseas, fibrilação atrial e ascite ocorreram, respectivamente, em 6,5% (n = 3), 4,3% (n = 2), 4,3% (n = 2) e 2,2% (n = 1).

No ecocardiograma de repouso a média da FEVE foi de  $63 \pm 9\%$  (n = 44) e a função diastólica avaliada em 43 pacientes foi normal em 34,9% (n = 15), com disfunção diastólica tipo I em 51,2% (n = 22), tipo II em 11,6% (n = 5) e tipo III em 2,3% (n = 1).

Na amostra, 28 pacientes foram submetidos à cineangiocoronariografia (61,9%). No grupo submetido ao exame 53,6% (n = 15) apresentaram coronariopatia obstrutiva, dos quais 66,7% (n = 10) eram do sexo masculino. Gráfico 1.

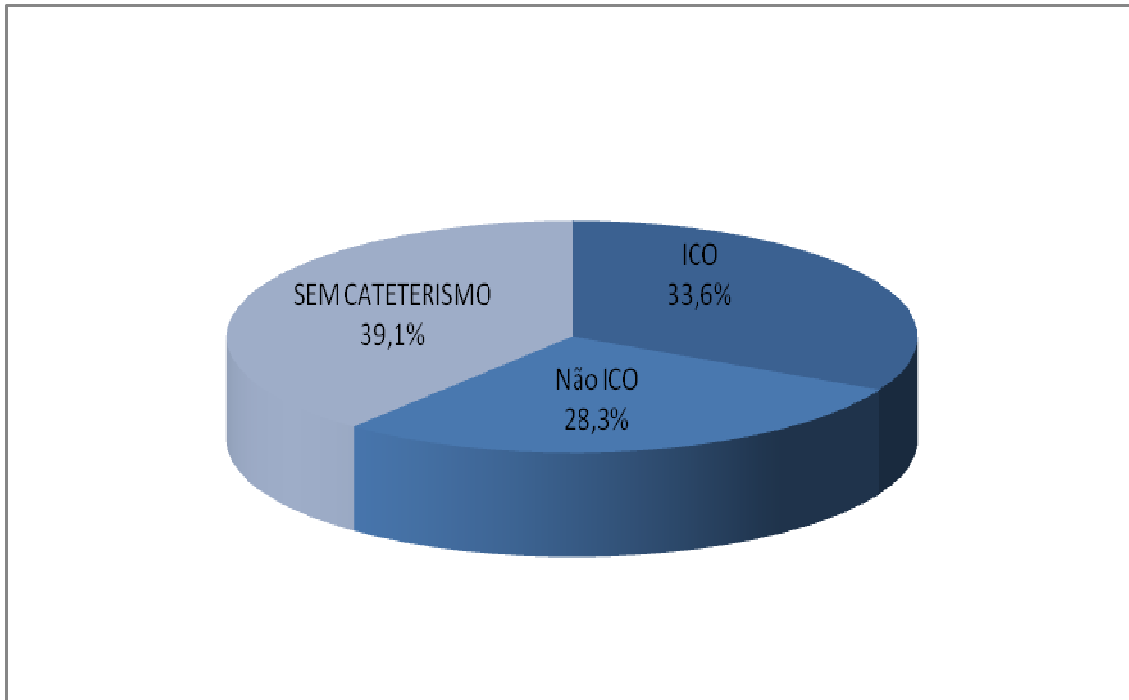


Gráfico 1 - Distribuição quanto à insuficiência coronariana obstrutiva (ICO).

No grupo não submetido à cineangiocoronariografia, 38,9% (n = 7) foram estudados com ecocardiograma em repouso e 61,1% (n = 11) foram submetidos à ecocardiograma e cintilografia miocárdica.

Nas tabelas 2, 3, 4 e 5 encontram-se os dados comparativos dos pacientes com indicação de cineangiocoronariografia conforme a presença de ICO.



**Tabela 2** – Características clínicas dos pacientes com indicação de cineangiografias conforme a presença de insuficiência coronariana obstrutiva

CARACTERÍSTICAS		Com ICO n = 15	Sem ICO n = 13	p-valor
Idade (média ± dp) anos		51,7 ± 10,6	55,5 ± 8,6	0,313
Sexo masculino (%)		10 (66,7%)	7 (53,8%)	0,700
Tipo diálise (%) Peritoneal		2 (13,3%)	1 (7,7%)	
meses	Hemodiálise	12 (80,0%)	9 (69,2%)	
	Conservador	1 (6,7%)	3 (23,1%)	0,463
Tempo diálise (média ± dp) meses		69,3 ± 54,9	50,2 ± 48,0	0,339
Causa DRC (%) HAS		13 (86,7%)	8 (61,5%)	
	Rim Policístico	1 (6,7%)	1 (7,7%)	
	DM2IR	3 (20,0%)	3 (23,1%)	
	Indeterminada	0 (0,0%)	2 (15,4%)	
	LES	0 (0,0%)	1 (7,7%)	
	G. membranosa	1 (6,7%)	0 (0,0%)	-
Antecedente (%) HAS		14 (93,3%)	13 (100%)	1,000
	DM	4 (26,7%)	4 (30,8%)	1,000
	Dislipidemia	1 (6,7%)	5 (38,5%)	0,069
Tabagismo (%) Sim		1 (6,7%)	4 (30,8%)	
	Não	7 (46,7%)	4 (30,8%)	
	Ex-fumante	7 (46,7%)	5 (38,5%)	0,329
DAC Prévia (%)		2 (13,3%)	0 (0,0%)	0,484
DAC Familiar (%)		3 (20,0%)	1 (7,7%)	0,600
AVC (%)		1 (6,7%)	2 (15,4%)	0,583
DAP (%)		1 (6,67%)	0 (0,0%)	0,464
USO (%) IECA		3 (20,0%)	5 (38,5%)	0,410
	BC de cálcio	4 (26,7%)	2 (15,4%)	0,655
	Betabloqueador	4 (26,7%)	5 (38,5%)	0,689



Continua Tabela 2

**Tabela 2** – Características clínicas dos pacientes com indicação de cineangiocoronariografia conforme a presença de insuficiência coronariana obstrutiva

<b>AAS</b>	5 (33,3%)	6 (46,2%)	0,700
<b>Vastatina</b>	1 (6,7%)	4 (30,8%)	0,153
<b>BRA</b>	0 (0,0%)	1 (7,7%)	0,464
<b>PRÉ-PTX (%)</b>	8 (53,3%)	2 (15,4%)	0,055
<b>PRÉ-TX (%)</b>	3 (20,0%)	4 (30,8%)	0,670
<b>Sintomático (%)</b>	9 (60,0%)	8 (61,5%)	
<b>Assintomático (%)</b>	6 (40,0%)	5 (38,5%)	1,000

DRC = doença renal crônica, HAS = hipertensão arterial sistêmica, DM = diabetes melito, DM2IR = diabetes melito tipo 2 insulino requerente, LES = lúpus eritematoso sistêmico, G. Membranosa = glomerulonefrite membranosa, DAC = doença arterial coronariana, AVC = acidente vascular cerebral, DAP = doença arterial periférica, IECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina, BCcálcio = bloqueador de canal de cálcio, AAS = ácido acetilsalicílico, BRA = bloqueador do receptor de angiotensina, PTX = paratiroidectomia, TX = transplante renal, dp = desvio padrão

**Tabela 3** – Características antropométricas, laboratoriais e de exames complementares dos pacientes com indicação de cineangiocoronariografia conforme a presença de insuficiência coronariana obstrutiva

CARACTERÍSTICAS	Com ICO n = 15	Sem ICO n = 13	p-valor
IMC (média±dp)	(25,3 ± 3,6)	(26,3 ± 5,0)	0,565
Circunferência Abdominal (média±dp) cm	(89,6 ± 10,5)	(92,5 ± 14,1)	0,544
Glicemia (média±dp) mg/dL	(100,3 ± 19,6)	(93,2 ± 17,8)	0,323
Colesterol HDL (média±dp) mg/dL	(55,9 ± 19,8)	(52,3 ± 16,5)	0,606
Colesterol LDL (média±dp) mg/dL	(83,7 ± 43,5)	(80,2 ± 34,6)	0,817
Triglicerídeos (média±dp) mg/dL	(157,5 ± 115,3)	(180,9 ± 103,0)	0,580
Produto cálcio e fósforo (média±dp)	(52,8 ± 17,7)	(49,8 ± 10,5)	0,607
Hematócrito (média±dp)	(35,5 ± 6,9)	(35,4 ± 8,0)	0,968
PTH (média±dp) pg/mL	(1060,0 ± 939,5)	(529,2 ± 429,6)	0,063
ECO índice de massa Masculino (média±dp)	(142,38 ± 56,60)	(117,94 ± 33,10)	0,329
ECO índice de massa Feminino (média±dp)	(156,02 ± 37,01)	(142,32 ± 78,42)	0,733
ECO HVE			
Sim	10 (71,4%)	6 (50,0%)	
Não	4 (28,6%)	6 (50,0%)	0,422
ECG			
Normal	1 (6,7%)	0 (0,0%)	
Anormal	14 (93,3%)	13 (100,0%)	1,000
Radiografia tórax			
Normal	1 (7,7%)	1 (7,7%)	
Anormal	12 (92,3%)	12 (92,3%)	1,000

IMC = índice de massa corporal, HDL = *high density lipoprotein*, LDL = *low density lipoprotein*, PTH = paratormônio, ECO = ecocardiograma, HVE = hipertrofia ventricular esquerda, dp = desvio padrão





**Tabela 4** – Distribuição das variáveis da síndrome MIA conforme ocorrência de insuficiência coronariana na cineangiocoronariografia

CARACTERÍSTICAS	Com ICO n = 15	Sem ICO n = 13	p-valor
<b>Albumina (média±dp) g/dL</b>	(4,5 ± 0,6)	(4,5 ± 0,3)	0,819
<b>Normal</b>	n=13 86,7%	n= 13 100,0%	
<b>Anormal</b>	n= 2 13,3%	n= 0 0%	0,484
<b>PCR (média±dp) mg/dL</b>	(1,6 ± 1,4)	(1,4 ± 1,0)	0,746
<b>Normal</b>	n= 9 60,0%	n= 9 69,2%	
<b>Anormal</b>	n= 6 40,0%	n= 4 30,8%	0,705
<b>ITB (média±dp)</b>	(1,1 ± 0,1)	(1,0 ± 0,2)	0,053
<b>Normal</b>	n=14 100,0%	n=9 69,2%	
<b>Anormal</b>	n= 0 0,0%	n=4 30,8%	0,153
<b>Síndrome MIA (%)</b>			
<b>Não</b>	n=14 100,0%	n=13 100,0%	
<b>Sim</b>	n=0 0,0%	n= 0 0,0%	-

MIA = malnutrição, inflamação e aterosclerose, PCR = proteína C reativa, ITB = índice tíbio-braquial, ICO = insuficiência coronariana obstrutiva, dp = desvio padrão

**Tabela 5** – Distribuição quanto ao Risco de Framingham percentual em 10 anos no grupo submetido à cineangiocoronariografia

RISCO	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio	p-valor
<b>Risco Framingham percentual Feminino</b>						
Com ICO	4	1	8	5,3	3,0	
Sem ICO	5	2	14	5,2	5,1	0,987
<b>Risco Framingham percentual Masculino</b>						
Com ICO	10	1	25	6,3	7,4	
Sem ICO	7	1	25	11,1	8,7	0,234

ICO = insuficiência coronariana obstrutiva

Nas tabelas 6, 7, 8, 9 comparam-se características do grupo de pacientes que não apresentam ICO com o grupo em que não foi indicado a cineangiocoronariografia.

**Tabela 6** – Comparação das características clínicas dos pacientes sem insuficiência coronariana obstrutiva e os pacientes não submetidos à cineangiocoronariografia

CARACTERÍSTICAS	Sem ICO n = 13	Não Realizou Cineangio n = 18	p-valor
Idade (média ± dp) anos	55,5 ± 8,6	46,4 ± 13,3	0,041
Sexo masculino (%)	7 (53,8%)	10 (55,6%)	1,000
Tipo diálise (%)			
Peritoneal	1 (7,7%)	1 (5,6%)	
meses			
Hemodiálise	9 (69,2%)	17 (94,4%)	
Conservador	3 (23,1%)	0 (0,0%)	0,064
Tempo diálise (média ± dp) meses	50,2 ± 48,0	64,3 ± 61,4	0,498
Causa DRC (%)			
HAS	8 (61,5%)	13 (72,2%)	
Rim Policístico	1 (7,7%)	2 (11,1%)	
DM2IR	3 (23,1%)	2 (11,1%)	
Indeterminada	2 (15,4%)	2 (11,1%)	
Pielonefrite	0 (0,0%)	1 (5,6%)	
LES	1 (7,7%)	1 (5,6%)	-
Antecedente (%)			
HAS	13 (100,0%)	15 (83,3%)	0,245
DM	4 (30,8%)	3 (16,7%)	0,413
Dislipidemia	5 (38,5%)	5 (27,8%)	0,701
Tabagismo (%)			
Sim	4 (30,8%)	1 (5,6%)	
Não	4 (30,8%)	10 (55,6%)	
Ex-fumante	5 (38,5%)	7 (38,9%)	0,180
DAC Prévia (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
DAC Família (%)	1 (7,7%)	3 (16,7%)	0,621
AVC (%)	2 (15,4%)	2 (11,1%)	1,000
DAP (%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	0,419
USO (%) IECA	5 (38,5%)	4 (22,2%)	0,433
BC cálcio	2 (15,4%)	2 (11,1%)	1,000



Continua Tabela 6

**Tabela 6** – Comparação das características clínicas dos pacientes sem insuficiência coronariana obstrutiva e os pacientes não submetidos à cineangiocoronariografia

<b>Betabloqueador</b>	5 (38,5%)	4 (22,2%)	0,433
<b>AAS</b>	6 (46,2%)	6 (33,3%)	0,710
<b>Vastatina</b>	4 (30,8%)	2 (11,1%)	0,208
<b>BRA</b>	1 (7,7%)	1 (5,6%)	1,000
<b>Pré-PTX (%)</b>	2 (15,4%)	4 (22,2%)	1,000
<b>Pré-TX (%)</b>	4 (30,8%)	9 (50,0%)	0,462
<b>Sintomático (%)</b>	8 (61,5%)	14 (77,8%)	
<b>Assintomático (%)</b>	5 (38,5%)	4 (22,2%)	0,433

DRC = doença renal crônica, HAS = hipertensão arterial sistêmica, DM = diabetes melito, DM2IR = diabetes melito tipo 2 insulino requerente, LES = lúpus eritematoso sistêmico, DAC = doença arterial coronariana, AVC = acidente vascular cerebral, DAP = doença arterial periférica, IECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina, BCcálcio = bloqueador do canal de cálcio, AAS = ácido acetilsalicílico, BRA = bloqueador do receptor de angiotensina, PTX= paratiroidectomia, TX = transplante renal, dp = desvio padrão

**Tabela 7** – Características antropométricas, laboratoriais e de exames complementares dos pacientes conforme a ausência de ICO e não realização de cineangiocoronariografia

CARACTERÍSTICAS	Sem ICO n = 13	Não Realizou n = 18	p-valor
IMC (média±dp)	26,3 ± 5,0	23,6 ± 4,0	0,108
Circunferência Abdominal (média±dp) cm	92,5 ± 14,1	82,6 ± 10,5	0,034
Glicemia (média±dp) mg/dL	93,2 ± 17,8	85,9 ± 16,4	0,249
Colesterol HDL (média±dp) mg/dL	52,3 ± 16,5	50,8 ± 11,3	0,760
Colesterol LDL (média±dp) mg/dL	80,2 ± 34,6	91,7 ± 33,0	0,355
Triglicerídeos (média±dp) mg/dL	180,9 ± 103,0	132,9 ± 57,9	0,147
Produto cálcio e fósforo (média±dp)	49,8 ± 10,5	55,0 ± 13,5	0,268
Hematócrito (média±dp)	35,4 ± 8,0	36,7 ± 4,6	0,594
PTH (média±dp) pg/mL	529,2 ± 429,6	465,1 ± 656,0	0,764
ECO índice de massa Masculino (média±dp)	117,94 ± 33,10	160,60 ± 73,51	0,174
ECO índice de massa Feminino (média±dp)	142,32 ± 78,42	106,57 ± 29,85	0,291
<b>ECO HVE</b>			
Sim	6 (50,0%)	8 (47,1%)	
Não	6 (50,0%)	9 (52,9%)	1,000
<b>ECCG</b>			
Normal	0 (0,0%)	1 (5,6%)	
Anormal	13 (100%)	17 (94,4%)	1,000
<b>Radiografia tórax</b>			
Normal	1 (7,7%)	8 (44,4%)	
Anormal	12 (92,3%)	10 (55,6%)	0,045

IMC = índice de massa corporal, HDL = *high density lipoprotein*, LDL = *low density lipoprotein*, PTH = paratormônio, ECO = ecocardiograma, HVE = hipertrofia ventricular esquerda, dp = desvio padrão



**Tabela 8** – Distribuição das variáveis da síndrome MIA conforme a ausência de ICO e não realização de cineangiocoronariografia

	<b>Sem ICO n = 13</b>	<b>Não Realizou Cineangio n = 18</b>	<b>p-valor</b>
<b>Albumina (média±dp) g/dL</b>	4,5 ± 0,3	4,7 ± 0,5	0,483
<b>Normal</b>	n=13 100,0%	n=16 88,9%	
<b>Anormal</b>	n=0 0,0%	n=2 11,1%	0,497
<b>PCR (média±dp) mg/dL</b>	1,4 ± 1,0	1,2 ± 1,0	0,704
<b>Normal</b>	n=9 69,2%	n=10 55,6%	
<b>Anormal</b>	n=4 30,8%	n=8 44,4%	0,484
<b>ITB (média±dp)</b>	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,1	0,007
<b>Normal</b>	n= 9 69,9%	n=17 100,0%	
<b>Anormal</b>	n= 4 30,8%	n=0 0,0%	0,026
<b>Síndrome MIA (%)</b>			
<b>Não</b>	n=13 100,0%	n= 17 100,0%	
<b>Sim</b>	n= 0 0,0%	n=0 0,0%	-

MIA = malnutrição, inflamação e aterosclerose, PCR = proteína C reativa, ITB = índice tíbio-braquial, ICO = insuficiência coronariana obstrutiva, dp = desvio padrão

**Tabela 9** – Distribuição dos pacientes avaliados quanto ao Risco de Framingham percentual em 10 anos segundo a ausência de ICO e não realização de cineangiocoronariografia

<b>RISCO</b>	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio</b>	<b>p-valor</b>
<b>Risco Framingham percentual Feminino</b>						
Sem ICO	5	2	14	5,2	5,1	
Não Realizou	5	1	5	2,6	1,8	0,312
<b>Risco Framingham percentual Masculino</b>						
Sem ICO	7	1	25	11,1	8,7	
Não Realizou	9	1	25	9,6	9,5	0,736

ICO = insuficiência coronariana obstrutiva



## 1.6 DISCUSSÃO

Na série de casos descrita, não se verificaram associações com significância estatística entre a presença ou ausência de ICO e as características clínicas: idade; sexo; tipo de diálise; tempo de instituição da terapia dialítica; causa da DRC; antecedentes de HAS, DM, dislipidemia e tabagismo; história prévia de DAC e coronariopatia precoce na família; AVC; antecedente de DAP; uso de drogas cardioprotetoras (IECA, bloqueadores de canais de cálcio, betabloqueadores, AAS, vastatinas e BRA); situação pré-cirúrgica (pré-paratiroidectomia ou pré-transplante renal) e presença ou não de sintomas.

A ausência de diferença significativa entre as características clínicas, antropométricas, laboratoriais e de exames complementares colhidos comprova a homogeneidade da amostra.

A frequência de ICO nos pacientes submetidos à cineangiocoronariografia na amostra foi de 53,6%, demonstrando alto risco de ICO no grupo selecionado, conforme também observado por De Lima <sup>36</sup> e col., que observaram a presença de coronariopatia em 42% dos pacientes submetidos a cateterismo cardíaco pré-transplante renal, independentemente de sintomas.

Na presente série de casos, observou-se alta frequência de pacientes sintomáticos em todos os grupos, com ICO, sem ICO e no grupo não submetido à investigação invasiva, respectivamente de 60%, 61,5% e 77,8%, compatível com o observado na literatura, constatando que a sintomatologia não é bom preditor de DAC no grupo com DRC <sup>28</sup>.



O sintoma de precordialgia ocorreu em apenas 17,4% (n = 8) dos pacientes e 40% dos portadores de ICO eram assintomáticos. Constatou-se alta ocorrência de fatores de risco como HAS (91,3%) e tabagismo (54,3% de fumantes ativos e ex-fumantes) corroborando o relatado por Gowdak e col.<sup>25</sup>, demonstrando que na DRC o perfil epidemiológico seria favorável à aterosclerose.

A semelhança do observado por Johnston e col., constatou-se a baixa frequência do uso de drogas cardioprotetoras na amostra total como IECA, betabloqueadores e AAS, apesar da gravidade dos pacientes<sup>10</sup>.

No grupo com ICO, 53,3% estavam em avaliação pré-paratiroidectomia e apresentavam elevados níveis de PTH com média de  $1.060,0 \pm 939,5$  pg/mL. Contudo, não houve diferença significativa em relação ao grupo de pacientes sem ICO (15,4% p = 0,055 pré-paratiroidectomia) com média de PTH de  $529,2 \pm 429,6$  pg/mL (p = 0,063), possivelmente pela limitação do tamanho da amostra (erro beta) e devido à elevada variância dos valores.

No grupo de pacientes com ICO, observou-se elevada ocorrência, 71,4% de HVE no ecocardiograma em repouso, de conformidade com o publicador por Kundhal e col.<sup>14</sup> que observaram prevalência de 74% de HVE na população dialítica.

A ocorrência de alterações no ECG de repouso foi elevada em todos os grupos: 93,3% com ICO; 100% sem ICO e 94,4% no grupo não submetido ao cateterismo, corroborando o fato dos altos índices de ECG alterados na DRC independentemente da presença de lesões coronarianas.

Os pacientes do grupo estudado por cineangiocoronariografia, com e sem ICO, apresentaram frequências altas e semelhantes de alterações nas radiografias simples de



tórax (92,3%). O grupo não submetido ao estudo invasivo apresentou índice significativamente menor de radiografias de tórax anormais em comparação com o grupo sem ICO (55,6%  $p = 0,045$ ). Esse dado sugere que a presença de uma radiografia de tórax normal poderia aumentar a possibilidade da ausência de coronariopatia significativa.

A média de idade dos pacientes sem ICO na coronariografia é de  $55,5 \pm 8,6$  anos, significativamente maior que no grupo não submetido à cineangiocoronariografia ( $46,4 \pm 13,3$   $p = 0,041$ ). Esse dado é coerente com relatos de sobreposição de fatores de risco tradicionais (idade) para ICO no grupo de pacientes com DRC, nos quais ocorre um sinergismo entre os fatores de risco tradicionais e emergentes<sup>8,26</sup>.

Na amostra, não houve pacientes que apresentassem os três parâmetros da síndrome MIA concomitantemente. Não há diferença entre as médias do ITB, da albumina sérica ou do PCR nos grupos com e sem ICO. Observou-se que no grupo com ICO o parâmetro anormal de maior frequência foi o PCR (40%). Stenvinkel e col.<sup>54</sup> observaram prevalência da malnutrição de 44%, inflamação de 32% e de placas em carótidas de 72%, porém o encontro da associação das três alterações também foi de baixa ocorrência, 30% dos pacientes com placas em carótidas tinham alterações malnutrição e inflamação associadas.

Conforme Silva Jr<sup>3</sup>, a inflamação seria o principal determinante da síndrome MIA, sendo estimada uma prevalência de 30 - 50% de evidência sorológica de ativação da resposta inflamatória, caracterizada pelo aumento dos níveis séricos de PCR no grupo com DRC.





No grupo de pacientes submetidos à cineangiocoronariografia sem ICO, 30,4% (n = 4) apresentaram ITB anormal com diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo não submetido ao exame invasivo (p = 0,026). O ITB anormal não ocorreu em nenhum paciente com ICO ou no grupo de pacientes não submetidos à cineangiocoronariografia. Dessa forma, o ITB não poderia ser utilizado como parâmetro para decisão clínica entre solicitar ou não a cineangiocoronariografia na série descrita.

Gabriel e col.<sup>73</sup> descreveram que valores de ITB superiores a 1,3 estão associados à doença aterosclerótica difusa, com calcificação da camada média e rigidez vascular que dificulta a compressão arterial pelo manguito do esfigmomanômetro. Esse fenômeno seria mais frequente em grupos de alto risco como diabéticos, idosos e portadores de DRC. A baixa ocorrência de ITB anormal, ou seja, menor que 0,9 na população estudada por esse trabalho, poderia ser explicada pela alta frequência de hiperparatireoidismo associado a altos índices de CV, que levaria a um falso aumento do ITB, secundário à rigidez arterial.

Conforme publicação de Drechsler e col.<sup>48</sup>, em estudo de 1.225 pacientes hemodialíticos, diabéticos tipo 2, participantes da coorte prospectiva *4D Study (The German Diabetes e Dialysis Study)*, o hiperparatireoidismo foi correlacionado com aumento de eventos cardiovasculares em diabéticos dialíticos apenas no grupo não desnutrido, ou seja, com albuminemia acima de 3,8 g/dL (n = 586), com média de idade de  $66 \pm 8$  anos, 54% do sexo masculino.

Ainda na publicação de Drechsler e col.<sup>48</sup>, no grupo não desnutrido o risco de eventos cardiovasculares, com uma mediana de segmento de 4 anos, apresentou um



acréscimo de 20 - 23% para cada unidade de log PTH. Os pacientes localizados no tercil mais alto do PTH apresentaram um risco 74% maior de morte (RR 1,74, 95% IC: 1,27 - 2,40) e um risco 49% maior de eventos cardiovasculares (RR 1,49, 95% IC: 1,05 - 2,11) em comparação com os pacientes no tercil mais baixo.

No mencionado estudo, a média do PTH foi de  $102 \pm 119$  pg/mL, com mediana de 70pg/mL. O risco de mortalidade total era de 11% nos pacientes no tercil mais baixo (PTH menor ou igual a 46,3 pg/mL), 15% no segundo tercil (PTH entre 46,3 e 106 pg/mL) e 17% naqueles do terceiro tercil (PTH maior que 106 pg/mL) <sup>48</sup>.

Dessa forma, um estado de desnutrição modificaria a associação de efeitos adversos no grupo diabético com DRC. A associação de altos níveis de PTH com mortalidade geral e eventos cardiovasculares na DRC dialítica é menos clara e os relatos são controversos <sup>48</sup>.

Distúrbios do metabolismo mineral como elevações ou reduções do PTH, hiperfosfatemia e hipercalcemia são fatores de risco relacionados à CV potencialmente modificáveis <sup>83</sup>. Estudos sobre a relação da alteração do remodelamento ósseo com a CV não são conclusivos, possivelmente por um viés causado pelo hiperparatireoidismo e o seu tratamento <sup>83</sup>.

A relação dos níveis de PTH com a mortalidade não é linear, ou seja, existem relatos de aumento na mortalidade com níveis reduzidos e aumentados de PTH. Os estados de remodelação óssea aceleram a CV por diversos mecanismos como estímulo de citocinas e fatores do crescimento, alterações na concentração sérica de cálcio e fósforo, além dos quelantes de fósforo a base de cálcio e derivados de vitamina D promoverem sobrecarga desses eletrólitos e supressão do PTH <sup>83</sup>.



Em contrapartida, pacientes com doença óssea adinâmica, com baixos níveis de PTH e redução da taxa de formação óssea, também apresentaram altos índice de CV<sup>83</sup>.

Na DRC a desnutrição é uma afecção comum e associa-se à doença óssea adinâmica, um estágio grave da osteodistrofia renal, caracterizada por baixo *turnover* ósseo e baixos níveis de PTH<sup>48</sup>.

Em desnutridos, baixos níveis de PTH poderiam refletir uma reduzida secreção desse hormônio. De fato, o impacto da desnutrição seria tão expressivo que suplantaria a associação do hiperparatireoidismo com o aumento da mortalidade geral e cardiovascular<sup>48</sup>.

Na série de casos apresentada nessa dissertação, a baixa frequência de desnutrição (hipoalbuminemia) que ocorreu em 13,3%, 11,1 % e 0%, respectivamente, nos grupos com ICO, sem coronariografia e sem ICO no cateterismo cardíaco poderiam estar associada às altas médias de PTH na amostra, ou seja, os pacientes estariam em uma fase hiperdinâmica da doença óssea.

Dessa forma, poderia ser conveniente a consideração dos níveis de PTH na avaliação de risco cardiovascular na população com DRC estágio 5, em especial no grupo sem desnutrição. Baseado em dados de Drechsler e col<sup>48</sup>, pacientes sem hipoalbuminemia com altos níveis de PTH seriam considerados de maior risco de eventos cardiovasculares, justificando protocolos mais invasivos com a cineangiocoronariografia.

A média do risco Framingham em 10 anos na amostra descrita foi baixa, 4% no sexo feminino e 10% no sexo masculino, no grupo com ICO, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo sem ICO e ao não submetido à



cineangiografias. Esses baixos escores não condizem com o alto risco cardiovascular no grupo com DRC, semelhante ao descrito por Gowdak e col<sup>25</sup>.

## 1.7 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na população analisada a frequência da síndrome MIA no grupo de coronariopatas com DRC não foi maior em relação aos não coronarianos. A população de doentes com ICO não apresentou maiores valores percentuais do risco de Framingham em 10 anos, para ambos os sexos, reforçando o efeito sinérgico de fatores de risco emergentes, dependentes da uremia e dos processos dialíticos na DRC.

A avaliação cardiológica dos pacientes com DRC poderia levar em consideração o alto risco de aterosclerose de acordo com o tempo de exposição a fatores de risco tradicionais, que se somam aos efeitos dos fatores inerentes ao estado urêmico e aos procedimentos dialíticos. Dessa forma, seria de interesse, através de análise prospectiva, a avaliação da associação do hiperparatireoidismo como marcador de risco de coronariopatia na população de renais crônicos, em especial nos não desnutridos.

Devido à maior probabilidade pré-teste de DAC com a estratificação não invasiva na população com DRC, a cineangiografia apresenta-se justificada em grupos considerados de alto e muito alto risco como os sintomáticos, com idade acima de 50 anos, diabéticos principalmente do tipo 1 e também do tipo 2, com alterações estruturais cardíacas como de redução de FEVE, mesmo que assintomáticos.



A avaliação cardiológica no grupo de renais crônicos, em especial dialíticos, apresenta dificuldades especiais como os maiores índices de falso positivos encontrados nas cintilografias de repouso/estresse devido à alta frequência de HVE.

O grupo de pacientes dialíticos é submetido aos efeitos cumulativos de múltiplos fatores de agressão contínua, cursando com outras graves complicações orgânicas como obstruções e trombooses de fístulas artério-venosas, infecções de cateteres, limitações físicas decorrentes de fraturas patológicas e frequente predisposição a quadros depressivos.

Essas intercorrências dificultam a interpretação clínica dos sintomas e a avaliação cardiológica precisa, no intuito de melhorar as taxas de sobrevida e a qualidade de vida nesse grupo. A interação multidisciplinar de equipes de cardiologistas e nefrologistas é essencial, considerando o grupo de pacientes com DRC um dos mais propensos ao desenvolvimento de aterosclerose precoce.



## 1.8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS <sup>1</sup>

- 1 - Canziani ME. Doenças cardiovasculares na doença renal crônica. J Bras Nefrol 2004; 23 (3): 20 - 1.
- 2 - Neves CL, Custódio MR, Neves KR, Moysés RM, Jorgetti V. O hiperparatireoidismo secundário e a doença cardiovascular na doença renal crônica. J Bras Nefrol 2008; 30 (1): 18 - 22.
- 3 - Silva Jr ACC. Influência do transplante renal e de polimorfismos genéticos nos níveis de proteína C reativa em pacientes com doença renal crônica. Acesso <http://www.teses.usp.br/2008>.
- 4 - Krum H, Iyngkaran P, Lekawanvijit S. Pharmacologic management of the cardiorenal syndrome in heart failure. Current Heart Failure Reports 2009; 6: 105 - 11.
- 5 - Canziani ME, Moysés RM. Calcificação vascular na DRC. J Bras Nefrol 2008; 30 (2): 23 - 6.
- 6 - Suassuna PGA, Bastos MG. Proteína C-reativa, aterosclerose e estatinas na DRCT: novas perspectivas. J Bras Nefrol 2007; 29 (3): 171 - 81.
- 7 - Ryan TP, Fisher SG, Elder JL, Winters PC, Beckett W, Tacci J, et al. Increase cardiovascular risk associated with reduced kidney function. Am J Nephrol 2009; 29: 620 - 5.

<sup>1</sup> De acordo com o Estilo Vancouver.



- 8 - Zoccali C. Fatores de risco cardiovascular e renal tradicionais e emergentes: uma perspectiva epidemiológica. *Kidney Int.* Edição portuguesa 2006; 2: 89 - 96.
- 9 - Varela AM, Filho RFS. Interações entre a doença cardiovascular e a doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2006; 28 (3): 22 - 8.
- 10 - Johnston N, Dargie H, Jardine A. Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Heart* 2008; 94: 1080 - 8.
- 11 - Choncol M, Whittle J, Desbien A, Orner MB, Petersen LA, Kressin NR. Chronic kidney disease is associated with angiographic coronary artery disease. *Am J Nephrol* 2008; 28: 354 - 60.
- 12 - Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: The United States Renal Data Systems Wave 2 Study. *Kidney Int* 2003; 63: 1462 - 7.
- 13 - United States Renal Data System URDS 2003 Annual Data Report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Bethesda, MD 2003.
- 14 - Kundhal K, Lock CE. Clinical Epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2005; 101: 47 - 52.
- 15 - Weiner DE, Tabatabai S, Tighiouart H, Elsayed E, Bansal N, Griffith J, et al. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 392 - 401.



16 - Couchoud C, Labeeuw M, Moranne O, Allot V, Esnauld V, Frimat L, et al. A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (5): 1553 - 61.

17 - Trivedi H, Xiang Q, Klein JP. Risk factors for non-fatal myocardial infarction and cardiac death in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009 24 (1): 258 - 66.

18 - Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JG, Jaar B, Fink NE, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients-role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004; 291: 451 - 9.

19 - Sociedade Brasileira de Nefrologia. Acesso <http://www.sbn.com.br/2008>.

20 - Gordan P, Sesso R. Dados disponíveis sobre a doença renal crônica no Brasil. *J Bras Nefrol* 2007; 29(1): 9 - 12

21 - Lima VC. Doença arterial coronariana e doença renal crônica. *RSCESP* 2007; 17 (1): 40 - 9.

22 - Bagshaw SM, Uchino S. End-stage kidney disease patients in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1714 - 7.

23 - Bastos RMR, Bastos MG, Ribeiro LC, Bastos RV, Teixeira MTB. Prevalência da doença renal crônica nos estágios 3,4 e 5 em adultos. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55 (1): 40 - 4.





- 24 - Grundy MS, Baladi GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham. *Circulation* 1998; 97: 1876 - 87.
- 25 - Gowdak LHW, De Paula FJ, Giorgi DMA, Vieira MLC, Krieger EM, De Lima JJG. Doença cardiovascular e fatores de risco cardiovasculares em candidatos a transplante renal. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84 (2): 156 - 60.
- 26 - Van der Zee S, Baber U, Elmariah S, Winston J, Fuster V. Cardiovascular risk factor in patients with chronic disease. *Nature Reviews Cardiology* 2009; 6: 580 - 9.
- 27 - Roig EB, Betriu A, Castañer A, Magriñe J, Sanz G, Navarro-Lopes F. Disabling angina pectoris with normal coronary arteries in patients undergoing long-term hemodialysis. *Am J Med* 1981; 71: 431 - 4.
- 28 - Weinrauch L, D'Elia JA, Healy RW, Gleason RE, Christleib AR, Leland Jr OS. Assymptomatic coronary artery disease: angiographic assessment of diabetic evaluated for renal transplantation. *Circulation* 1994; 58: 1184 - 9.
- 29 - Hage FG, Venkataraman R, Zoghbi GJ, Perry GJ, DeMattos AM, Iskandrian AE . The scope of coronary heart diasease in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2129 - 40.
- 30 - Charytan DM, Kuntz RE, Garshick M, Candia S, Khan MF, Mauri L. Location of acute coronary artery thromboses in patients with and without chronic kidney disease. *Kidney International* 2009; 75: 80 - 7.



- 31 - Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, Bellumkonda L, Hansalia R, Ramos E, et al. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *JACC* 2005; 45 (7): 1051 - 60.
- 32 - Mahapatra HS, Lalmalsawma R, Singh NP, Kumar M, Tiwari SC. Cardiorenal syndrome. *Iranian Journal of Kidney Disease* 2009; 3: 61 - 70.
- 33 - Van der Putten K, Bongartz LG, Braam B, Gaillard CAJM. The cardiorenal syndrome. A classification in to 4 groups? *JACC* 2009; 53 (15): 1339 - 42.
- 34 - Mattos AM, Prather J, Olyaei AJ, Shibagaki Y, Keith DS, Mori M, et al. Cardiovascular events following renal transplantation: role of tradicional and transplant-specific risk factors. *Kidney Int* 2006; 70: 757 - 64.
- 35 - Peres CPA, Delfino VDA, Peres LAB, Kovelis D, Brunetto AF. Efeitos de um programa de exercício físicos em pacientes com doença renal crônica terminal em hemodiálise. *J Bras Nefrol* 2009; 31 (2): 105 - 13.
- 36 - De Lima JJG, Sabbaga E, Vieira ML, De Paula FJ, Ianhez LE, Kriger EM, et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension* 2003; 42: 263 - 8.
- 37 - Schettino CDS, Siqueira Filho AG, Domingues RC, Kurori I, De Deus FCC, Gonçalves RT, et al. Avaliação de aterosclerose em transplantados renais através de métodos não invasivos. *Arq Bras Cardiol* 2009; 92 (5): 369 - 74.



- 38 - Ritz E, Dikow R, Gross M. Dialysis, cardiovascular disease, and the future. *Hemodial Intern* 2007; 11: S2 - S11.
- 39 - Genovesi S, Valsecchi MG, Rossi E, Pogliani D, Acquistapace I, De Cristofaro V, et al. Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (8): 2529 - 36.
- 40 - Dasselaar JJ, Slart RHJA, Knip M, Pruijm J, Tio RA, McIntyre CW, et al. Haemodialysis is associated with a pronounced fall in myocardial perfusion. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (2): 604 - 10.
- 41 - Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C, Naves-Díaz M, Diaz-Lopes JB, Diaz-Corte C, Cannata-Andía JB, et al. Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (1): 239 - 46.
- 42 - Honkanen E, Kauppila L, Wikström B, Rensma PL, Krzesinski J-M, Aasarod K, et al. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: result of the CORD study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (12): 4009 - 15.
- 43 - Leskinen Y, Paana T, Saha H, Groundstroem K, Lehtimäki T, Kilpinen S, et al. Valvular calcification and its relationship to atherosclerosis in chronic kidney disease. *The Journal of Heart Valve Disease* 2009; 18: 429 - 38.
- 44 - Silva Jr ACC, Abensur H, Lotaif LD, Amadeo C, Piegas LS. Novos fatores de risco cardiovascular. *RSCESP* 2007; 17 (1): 50 - 9.



- 45 - Cozzolino M, Mazzaferro S, Pugliese F, Brancaccio D. Vascular calcification and uremia: what do we know? *Am J Nephrol* 2008; 28: 339 - 46.
- 46 - Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 213 - 6.
- 47 - Cruz J, Cruz HMM, Kirsztajn GM, Barros RT. Tratamento do hiperparatireoidismo secundário: atualização. *Atualização em nefrologia*. São Paulo: SARVIER, 2008: 256 - 62.
- 48 - Drechsler C, Krane V, Grootendorst DC, Ritz E, Winkler K, März W, et al. The association between parathyroid hormone and mortality in dialysis patients is modified by wasting. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3151 - 7.
- 49 - Russo D, Corrao S, Miranda I, Ruocco C, Manzi S, Elefante R, et al. Progression of coronary artery calcification in predialysis patients. *Am J Nephrol* 2007; 27: 152 - 8.
- 50 - Kimata N, Albert JM, Akiba T, Yamazaki S, Kawaguchi T, Fukuhara S, et al. Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: The Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (J-DOPPS). *Hemodial Int* 2007; 11 (3): 340 - 8.



51 - Cruz J, Cruz HMM, Kirsztajn GM, Barros RT. Efeitos pleiotrópicos da vitamina D na doença renal crônica. Atualização em nefrologia. São Paulo: SARVIER, 2008: 272 - 7.

52 - Husain H, Ferder L, Mizobuchi M, Finch J, Slatopolsky E. Combination therapy with paricalcitol and enalapril ameliorates cardiac oxidative injury in uremic rats. *Am J Nephrol* 2009; 29: 465 - 72.

53 - Matias PJ, Ferreira C, Jorge C, Borges M, Aires I, Amaral T, et al. 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, arterial calcifications and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009 24 (2): 611 - 8.

54 - Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899 - 911.

55 - Cruz J, Cruz HMM, Kirsztajn GM, Barros RT. Mecanismos inflamatórios envolvidos na fisiopatologia da doença cardiovascular e da doença renal crônica. Atualização em nefrologia. São Paulo: SARVIER, 2008: 264 - 8.

56 - Costa- Hong V, Bortolotto LA, Jorgetti V, Consolim-Colombo F, Kriger EM, De Lima JJ, et al. Estresse oxidativo e disfunção endotelial na doença renal crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009; 92 (5): 413 - 8.

57 - Pokhel N, Maharjan N, Dhakal B, Arora RR. Cardiorenal syndrome: a literature review. *Exp Clin Cardiol* 2008; 13 (4): 165 - 70.



58 - Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, et al. C-reactive protein and albumina as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 766 - 72.

59 - Velludo CM, Kamimura MA, Moreira PFP, Avesani CM, Ribeiro FSM, Vasselai P, et al. Estimativa de ingestão protéica de pacientes em hemodiálise: comparação entre registro alimentar e equivalente protéico de aparecimento de nitrogênio (PNA). *J Bras Nefrol* 2007; 29 (4): 245 - 51.

60 - Bastos MG. Avaliação nutricional. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia. *J Bras Nefrol* 2004; 24 (3): 42 - 3.

61 - Freitas ATVS, Vaz IMF, Fornés NS. Estado nutricional de pacientes em hemodiálise no Hospital Universitário de Goiânia-Go. . *J Bras Nefrol* 2009; 31 (2): 125 - 31.

62 - Kaysen GA. Inflammation: cause of vascular disease and malnutrition in dialysis patients. *Semin Nephrol* 2004; 24 (5): 431 - 6.

63 - Avesani CM, Heimbürger O, Stenvinkel P, Lindholm B. Nutritional aspects of adult patients treated with chronic peritoneal dialysis. *J Bras Nefrol* 2006; 28 (4): 232 - 8.

64 - Han SH, Choi HY, Kin DK, Moon SJ, Lee JE, Yoo TH, et al. Elevated cardiac troponin T predicts cardiovascular events in asymptomatic continuous ambulatory



peritoneal dialysis patients without a history of cardiovascular disease. *Am J Nephrol* 2009; 29: 129 - 35.

65 - Porazko T, Kuzniar J, Kusztal M, Kuzniar TJ, Weyde W, Kuriata-Kordek M, et al. IL-18 is involved in vascular injury in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (2): 589 - 96.

66 - Chiang C-K, Yang S-Y, Peng Y-S, Hsu S-P, Pai M-F, Huang J-W, et al. Atorvastatin increase erythropoietin-stimulating agent hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients: role of anti-inflammation effects. *Am J Nephrol* 2009; 29: 392 - 7.

67 - Santos CA, Antonello ICF, Figueiredo CEP. Evidência adicional de que o uso de água ultrapura diminui inflamação em hemodiálise. *J Bras Nefrol* 2007; 28 (3): 134 - 8.

68 - Klafke A, Moriguchi E, Barros EJ. Perfil lipídico de pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento conservador, hemodiálise ou diálise peritoneal. *J Bras Nefrol* 2005; 27 (3): 116 - 23.

69 - Lobo JC, Mafra D, Abdalla DSP. Alterações oxidativas da LDL na doença renal crônica: enfoque na LDL eletronegativa. *J Bras Nefrol* 2008; 30 (4): 294 - 300.

70 - IV Diretriz brasileira sobre dislipidemia e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88 (1): 7 - 10.



71 - Kamura T. Índice Tornozelo-Braquial (ITB) determinado por esfignomanômetros oscilométricos automáticos. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90 (5): 322 - 6.

72 - Beckman JA, Higgins CO, Gerahard-Herman M. Automated oscillometric determination of the ankle-brachial index provides accuracy necessary for office practice. *Hypertension* 2006; 47: 35 - 8.

73 - Gabriel SA, Serafin PH, Freitas CEM, Tristão CK, Taniguchi RS, Beteli CM, et al. Doença arterial obstrutiva periférica e índice tornozelo-braço em pacientes submetidos a angiografia coronariana. *Braz J Cardiovasc Surg* 2007; 22 (1): 49 - 59.

74 - Morimoto S, Yurugi T, Aota Y, Sakuma T, Jo F, Nishikawa M, et al. Prognostic significance of ankle-brachial index, brachial-ankle pulse wave velocity, flow-mediated dilatation and nitroglycerin-mediated dilation in end stage renal disease. *Am J Nephrol* 2009; 30: 55 - 63.

75 - Chen S-C, Chang J-M, Hwang S-J, Chen J-H, Lin F-H, Su H-M, et al. Comparison of ankle-brachial index and brachial-ankle pulse wave velocity between patients with chronic kidney disease and hemodialysis. *Am J Nephrol* 2009; 29: 374 - 80.

76 - Gowdak LHW, de Paula FJ, Cesar LA, Martinez Filho EE, Ianhez LE, Kriger EM, et al. Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. *Coron Artery Dis* 2007; 18 (7): 553 - 8.





77 - Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Acesso

<http://www.sbhci.org.br/2009>.

78 - Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. Hypertension 1987; 9: 119 - 26.

79 - Sociedade Brasileira de Cardiologia. Acesso: [http:](http://departamentos.cardiol.br/SBC-depeco/publicacoes/consenso.asp/2009)

[//departamentos.cardiol.br/SBC-depeco/publicacoes/consenso.asp/2009](http://departamentos.cardiol.br/SBC-depeco/publicacoes/consenso.asp/2009).

80 - V Diretriz brasileira sobre Hipertensão Arterial Sistêmica, 2006. Acesso [http:](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2006/VDiretriz-HA/2009)

[//publicacoes.cardiol.br/consenso/2006/VDiretriz-HA/2009](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2006/VDiretriz-HA/2009).

81 - Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Acesso [http:](http://www.diabetes.org.br/2009)

[//www.diabetes.org.br/2009](http://www.diabetes.org.br/2009).

82 - World Health Organization. Guidelines for the conduct of the tobacco smoking surveys of the general population: report of a meeting. Geneva, 1992. Acesso [http:](http://www.who.int/2009)

[//www.who.int/2009](http://www.who.int/2009).

83 - Neves CL, Custódio MR, Neves KR, Moysés RMA, Jorgetti V. O

hiperparatireoidismo secundário e a doença cardiovascular na doença renal crônica. J

Bras Nefrol 2008; 30 (1): 18 - 22.



# ARTIGO ORIGINAL 1



## **2.ARTIGO ORIGINAL 1:** Papel dos fatores de risco emergentes na doença coronariana de pacientes renais crônicos

**Título resumido:** Doença coronariana em renais crônicos

Autores: Andréa B.M.S.Lordsleem<sup>1</sup>, Ana Paula S. Gueiros<sup>2</sup>, José Edevanilson de B. Gueiros<sup>2</sup>, Brivaldo Markman Filho<sup>3</sup>, Edgar Guimarães Victor<sup>4</sup>

1 - Cardiologista do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

2 - Nefrologistas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

3 - Prof. Dr. Chefe do Setor de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

4 - Prof. Dr. Chefe do Setor de Hemodinâmica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

Palavras-chave: Coronariopatia, doença renal crônica, malnutrição, inflamação, aterosclerose.

Key words: Coronary disease, chronic renal disease, malnutrition, inflammation, atherosclerosis.



## 2.1 Resumo

Pacientes com doença renal crônica (DRC) apresentam sinergismo entre fatores de risco tradicionais e emergentes, como malnutrição e inflamação, para aterosclerose. **Objetivo:** Descrever o perfil epidemiológico associado à insuficiência coronariana obstrutiva (ICO) na cineangiocoronariografia. **Métodos:** Pacientes sintomáticos, com isquemia em cintilografia e/ou presença de disfunção sistólica no ecocardiograma, idade maior que 50 anos e diabetes melito (DM) como causa da DRC ou dois ou mais fatores de risco realizaram cineangiocoronariografia. Assintomáticos, não diabéticos, sem fatores de risco foram investigados com ecocardiograma e com único fator através de ecocardiograma e cintilografia. **Resultados:** Foram estudados 46 pacientes, 58,7% homens. A média de idade foi  $50,70 \pm 11,7$  anos; 82,6% hemodialíticos. Tempo de hemodiálise  $61,96 \pm 55,1$  meses. Hipertensão arterial foi causa da DRC em 56,5%; 28 pacientes (60,9%) submeteram-se à cineangiocoronariografia, desses 53,6% apresentaram ICO. Não ocorreram associações significativas entre presença ou não de ICO e características clínicas, uso de drogas cardioprotetoras, situação pré-paratiroidectomia ou pré-transplante renal, sintomas, médias do índice tíbio-braquial (ITB), albumina sérica e proteína C reativa. A média de idade dos sem ICO foi significativamente maior que no grupo sem cineangiocoronariografia. Ocorreu diferença significativa entre os grupos sem ICO e sem cineangiocoronariografia na frequência de ITB anormal ( $p = 0,026$ ), com ausência de ITB anormais no grupo sem cineangiocoronariografia. **Conclusão:** A frequência de fatores emergentes como malnutrição e inflamação nos coronariopatas não foi maior que no grupo sem ICO. O perfil epidemiológico reforça a necessidade de outros marcadores de risco nessa população.



## 2.2 Introdução

Pacientes com doença renal crônica (DRC) são considerados de alto risco para doenças cardiovasculares (DCV), as quais são responsáveis por 40 a 50% dos óbitos nessa população <sup>1,2</sup>.

A doença arterial coronariana (DAC) e a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), frequentes na DRC, são atribuídas a desordens como espessamento arterial e hipertensão sistólica <sup>3,4</sup>.

O elevado risco cardiovascular na DRC poderia, em parte, ser explicado por um sinergismo entre os fatores de risco cardiovasculares tradicionais e os denominados emergentes (derivados do estado urêmico) que predispõe aterosclerose acelerada e mortalidade precoce. Além disso, uma causalidade epidemiológica, ou seja, o diagnóstico da DRC já com DCV avançada e a síndrome malnutrição, inflamação e aterosclerose (MIA), presente nesses pacientes, levariam à aterosclerose acelerada <sup>5</sup>.

Os fatores de risco tradicionais são relevantes nos estágios iniciais da DRC. A maioria dos pacientes que desenvolve disfunção renal tem um longo histórico de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito (DM), dislipidemia, tabagismo ou uma combinação desses fatores. Os fatores emergentes, em sua maioria causa ou consequência da disfunção endotelial, tornam-se mais importantes à medida que a disfunção renal progride <sup>2,6,7</sup>. Dentre esses, destacam-se os distúrbios do metabolismo mineral e ósseo, a hiperhomocisteinemia, o estresse oxidativo e a inflamação. Todos os fatores de risco interagem, aumentando a mortalidade cardiovascular na DRC. <sup>7-9</sup>.

Na DRC, existe uma associação paradoxal entre alguns fatores de risco tradicionais e a mortalidade. Assim, hipercolesterolemia, HAS e sobrepeso conferem



aparente proteção a esses pacientes, determinando uma epidemiologia reversa. Níveis séricos de colesterol se correlacionam positivamente com a albuminemia (parâmetro nutricional) e negativamente com os níveis de proteína C reativa (PCR) e interleucina 6, refletindo a síndrome MIA <sup>5</sup>.

Este trabalho avaliou as características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais de um grupo de pacientes com DRC submetido à avaliação cardiológica, incluindo a cineangiocoronariografia, objetivando analisar o papel dos fatores de risco emergentes no desenvolvimento da DAC.

### **2.3 Métodos**

O estudo tipo descritivo série de casos foi realizado no Setor de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), tendo obtido aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFPE. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram estudados pacientes com DRC encaminhados dos ambulatórios de Nefrologia da mesma instituição, tendo sido excluídos aqueles menores de 18 anos, portadores de processos inflamatórios e hepatopatias graves.

Os fatores de risco tradicionais para DCV, ou seja, HAS, DM, dislipidemia, obesidade (definida como índice de massa corporal igual ou maior que 30), tabagismo, história prévia de DAC, DAC precoce (idade menor que 55 anos para sexo masculino e menor que 65 anos para sexo feminino) em parentes de primeiro grau, acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico, ataque isquêmico transitório, doença arterial periférica (DAP), doença arterial carotídea (estenose igual ou maior que 50%)



e doença aneurismática ou estenótica de aorta e seus ramos, foram avaliados em todos os pacientes.

A pressão arterial foi aferida com esfigmomanômetro osciloscópico digital (EOA OMRON modelo HEM-742INT) em duas medidas consecutivas em membro superior não portador de fistula artério-venosa púrvia e em membro inferior ipsilateral, para o cálculo do índice tíbio-braquial (ITB). O ITB foi obtido pela relação entre a pressão arterial sistólica medida no tornozelo e a medida no braço ipsilateral, sendo considerado normal quando maior que 0,90.

Os pacientes foram submetidos aos seguintes exames bioquímicos: albumina sérica (método verde bromocresol ABOTT, valor de referência (VR): 3,5 - 5,2 g/dL); PCR ultrasensível (método nefelometria Aptec (Bisys), VR: 0 – 1 mg/dL); Colesterol total (método enzimático colorimétrico, VR: até 200 mg/dl); *high density lipoprotein* (HDL, método enzimático, VR: maior que 40 mg/dL); low density lipoprotein (LDL, método enzimático, VR: até 115 mg/dL); triglicérides (método enzimático, VR: menor que 150 mg/dL); glicemia jejum (método enzimático, VR: 70 - 99 mg/dL); cálcio sérico (método o-cresolftaleína, VR: 8,5 - 10,1 mg/dL); fósforo sérico (método fosfomolibdato modificado, VR: 2,5 - 4,9 mg/dL); paratormônio ultrasensível (PTH, método quimioluminescência, VR: 15 - 68,3 pg/ml); hematócrito (método automação-aparelho Beckman Coulter, VR: 47% ± 5 (homens) e 42% ± 5 (mulheres) ).

Foram realizados radiografia de tórax e ECG de repouso. A radiografia foi considerada anormal quando apresentasse pelo menos uma das seguintes alterações: cardiomegalia avaliada pelo índice cardio-torácico, congestão venocapilar pulmonar; calcificação aórtica e aumento do diâmetro da raiz da aorta. Já o ECG foi considerado



alterado quando da presença de ritmo cardíaco não sinusal, distúrbios de condução, sobrecarga de câmaras e de alterações de repolarização ventricular.

Para avaliação de DAC, os pacientes foram estratificados em grupos de risco, conforme Gowdak e col.<sup>9</sup>. Pacientes com sintomas sugestivos de insuficiência coronariana ou equivalente anginoso foram considerados de altíssimo risco, enquanto os assintomáticos, mas com idade maior que 50 anos e DM como causa da DRC ou maiores de 50 anos com dois ou mais fatores de risco clássicos para DAC, foram classificados como de alto risco. Os grupos de alto e altíssimo risco foram submetidos à cineangiocoronariografia. Outros critérios para indicação de estudo hemodinâmico foram evidência de isquemia em cintilografia miocárdica de estresse e/ou presença de disfunção sistólica (fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) menor que 45%) no ecocardiograma de repouso.

Os pacientes do grupo de médio risco eram aqueles assintomáticos, não diabéticos e com único fator de risco para aterosclerose, tendo sido investigados com ecocardiograma e cintilografia miocárdica. Os pacientes assintomáticos, não diabéticos e sem fatores de risco foram investigados com ecocardiograma de repouso, sendo considerados de baixo risco para DAC.

A presença de ICO foi comprovada através de avaliações angiográficas realizadas por cardiologistas intervencionistas. O diâmetro de referência foi considerado a média dos diâmetros proximal e distal à lesão. A gravidade da estenose foi avaliada visualmente em pelo menos duas projeções ortogonais e considerada aquela de maior gravidade. Os critérios de coronariopatia obstrutiva incluíram lesões





iguais ou superiores a 50% em pelo menos uma artéria coronária e/ou seus principais ramos.

Os pacientes foram avaliados quanto a presença da síndrome MIA. Para tal, utilizou-se a albumina como diagnóstico do estado nutricional, a PCR e o ITB como parâmetros de inflamação e aterosclerose, respectivamente. A síndrome MIA foi diagnosticada pela presença concomitante de hipoalbuminemia, elevados valores de PCR e do ITB anormal.

## 2.4 Resultados

Uma análise descritiva foi realizada com a apresentação das variáveis através de tabelas, do cálculo de médias descritivas e desvio padrão. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para testar a suposição de normalidade dos dados. Para análise comparativa das variáveis quantitativas foi utilizado o teste *t-student* para amostras independentes e para análise das variáveis qualitativas foi aplicado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Todas as conclusões foram tomadas ao nível de significância de 5%. Os softwares utilizados foram o Excel 2000 e o SPSS v 8.0.

Foram selecionados 46 pacientes, 58,7% homens. A média de idade foi  $50,70 \pm 11,7$  anos; 82,6% hemodialíticos com tempo médio de hemodiálise  $61,96 \pm 55,1$  meses. As causas de DRC: HAS em 56,5% e DM isolada ou associada à HAS em 17,4%. 91,3% eram hipertensos; 23,9% diabéticos; 23,9% dislipidêmicos; 13,0% fumantes ativos; 41,3% ex-fumantes. O sintoma mais frequente foi dispneia (32,6%) e 32,6% dos pacientes eram assintomáticos.



No ecocardiograma a FEVE foi  $63 \pm 9\%$  ( $n = 44$ ) e a função diastólica ( $n = 43$ ) foi normal em apenas 34,9%. 28 pacientes (60,9%) foram submetidos à cineangiocoronariografia, dos quais 53,6% ( $n = 15$ ) apresentaram ICO. 39,1% ( $n = 18$ ) pacientes não se submeteram a cineangiocoronariografia, desses 61,1% ( $n = 11$ ) foram estudados com ecocardiograma e cintilografia.

Não ocorreram associações significativas entre presença ou não de ICO e características clínicas, uso de drogas cardioprotetoras, situação pré-paratiroidectomia ou pré-transplante renal, sintomas, médias do ITB, albumina sérica e da PCR. Tabelas 1 e 2.

A média de idade dos pacientes sem ICO foi  $55,5 \pm 8,6$  anos, significativamente maior que no grupo sem cineangiocoronariografia ( $46,4 \pm 13,3$   $p = 0,041$ ). Ocorreu diferença significativa entre os grupos sem ICO e sem cineangiocoronariografia na frequência de ITB anormal ( $p = 0,026$ ). Não houve pacientes com ITB anormais no grupo sem cineangiocoronariografia. A média da circunferência abdominal e do número de radiografias de tórax anormais foram significativamente maiores no grupo sem ICO. Tabelas 3 e 4.

O parâmetro da síndrome MIA mais frequente no grupo de coronariopatas foi a inflamação, representada pela ocorrência de PCR alterada em 40% dos pacientes. As médias dos escores de Framingham são apresentadas nas tabelas 5.



## 2.5 Discussão

Na comparação dos grupos com e sem ICO na cineangiocoronariografia não existiu diferença significativa entre as características clínicas, antropométricas, laboratoriais e de exames complementares colhidas, o que comprova a homogeneidade da amostra.

A frequência de ICO nos pacientes submetidos a estudo hemodinâmico na amostra foi de 53,6%, demonstrando alto risco de DAC no grupo selecionado, conforme também observado por De Lima e col.<sup>10</sup>, que observaram a presença de coronariopatia em 42% dos pacientes submetidos a cateterismo cardíaco pré-transplante renal, independentemente de sintomas.

Na presente série de casos, observou-se alta frequência de pacientes sintomáticos em todos os grupos, com ICO, sem ICO e no grupo não submetido à investigação invasiva, respectivamente de 60%, 61,5% e 77,8%, compatível com o observado na literatura, constatando que a sintomatologia não é bom preditor de DAC no grupo com DRC<sup>11</sup>. O sintoma de precordialgia ocorreu em apenas 17,4% (n = 8) dos pacientes da série e 40% dos portadores de ICO significativa eram assintomáticos.

Constatou-se alta ocorrência de fatores de risco como HAS (91,3%) e tabagismo (54,3% de fumantes ativos e ex-fumantes) corroborando o relatado por Gowdak e col.<sup>8</sup>, demonstrando que na DRC o perfil epidemiológico seria favorável a aterosclerose. Contudo, na amostra descrita, a média do risco Framingham em 10 anos na população de coronariopatas foi baixa, 4% no sexo feminino e 10% no sexo masculino, não condizente com o alto risco cardiovascular na DRC, caracterizando



essa população como de exceção, na qual ocorrem outros fatores pró-ateroscleróticos não quantificados pelo escore de Framingham <sup>8</sup>.

A semelhança do observado por Johnston e col., constatou-se baixa frequência do uso de drogas cardioprotetoras na amostra total como inibidores da enzima de conversão da angiotensina (26,1% dos pacientes), betabloqueadores (28,3%) e ácido acetilsalicílico (37%), apesar do maior risco de DCV apresentado da DRC <sup>12</sup>.

No grupo de pacientes com ICO observou-se elevada ocorrência 71,4% de HVE no ecocardiograma de repouso. Nessa série de casos, foi considerado HVE o índice de massa do VE no sexo masculino acima de 134 g/m<sup>2</sup> e no sexo feminino acima de 110 g/m<sup>2</sup> <sup>13</sup>. Os altos índices de HVE, nessa amostra, ocorreram de forma semelhante ao relato de Kundhal e col. <sup>14</sup>, que observaram prevalência de 74% de HVE na população dialítica.

A ocorrência de alterações no ECG de repouso foi elevada em todos os grupos: 93,3% com ICO; 100% sem ICO e 94,4% no grupo não submetido ao cateterismo, corroborando o fato dos altos índices de ECG alterados na DRC independentemente da presença de lesões coronarianas <sup>10</sup>.

Os pacientes do grupo estudado por cineangiocoronariografia, com e sem ICO, apresentaram frequências altas e semelhantes de alterações nas radiografias simples de tórax (92,3%). O grupo não submetido ao estudo invasivo apresentou índice significativamente menor de radiografias de tórax anormais em comparação com o grupo sem ICO. Esse dado sugere que a presença de uma radiografia de tórax normal poderia aumentar a possibilidade da ausência de coronariopatia significativa.



Observou-se que a média de idade dos pacientes sem ICO é significativamente maior que no grupo não submetido à cineangiocoronariografia. Esse dado é coerente com relatos de sobreposição de fatores de risco tradicionais (idade) para ICO no grupo de pacientes com DRC, nos quais ocorre um sinergismo entre os fatores de risco tradicionais e emergentes<sup>7-9</sup>.

Na amostra, não houve pacientes que apresentassem os três parâmetros da síndrome MIA concomitantemente. Observou-se que no grupo com ICO o parâmetro anormal de maior frequência foi o PCR (40%). Stenvinkel e col.<sup>15</sup> observaram prevalência da malnutrição de 44%, inflamação de 32% e de placas em carótidas de 72%, porém o encontro da associação das três alterações também foi de baixa ocorrência. 30% dos pacientes com placas em carótidas tinham alterações malnutrição e inflamação associadas. Conforme Silva Jr<sup>3</sup>, a inflamação seria o principal determinante da síndrome MIA.

Pelos dados apresentados nessa série de casos, o ITB não poderia ser utilizado como parâmetro para decisão clínica entre solicitar ou não a cineangiocoronariografia. Gabriel e col.<sup>16</sup> descreveram que valores de ITB superiores a 1,3 estão associados à doença aterosclerótica difusa, com calcificação da camada média e rigidez vascular que dificulta a compressão arterial pelo manguito do esfigmomanômetro. Esse fenômeno seria mais frequente em grupos de alto risco como diabéticos, idosos e portadores de DRC.

A baixa ocorrência de ITB anormal, ou seja, inferior a 0,9 na população descrita nesse estudo, poderia ser explicada pela alta frequência de hiperparatireoidismo



associado a altos índices de calcificação vascular, que levaria a um falso aumento do ITB, secundário a rigidez arterial.

Na série apresentada, a baixa frequência de desnutrição (hipoalbuminemia) que ocorreu em 13,3%, 11,1 % e 0% respectivamente nos grupos com ICO, sem coronariografia e sem ICO no cateterismo cardíaco poderia estar associada às altas médias de PTH. Em desnutridos, baixos níveis de PTH poderiam refletir uma reduzida secreção desse hormônio. De fato, o impacto da desnutrição seria tão expressivo que suplantaria a associação do hiperparatireoidismo com o aumento da mortalidade geral e cardiovascular <sup>17</sup>.

## 2.6 Conclusões

A frequência da síndrome malnutrição, inflamação e aterosclerose no grupo de coronariopatas com DRC não foi maior do que no grupo sem ICO. Essa população não apresentou maiores escores de Framingham, reforçando o efeito sinérgico de fatores de risco emergentes, dependentes da uremia e dos processos dialíticos. A população com DRC dialítica deve ser encarada como uma população de exceção com alto risco de aterosclerose precoce.

## 2.7 Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.



## 2.8 Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes externas de financiamento.

## 2.9 Vinculação acadêmica

Esse artigo é parte da dissertação do Mestrado de Andréa B. M. S. Lordsleem pela Universidade Federal e Pernambuco.

## 2.10 Referências

- 1 - Canziani ME. Doenças cardiovasculares na doença renal crônica. J Bras Nefrol 2004; 23 (3): 20 - 1.
- 2 - Neves CL, Custódio MR, Neves KR, Moysés RM, Jorgetti V. O hiperparatireoidismo secundário e a doença cardiovascular na doença renal crônica. J Bras Nefrol 2008; 30 (1): 18 - 22.
- 3 - Silva Jr ACC. Influência do transplante renal e de polimorfismos genéticos nos níveis de proteína C reativa em pacientes com doença renal crônica. Acesso <http://www.teses.usp.br/2008>.
- 4 - Krum H, Iyngkaran P, Lekawanvijit S. Pharmacologic management of the cardiorenal syndrome in heart failure. Current Heart Failure Reports 2009; 6: 105 - 11.



- 5 - Suassuna PGA, Bastos MG. Proteína C-reativa, aterosclerose e estatinas na DRCT: novas perspectivas. *J Bras Nefrol* 2007; 29 (3): 171 - 81.
- 6 - Zoccali C. Fatores de risco cardiovascular e renal tradicionais e emergentes: uma perspectiva epidemiológica. *Kidney Int. Edição portuguesa* 2006; 2: 89 - 96.
- 7 - Van der Zee S, Baber U, Elmariah S, Winston J, Fuster V. Cardiovascular risk factor in patients with chronic disease. *Nature Reviews Cardiology* 2009; 6: 580 - 9.
- 8 - Gowdak LHW, De Paula FJ, Giorgi DMA, Vieira MLC, Krieger EM, De Lima JJG. Doença cardiovascular e fatores de risco cardiovasculares em candidatos a transplante renal. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84 (2): 156 - 60.
- 9 - Gowdak LHW, de Paula FJ, Cesar LA, Martinez Filho EE, Ianhez LE, Kriger EM, et al. Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. *Coron Artery Dis* 2007; 18 (7): 553 - 8.
- 10 - De Lima JJG, Sabbaga E, Vieira ML, De Paula FJ, Ianhez LE, Kriger EM, et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension* 2003; 42: 263 - 8.
- 11 - Weinrauch L, D'Elia JA, Healy RW, Gleason RE, Christleib AR, Leland Jr OS. Assymptomatic coronary artery disease: angiographic assessment of diabetic evaluated for renal transplantation. *Circulation* 1994; 58:1184 - 9.
- 12 - Johnston N, Dargie H, Jardine A. Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Heart* 2008; 94: 1080 - 8.





- 13 - Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. *Hypertension* 1987; 9: 119 - 26.
- 14 - Kundhal K, Lock CE. Clinical Epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2005; 101: 47 - 52.
- 15 - Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899 - 911.
- 16 - Gabriel SA, Serafin PH, Freitas CEM, Tristão CK, Taniguchi RS, Beteli CM, et al. Doença arterial obstrutiva periférica e índice tornozelo-braço em pacientes submetidos a angiografia coronariana. *Braz J Cardiovasc Surg* 2007; 22 (1): 49 - 59.
- 17 - Drechsler C, Krane V, Grootendorst DC, Ritz E, Winkler K, März W, et al. The association between parathyroid hormone and mortality in dialysis patients is modified by wasting. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3151 - 7.



## 2.11 Tabelas

**Tabela 1** – Características clínicas dos pacientes com indicação de cineangiocoronariografia conforme a presença de insuficiência coronariana obstrutiva

CARACTERÍSTICAS	Com ICO n = 15	Sem ICO n = 13	p-valor
<b>Idade (média ± dp) anos</b>	51,7 ± 10,6	55,5 ± 8,6	0,313
<b>Sexo masculino (%)</b>	10 (66,7%)	7 (53,8%)	0,700
<b>Tipo diálise (%) Peritoniais</b>	2 (13,3%)	1 (7,7%)	
<b>meses</b>			
<b>Hemodiálise</b>	12 (80,0%)	9 (69,2%)	
<b>Conservador</b>	1 (6,7%)	3 (23,1%)	0,463
<b>Tempo diálise (média ± dp) meses</b>	69,3 ± 54,9	50,2 ± 48,0	0,339
<b>Causa DRC (%) HAS</b>	13 (86,7%)	8 (61,5%)	
<b>Rim Policístico</b>	1 (6,7%)	1 (7,7%)	
<b>DM2IR</b>	3 (20,0%)	3 (23,1%)	
<b>Indeterminada</b>	0 (0,0%)	2 (15,4%)	
<b>LES</b>	0 (0,0%)	1 (7,7%)	
<b>G. membranosa</b>	1 (6,7%)	0 (0,0%)	-
<b>Antecedente (%) HAS</b>	14 (93,3%)	13 (100%)	1,000
<b>DM</b>	4 (26,7%)	4 (30,8%)	1,000
<b>Dislipidemia</b>	1 (6,7%)	5 (38,5%)	0,069
<b>Tabagismo (%) Sim</b>	1 (6,7%)	4 (30,8%)	
<b>Não</b>	7 (46,7%)	4 (30,8%)	
<b>Ex-fumante</b>	7 (46,7%)	5 (38,5%)	0,329
<b>DAC Prévia (%)</b>	2 (13,3%)	0 (0,0%)	0,484
<b>DAC Familiar (%)</b>	3 (20,0%)	1 (7,7%)	0,600
<b>AVC (%)</b>	1 (6,7%)	2 (15,4%)	0,583
<b>DAP (%)</b>	1 (6,67%)	0 (0,0%)	0,464
<b>USO (%) IECA</b>	3 (20,0%)	5 (38,5%)	0,410
<b>BC de cálcio</b>	4 (26,7%)	2 (15,4%)	0,655
<b>Betabloqueador</b>	4 (26,7%)	5 (38,5%)	0,689



Continua Tabela 1

**Tabela 1** – Características clínicas dos pacientes com indicação de cineangiocoronariografia conforme a presença de insuficiência coronariana obstrutiva

<b>AAS</b>	5 (33,3%)	6 (46,2%)	0,700
<b>Vastatina</b>	1 (6,7%)	4 (30,8%)	0,153
<b>BRA</b>	0 (0,0%)	1 (7,7%)	0,464
<b>PRÉ-PTX (%)</b>	8 (53,3%)	2 (15,4%)	0,055
<b>PRÉ-TX (%)</b>	3 (20,0%)	4 (30,8%)	0,670
<b>Sintomático (%)</b>	9 (60,0%)	8 (61,5%)	
<b>Assintomático (%)</b>	6 (40,0%)	5 (38,5%)	1,000

DRC = doença renal crônica, HAS = hipertensão arterial sistêmica, DM = diabetes melito, DM2IR = diabetes melito tipo 2 insulino requerente, LES = lúpus eritematoso sistêmico, G. membranosa = glomerulonefrite membranosa, DAC = doença arterial coronariana, AVC = acidente vascular cerebral, DAP = doença arterial periférica, IECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina, BCcálcio = bloqueador de canal de cálcio, AAS = ácido acetilsalicílico, BRA = bloqueador do receptor de angiotensina, PTX = paratiroidectomia, TX = transplante renal, dp = desvio padrão

**Tabela 2** – Características antropométricas, laboratoriais e de exames complementares dos pacientes com indicação de cineangiocoronariografia conforme a presença de insuficiência coronariana obstrutiva

CARACTERÍSTICAS	Com ICO n = 15	Sem ICO n = 13	p-valor
IMC (média ± dp)	(25,3 ± 3,6)	(26,3 ± 5,0)	0,565
Circunferência Abdominal (média ± dp) cm	(89,6 ± 10,5)	(92,5 ± 14,1)	0,544
Glicemia (média ± dp) mg/dL	(100,3 ± 19,6)	(93,2 ± 17,8)	0,323
Colesterol HDL (média ± dp) mg/dL	(55,9 ± 19,8)	(52,3 ± 16,5)	0,606
Colesterol LDL (média ± dp) mg/dL	(83,7 ± 43,5)	(80,2 ± 34,6)	0,817
Triglicerídeos (média ± dp) mg/dL	(157,5 ± 115,3)	(180,9 ± 103,0)	0,580
Produto cálcio e fósforo (média ± dp)	(52,8 ± 17,7)	(49,8 ± 10,5)	0,607
Hematócrito (média ± dp)	(35,5 ± 6,9)	(35,4 ± 8,0)	0,968
PTH (média ± dp) pg/mL	(1060,0 ± 939,5)	(529,2 ± 429,6)	0,063
ECO índice de massa Masculino (média ± dp)	(142,38 ± 56,60)	(117,94 ± 33,10)	0,329
ECO índice de massa Feminino (média ± dp)	(156,02 ± 37,01)	(142,32 ± 78,42)	0,733
<b>ECO HVE</b>			
Sim	10 (71,4%)	6 (50,0%)	
Não	4 (28,6%)	6 (50,0%)	0,422
<b>ECG</b>			
Normal	1 (6,7%)	0 (0,0%)	
Anormal	14 (93,3%)	13 (100,0%)	1,000
<b>Radiografia tórax</b>			
Normal	1 (7,7%)	1 (7,7%)	
Anormal	12 (92,3%)	12 (92,3%)	1,000

IMC = índice de massa corporal, HDL = *high density lipoprotein*, LDL = *low density lipoprotein*, PTH = paratormônio, ECO = ecocardiograma, HVE = hipertrofia ventricular esquerda, dp = desvio padrão

**Tabela 3** – Comparação das características clínicas dos pacientes sem insuficiência coronariana obstrutiva e os pacientes não submetidos à cineangiocoronariografia

CARACTERÍSTICAS	Sem ICO n = 13	Não Realizou Cineangio n = 18	p-valor
Idade (média ± dp) anos	55,5 ± 8,6	46,4 ± 13,3	0,041
Sexo masculino (%)	7 (53,8%)	10 (55,6%)	1,000
Tipo diálise (%)			
Peritoneal	1 (7,7%)	1 (5,6%)	
meses			
Hemodiálise	9 (69,2%)	17 (94,4%)	
Conservador	3 (23,1%)	0 (0,0%)	0,064
Tempo diálise (média ± dp) meses	50,2 ± 48,0	64,3 ± 61,4	0,498
Causa DRC (%)			
HAS	8 (61,5%)	13 (72,2%)	
Rim Policístico	1 (7,7%)	2 (11,1%)	
DM2IR	3 (23,1%)	2 (11,1%)	
Indeterminada	2 (15,4%)	2 (11,1%)	
Pielonefrite	0 (0,0%)	1 (5,6%)	
LES	1 (7,7%)	1 (5,6%)	-
Antecedente (%)			
HAS	13 (100,0%)	15 (83,3%)	0,245
DM	4 (30,8%)	3 (16,7%)	0,413
Dislipidemia	5 (38,5%)	5 (27,8%)	0,701
Tabagismo (%)			
Sim	4 (30,8%)	1 (5,6%)	
Não	4 (30,8%)	10 (55,6%)	
Ex-fumante	5 (38,5%)	7 (38,9%)	0,180
DAC Prévia (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
DAC Família (%)	1 (7,7%)	3 (16,7%)	0,621
AVC (%)	2 (15,4%)	2 (11,1%)	1,000
DAP (%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	0,419
USO (%) IECA	5 (38,5%)	4 (22,2%)	0,433
BC cálcio	2 (15,4%)	2 (11,1%)	1,000
Betabloqueador	5 (38,5%)	4 (22,2%)	0,433
AAS	6 (46,2%)	6 (33,3%)	0,710



Continua Tabela 3

**Tabela 3** – Comparação das características clínicas dos pacientes sem insuficiência coronariana obstrutiva e os pacientes não submetidos à cineangiocoronariografia

<b>Vastatina</b>	4 (30,8%)	2 (11,1%)	0,208
<b>BRA</b>	1 (7,7%)	1 (5,6%)	1,000
<b>Pré-PTX (%)</b>	2 (15,4%)	4 (22,2%)	1,000
<b>Pré-TX (%)</b>	4 (30,8%)	9 (50,0%)	0,462
<b>Sintomático (%)</b>	8 (61,5%)	14 (77,8%)	
<b>Assintomático (%)</b>	5 (38,5%)	4 (22,2%)	0,433

IRC = doença renal crônica, HAS = hipertensão arterial sistêmica, DM = diabetes melito, DM2IR = diabetes melito tipo 2 insulino requerente, LES = lúpus eritematoso sistêmico, DAC = doença arterial coronariana, AVC = acidente vascular cerebral, DAP = doença arterial periférica, IECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina, BCCálcio = bloqueador do canal de cálcio, AAS = ácido acetilsalicílico, BRA = bloqueador do receptor de angiotensina, PTX= paratiroidectomia, TX = transplante renal, dp = desvio padrão

**Tabela 4** – Características antropométricas, laboratoriais e de exames complementares dos pacientes conforme a ausência de ICO e não realização de cineangiocoronariografia

CARACTERÍSTICAS	Sem ICO n = 13	Não Realizou n = 18	p-valor
IMC (média ± dp)	26,3 ± 5,0	23,6 ± 4,0	0,108
Circunferência Abdominal (média ± dp) cm	92,5 ± 14,1	82,6 ± 10,5	0,034
Glicemia (média ± dp) mg/dL	93,2 ± 17,8	85,9 ± 16,4	0,249
Colesterol HDL (média ± dp) mg/dL	52,3 ± 16,5	50,8 ± 11,3	0,760
Colesterol LDL (média ± dp) mg/dL	80,2 ± 34,6	91,7 ± 33,0	0,355
Triglicerídeos (média ± dp) mg/dL	180,9 ± 103,0	132,9 ± 57,9	0,147
Produto cálcio e fósforo (média ± dp)	49,8 ± 10,5	55,0 ± 13,5	0,268
Hematócrito (média ± dp)	35,4 ± 8,0	36,7 ± 4,6	0,594
PTH (média ± dp) pg/mL	529,2 ± 429,6	465,1 ± 656,0	0,764
ECO índice de massa Masculino (média ± dp)	117,94 ± 33,10	160,60 ± 73,51	0,174
ECO índice de massa Feminino (média ± dp)	142,32 ± 78,42	106,57 ± 29,85	0,291
<b>ECO HVE</b>			
Sim	6 (50,0%)	8 (47,1%)	
Não	6 (50,0%)	9 (52,9%)	1,000
<b>ECG</b>			
Normal	0 (0,0%)	1 (5,6%)	
Anormal	13 (100%)	17 (94,4%)	1,000
<b>Radiografia tórax</b>			
Normal	1 (7,7%)	8 (44,4%)	
Anormal	12 (92,3%)	10 (55,6%)	0,045

IMC = índice de massa corporal, HDL = *high density lipoprotein*, LDL = *low density lipoprotein*, PTH = paratormônio, ECO = ecocardiograma, HVE = hipertrofia ventricular esquerda, dp = desvio padrão



**Tabela 5** – Distribuição quanto ao Risco de Framingham percentual em 10 anos no grupo submetido à cineangiocoronariografia

<b>RISCO</b>	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio</b>	<b>p-valor</b>
<b>Risco Framingham percentual Feminino</b>						
Com ICO	4	1	8	5,3	3,0	
Sem ICO	5	2	14	5,2	5,1	0,987
<b>Risco Framingham percentual Masculino</b>						
Com ICO	10	1	25	6,3	7,4	
Sem ICO	7	1	25	11,1	8,7	0,234

ICO = insuficiência coronariana obstrutiva





## ARTIGO ORIGINAL 2



### **3.ARTIGO ORIGINAL 2:** Utilização do paratormônio e síndrome malnutrição, inflamação e aterosclerose na avaliação cardiológica de pacientes renais crônicos

Autores: Andréa B.M.S.Lordsleem<sup>1</sup>, Ana Paula Gueiros<sup>2</sup>, José Edevanilson Gueiros<sup>2</sup>, Brivaldo Markman Filho<sup>3</sup>, Edgar Guimarães Victor<sup>4</sup>

1 - Cardiologista do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

2 - Nefrologistas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

3 - Prof. Dr. Chefe do Setor de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

4 - Prof. Dr. Chefe do Setor de Hemodinâmica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

Palavras-chave: Aterosclerose, coronariopatia, inflamação, doença renal crônica, malnutrição.

Key words: Atherosclerosis, coronary disease, chronic renal disease, inflammation, malnutrition.



### 3.1 Resumo

**Fundamento:** Pacientes com doença renal crônica (DRC) apresentam alto risco para insuficiência coronariana obstrutiva (ICO), com sinergismo entre fatores de risco tradicionais e emergentes para aterosclerose que dificultam a avaliação cardiológica. **Métodos:** Pacientes sintomáticos, com isquemia em cintilografia e/ou presença de disfunção sistólica no ecocardiograma, idade maior que 50 anos e diabetes melito (DM) como causa da DRC ou dois ou mais fatores de risco, realizaram cineangiocoronariografia. Assintomáticos, não diabéticos, sem fatores de risco, foram investigados com ecocardiograma e com único fator de risco, através de ecocardiograma e cintilografia. **Resultados:** Foram estudados 46 pacientes, 58,7% homens. A média de idade foi  $50,70 \pm 11,7$  anos; 82,6% hemodialíticos. Tempo de hemodiálise  $61,96 \pm 55,1$  meses. Hipertensão arterial foi causa da DRC em 56,5%; 28 pacientes (60,9%) realizaram cineangiocoronariografia, desses 53,6% apresentaram ICO. Não ocorreram associações significativas entre presença ou não de ICO e características clínicas, uso de drogas cardioprotetoras, situação pré-paratiroidectomia ou pré-transplante renal, sintomas, médias do índice tíbio-braquial (ITB), albumina sérica e proteína C reativa (PCR). O grupo submetido à cineangiocoronariografia apresentou altos níveis de paratormônio (PTH). A média de idade dos sem ICO foi significativamente maior que no grupo sem cineangiocoronariografia. **Conclusão:** A frequência de malnutrição, inflamação e aterosclerose não foi maior nos coronariopatas, seria conveniente propor a consideração dos níveis de PTH na avaliação de risco cardiovascular em especial no grupo sem desnutrição.



### 3.2 Introdução

Os pacientes com doença renal crônica (DRC) apresentam maiores prevalência e gravidade das doenças cardiovasculares (DCV), traduzidas por uma maior mortalidade precoce e tardia dos eventos clínicos e resposta terapêutica inferior às intervenções farmacológicas ou não. Esses pacientes devem ser considerados de alto risco para DCV, responsável por cerca de 40 - 50% dos óbitos em pacientes com DRC dialítica<sup>1,2</sup>.

A doença arterial coronariana (DAC) e a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), comorbidades frequentes em pacientes renais crônicos, são atribuídas a desordens como espessamento arterial e hipertensão sistólica<sup>3, 4</sup>. Um excesso desproporcional de morte súbita (MS) e insuficiência cardíaca ocorre nessa população<sup>5</sup>.

Estima-se que as arritmias cardíacas ocorram em 50% dos casos como causa de morte e são consequência de anormalidades estruturais e funcionais, predominantemente HVE e disfunção sistólica (cardiomiopatia urêmica) em combinação com alterações eletrolíticas associadas à diálise e condições de aumento de pós-carga<sup>5</sup>.

Três hipóteses poderiam ser sugeridas para o aumentado risco cardiovascular na DRC. Primeiro, um sinergismo entre os fatores de risco cardiovasculares tradicionais e os emergentes (derivados do estado urêmico) predispondo aterosclerose acelerada e mortalidade precoce. Segundo, a existência de uma causalidade epidemiológica resultante da seleção negativa, ou seja, alguns pacientes passariam para DRC já com



DCV avançada, resultando em diminuição da sobrevida após o início da terapia substitutiva renal<sup>6</sup>.

A terceira explicação está no surgimento da síndrome malnutrição, inflamação e aterosclerose (MIA) que representaria um ciclo vicioso em que a malnutrição gera inflamação e esta mais malnutrição, levando a um estado de catabolismo e aterosclerose acelerados. Assim, a DRC seria um marcador de maior gravidade da DCV<sup>6</sup>.

A maioria dos fatores emergentes é causa ou consequência da disfunção endotelial<sup>2</sup>. Os fatores de risco tradicionais são preponderantes no desencadeamento das lesões renais iniciais e eventos cardiovasculares na população geral. Grande parte dos pacientes que desenvolvem disfunção renal tem um longo histórico de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito (DM), dislipidemia, tabagismo ou uma combinação desses fatores. Os fatores não tradicionais ou emergentes tornam-se mais importantes à medida que a disfunção renal progride<sup>7,8</sup>.

Vários fatores tornariam os pacientes com DRC sensível ao desenvolvimento de isquemia miocárdica como alterações estruturais e funcionais da microcirculação, em particular a redução da densidade de capilares. Existem indícios que a DRC está associada com uma atenuação da capacidade de vasodilatação coronária mesmo na ausência de DAC obstrutiva<sup>9</sup>.

A HVE juntamente com o espessamento arterial predispõe à redução de fluxo subendocárdico. A isquemia miocárdica poderia atuar como gatilho para arritmias e causar um efeito de atordoamento cumulativo e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Alterações eletrolíticas, acidobásicas ou distúrbios de temperatura induzidas



precocemente pela hemodiálise também poderiam influenciar no tônus vascular causando alterações no fluxo miocárdico <sup>9</sup>.

Entre as complicações cardiovasculares da DRC, a calcificação vascular (CV) tem recebido destaque pela associação com aumento da mortalidade. A CV ocorre nas camadas íntima e média dos vasos e recentemente tem sido identificada já na fase pré-dialítica. A localizada na íntima do vaso é considerada um marcador de aterosclerose e sua extensão está diretamente relacionada à gravidade da lesão aterosclerótica observada à cineangiocoronariografia. A localizada na camada média parece estar associada aos distúrbios do metabolismo mineral e não se correlaciona com dislipidemia <sup>10, 11</sup>.

A CV é associada não só ao depósito passivo de fosfato de cálcio, mas também a um processo ativo que envolve ativação celular e síntese de proteínas específicas. A progressão da mineralização extra-óssea depende do balanço de fatores pró-calcificação como o produto cálcio-fósforo, paratormônio (PTH) e proteína óssea morfogenética 2 e fatores inibitórios da calcificação como fetuína A, pirofosfato, osteopontina, osteoprotegerina e proteína ácida  $\gamma$ -carboxiglutâmica <sup>12</sup>.

Até o momento, não há subsídios para a utilização desses marcadores de CV na prática clínica, porém os indícios apontam para sua utilização no reconhecimento de pacientes de alto risco para CV que poderiam ser tratados mais agressivamente <sup>10 - 13</sup>.

Na DRC os pacientes apresentariam fatores de risco para CV não modificáveis como idade avançada, tempo de diálise, raça e DM e outros modificáveis como cálcio e fósforo séricos, produto cálcio-fósforo, elevação ou diminuição do PTH, uso de



elevadas doses de vitamina D, dislipidemia, hiperfibrinogenemia, elevação da proteína C reativa (PCR), hipoalbuminemia, HAS, alcoolismo e tabagismo <sup>2</sup>.

É provável que o PTH atue na potencialização dos estados de hipercalcemia e hiperfosfatemia e na remodelação cardíaca com efeito inotrópico e cronotrópico através de receptores próprios nos miócitos e células endoteliais <sup>2</sup>.

O hiperparatireoidismo secundário propicia complicações como hiperfosfatemia, osteíte fibrosa, doença óssea mista, deformidades ósseas, aumento do risco de fraturas, anemia refratária, imunodeficiência, HAS de difícil controle e calcificações extra-esqueléticas <sup>13</sup>.

O PTH afeta diretamente células da musculatura vascular e miocárdica, alterando o metabolismo energético e promovendo acúmulo de cálcio. Um estado de hiperparatireoidismo foi sugerido como participante na patogênese da fibrose e hipertrofia miocárdica, CV, disfunção da vasodilatação mediada pelo endotélio e alterações na função diastólica <sup>13</sup>.

A relação entre inflamação e os diferentes estágios da DRC foi estabelecida através da mensuração dos níveis séricos de proteína C reativa (PCR). Essa proteína é fator preditor independente do número de placas ateroscleróticas em carótidas de pacientes dialíticos e do risco para infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica (DAP) em pacientes sem DCV documentada. O estado de inflamação crônica dos pacientes com DRC é multifatorial, relacionado a processos decorrentes da própria doença renal e ao seu tratamento <sup>3</sup>.



Um determinismo genético complexo tem sido apontado como participante do processo de iniciação e progressão de complicações da doença renal. Dessa forma diferenças individuais nas complicações da DRC como a síndrome MIA podem resultar de efeitos combinados de uma série de genes. Pacientes com DRC e predisposição geneticamente determinada à maior produção de PCR, estariam sob um estímulo inflamatório crônico e como consequência sob um maior risco cardiovascular<sup>3</sup>.

No presente estudo apresenta-se a associação das alterações do PTH e parâmetros da síndrome MIA com a presença de DAC na cineangiocoronariografia em um grupo de pacientes com DRC.

### **3.3 Material e métodos**

O estudo tipo descritivo série de casos foi realizado no Setor de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), tendo obtido aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-UFPE. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram selecionados os pacientes que não apresentaram critérios de exclusão: presença de processos inflamatório e/ou infeccioso ativo e/ou recente (inferior a 30 dias), hepatopatia ativa e idade inferior a 18 anos.

Os pacientes foram submetidos a exames bioquímicos: albumina sérica (método verde bromocresol ABOTT, valor de referência (VR): 3,5 - 5,2 g/dL); PCR





ultrassensível (método nefelometria Aptec (Bisys), VR: 0 - 1 mg/dL); Colesterol total (método enzimático colorimétrico, VR: até 200 mg/dl); *high density lipoprotein* (HDL, método enzimático, VR: maior que 40 mg/dL); low density lipoprotein (LDL, método enzimático, VR: até 115 mg/dL); triglicérides (método enzimático, VR: menor que 150 mg/dL); glicemia jejum (método enzimático, VR: 70 - 99 mg/dL); cálcio sérico (método o-cresolftaleína, VR: 8,5 - 10,1 mg/dL); fósforo sérico (método fosfomolibdato modificado, VR: 2,5 - 4,9 mg/dL); paratormônio ultrassensível (PTH, método quimioluminescência, VR: 15 - 68,3 pg/ml); hematócrito (método automação-aparelho Beckman Coulter, VR: 47% ± 5 (homens) e 42% ± 5 (mulheres) ).

Foram realizados radiografia simples de tórax e eletrocardiograma em repouso de 12 derivações (ECG) e procedida sua categorização (normal ou anormal). Considerado anormal os casos que apresentassem pelo menos uma das alterações: cardiomegalia pela avaliação do índice cardio-torácico (obtido pela relação entre o diâmetro transverso do coração e o diâmetro transverso do tórax ao nível da cúpula diafragmática direita, normal menor que 0,5); congestão venocapilar pulmonar; calcificação aórtica e aumento do diâmetro da raiz da aorta; ritmo cardíaco não sinusal; distúrbios de condução; presença de sobrecarga de câmaras e alterações na repolarização ventricular.

Procedeu-se a coleta de fatores de risco tradicionais para DCV: HAS, DM, dislipidemia, obesidade (índice de massa corporal igual ou maior que 30), tabagismo atual ou progresso, história prévia de DAC, história de DAC precoce em parentes de primeiro grau (idade menor que 55 anos para sexo masculino e menor que 65 anos para sexo feminino), história de acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico,



ataque isquêmico transitório, doença arterial periférica (DAP), doença arterial carotídea (estenose igual ou maior que 50%) e doença aneurismática ou estenótica de aorta e seus ramos.

Seguiu-se exame físico geral e cardiovascular com duas medidas consecutivas da pressão arterial através de esfigmomanômetro osciloscópico digital (EOA OMRON modelo HEM-742INT), com paciente em decúbito dorsal após cinco minutos em repouso, em membro superior que não possuía fístula artério-venosa púrvia e do membro inferior ipsilateral, para cálculo do índice tíbio-braquial (ITB).

Um protocolo de avaliação de DAC foi desenvolvido, caracterizando os pacientes em um grupo de altíssimo risco, representado por pacientes com sintomas sugestivos de insuficiência coronariana obstrutiva (ICO) ou equivalente anginoso. Um grupo de alto risco por pacientes com idade maior que 50 anos e DM como causa da DRC ou dois ou mais fatores de risco clássicos para DAC. Os grupos de alto e altíssimo risco foram submetidos à cineangiocoronariografia. Outros critérios para indicação de estudo hemodinâmico foram evidência de isquemia em cintilografia miocárdica de estresse e/ou presença de disfunção sistólica (fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) menor que 45%) no ecocardiograma de repouso.

Pacientes assintomáticos, não diabéticos, sem fator de risco para aterosclerose, foram investigados com ecocardiograma de repouso. Pacientes do grupo de médio risco: assintomáticos, não diabéticos com único fator de risco para aterosclerose foram investigados com ecocardiograma e cintilografia miocárdica<sup>14</sup>.

A presença de ICO foi comprovada através de avaliações angiográficas realizadas por cardiologistas intervencionistas do Setor de Hemodinâmica do Hospital



das Clínicas/UFPE. O diâmetro de referência foi considerado a média dos diâmetros proximal e distal à lesão. A gravidade da estenose foi avaliada visualmente em pelo menos duas projeções ortogonais e considerada aquela de maior gravidade. Os critérios de coronariopatia obstrutiva incluíram lesões iguais ou superiores a 50% em pelo menos uma artéria coronária e/ou seus principais ramos.

Os parâmetros da síndrome MIA utilizados foram: malnutrição - dosagem de albumina sérica; inflamação - dosagem de PCR ultrasensível e aterosclerose - índice tibio-braquial (ITB) obtido pela divisão da pressão arterial sistólica medida no tornozelo pela medida no braço ipsilateral. O valor de normalidade do ITB é maior que 0,90. A síndrome MIA foi diagnosticada pela presença concomitante de hipoalbuminemia, elevados valores de PCR e do ITB anormal.

### 3.4 Resultados

Uma análise descritiva foi realizada com a apresentação das variáveis através de tabelas, do cálculo de médias descritivas e desvio padrão. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para testar a suposição de normalidade dos dados. Para análise comparativa das variáveis quantitativas foi utilizado o teste *t-student* para amostras independentes e para análise das variáveis qualitativas foi aplicado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Todas as conclusões foram tomadas ao nível de significância de 5%. Os softwares utilizados foram o Excel 2000 e o SPSS v 8.0.

Foram selecionados 46 pacientes, 58,7% homens. A média de idade na amostra foi de  $50,70 \pm 11,7$  anos e 82,6% dos pacientes eram hemodialíticos. O tempo médio de hemodiálise foi de  $61,96 \pm 55,1$  meses. As causas de DRC: HAS em 56,5% e DM



isolada ou associada à HAS em 17,4%. 91,3% eram hipertensos; 23,9% diabéticos; 23,9% dislipidêmicos; 13,0% fumantes ativos; 41,3% ex-fumantes. 32,6% dos pacientes eram assintomáticos. O sintoma mais frequente foi dispneia (32,6%).

No ecocardiograma a FEVE média foi  $63 \pm 9\%$  ( $n = 44$ ) e a função diastólica ( $n = 43$ ) foi normal em apenas 34,9%. 28 pacientes (60,9%) foram submetidos à cineangiocoronariografia, dos quais 53,6% ( $n = 15$ ) apresentaram ICO. 39,1% ( $n = 18$ ) não se submeteram a cineangiocoronariografia, desses 61,1% ( $n = 11$ ) foram estudados com ecocardiograma e cintilografia.

Não ocorreram associações significativas entre presença ou não de ICO e características clínicas, uso de drogas cardioprotetoras, situação pré-paratiroidectomia ou pré-transplante renal, sintomas, médias do ITB, albumina sérica e PCR.

No grupo com ICO, 53,3% estavam pré-paratiroidectomia, com média de PTH  $1.060,0 \pm 939,5$  pg/mL. Não houve diferença significativa em relação ao grupo de pacientes sem ICO (15,4%  $p = 0,055$  pré-paratiroidectomia) com média de PTH  $529,2 \pm 429,6$  pg/mL ( $p = 0,063$ ). O parâmetro da síndrome MIA mais frequente no grupo com ICO foi a PCR alterada (40%). Tabelas 1 e 2.

A média de idade dos pacientes sem ICO foi  $55,5 \pm 8,6$  anos, significativamente maior que no grupo sem cineangiocoronariografia ( $46,4 \pm 13,3$   $p = 0,041$ ). Ocorreu diferença significativa entre os grupos sem ICO e sem cineangiocoronariografia na frequência de ITB anormal ( $p = 0,026$ ). Não houve pacientes com ITB anormais no grupo sem cineangiocoronariografia.

A média da circunferência abdominal e do número de radiografias de tórax anormais foram significativamente maiores no grupo sem ICO. Tabelas 3 e 4.



### 3.5 Discussão

Na comparação dos pacientes submetidos à coronariografia com e sem ICO, não existiu diferença significativa entre as características clínicas, antropométricas, laboratoriais e de exames complementares colhidas, o que comprova a homogeneidade da amostra.

A frequência de ICO nos pacientes submetidos à cineangiocoronariografia foi de 53,6%, demonstrando alto risco de ICO no grupo selecionado, conforme observado por De Lima e col.<sup>15</sup>, que observaram coronariopatia em 42% dos pacientes submetidos à coronariografia pré-transplante renal, independentemente de sintomas.

Observou-se alta frequência de sintomáticos em todos os grupos, com ICO, sem ICO e não submetido à cineangiocoronariografia, respectivamente, de 60%, 61,5% e 77,8%, compatível com a literatura, constatando que sintomatologia não é bom preditor de DAC nessa população<sup>16</sup>. Precordialgia ocorreu em apenas 17,4% (n = 8) dos pacientes da série e 40% dos portadores de ICO eram assintomáticos.

Constatou-se alta ocorrência de fatores de risco como HAS (91,3%) e tabagismo (54,3% de fumantes ativos e ex-fumantes) corroborando o relatado por Gowdak e col.<sup>17</sup>, demonstrando que na DRC o perfil epidemiológico seria favorável a aterosclerose.

A semelhança do observado por Johnston e col.<sup>5</sup> constatou-se a baixa frequência do uso de drogas cardioprotetoras na amostra total como inibidores da enzima de conversão da angiotensina (26,1% dos pacientes), betabloqueadores (28,3%) e ácido acetilsalicílico (37%).



No grupo com ICO, 53,3% estavam em avaliação pré-paratiroidectomia e apresentavam elevados níveis de PTH. Contudo, não houve diferença significativa em relação ao grupo sem ICO, possivelmente pela limitação do tamanho da amostra (erro beta) e devido à elevada variância dos valores.

No grupo com ICO, observou-se ocorrência elevada, 71,4% de HVE no ecocardiograma, caracterizado nessa amostra por índice de massa do VE acima de 134 g/m<sup>2</sup> (homens) e acima de 110 g/m<sup>2</sup> (mulheres) <sup>18</sup>. Os dados são semelhantes à publicação de Kundhal e col <sup>19</sup>. que observaram prevalência de 74% de HVE na população dialítica.

A ocorrência de alterações no ECG de repouso foi elevada em todos os grupos: 93,3% com ICO; 100% sem ICO e 94,4% no grupo sem cateterismo, corroborando a baixa especificidade dos ECG alterados na DRC para diagnósticos de DAC <sup>15</sup>.

Os pacientes com e sem ICO, apresentaram frequências altas e semelhantes de alterações nas radiografias de tórax (92,3%). O grupo sem estudo invasivo apresentou índice significativamente menor de radiografias de tórax anormais em comparação com o grupo sem ICO, sugerindo que a presença de radiografia de tórax normal poderia aumentar a possibilidade da ausência de coronariopatia significativa.

Observou-se que a média de idade dos pacientes sem ICO foi significativamente maior que no grupo sem cineangiocoronariografia. Esse dado é coerente com relatos de sobreposição de fatores de risco tradicionais (idade) para ICO no grupo de pacientes com DRC, nos quais ocorre um sinergismo entre os fatores de risco tradicionais e emergentes <sup>7,8</sup>.



Na amostra, não houve pacientes com os três parâmetros da síndrome MIA concomitantemente. Não há diferença entre as médias do ITB, albumina sérica ou do PCR nos grupos com e sem ICO. Observou-se que no grupo com ICO o parâmetro anormal de maior frequência foi o PCR.

Stenvinkel e col.<sup>20</sup> observaram prevalência da malnutrição de 44%, inflamação de 32% e de placas ateroscleróticas em carótidas de 72% numa população com DRC, porém o encontro da associação das três alterações também foi de baixa ocorrência. Conforme Silva Jr<sup>3</sup>, a inflamação seria o principal determinante da síndrome MIA, com uma prevalência de 30 - 50% de evidência sorológica de ativação inflamatória caracterizada pelo aumento dos níveis séricos de PCR.

O ITB anormal não ocorreu em nenhum paciente com ICO ou no grupo sem cineangiocoronariografia. Dessa forma, o ITB não poderia ser utilizado como parâmetro para decisão clínica entre solicitar ou não a cineangiocoronariografia na série descrita. Gabriel e col.<sup>21</sup> descreveram que valores de ITB superiores a 1,3 estão associados à doença aterosclerótica difusa, com calcificação da camada média e rigidez vascular que dificulta a compressão arterial pelo manguito do esfigmomanômetro. Esse fenômeno seria mais frequente em grupos de alto risco como diabéticos, idosos e portadores de DRC.

A baixa ocorrência de ITB anormal na população estudada poderia ser explicada pela alta frequência de hiperparatireoidismo, associado a altos índices de CV, que levaria a um falso aumento do ITB, secundário a rigidez arterial.

Conforme publicação de Drechsler e col.<sup>13</sup>, analisando 1.225 pacientes hemodialíticos, diabéticos tipo 2, da coorte prospectiva 4D *Study (The German*



*Diabetes e Dialysis Study*), o hiperparatireoidismo foi correlacionado com aumento de eventos cardiovasculares em diabéticos dialíticos apenas no grupo não desnutrido, ou seja, com albuminemia acima de 3,8 g/dL.

No grupo não desnutrido, o risco de eventos cardiovasculares, com uma mediana de segmento de 4 anos, apresentou acréscimo de 20 - 23% para cada unidade de logaritmo de PTH. Os pacientes localizados no tercil mais alto do PTH apresentaram um risco 74% maior de morte e um risco 49% maior de eventos cardiovasculares em comparação com os pacientes no tercil mais baixo. Nesse estudo, a média do PTH foi de  $102 \pm 119$  pg/mL, com mediana de 70pg/mL. O risco de mortalidade total era de 11% nos pacientes no tercil mais baixo (PTH menor ou igual a 46,3 pg/mL), 15% no segundo tercil (PTH entre 46,3 e 106 pg/mL) e 17% naqueles do terceiro tercil (PTH superior a 106 pg/mL) <sup>13</sup>.

Assim, um estado de desnutrição modificaria a associação de efeitos adversos no grupo diabético com DRC. A associação de altos níveis de PTH com mortalidade geral e eventos cardiovasculares na DRC dialítica é menos clara e os relatos são controversos <sup>13</sup>.

Distúrbios do metabolismo mineral como elevações ou reduções do PTH, hiperfosfatemia e hipercalcemia são fatores de risco relacionados à CV potencialmente modificáveis <sup>2</sup>. Estudos sobre a relação do remodelamento ósseo com a CV não são conclusivos, possivelmente por um viés causado pelo hiperparatireoidismo e o seu tratamento <sup>2</sup>. A relação dos níveis de PTH com a mortalidade não é linear, ou seja, existem relatos de aumento na mortalidade com níveis reduzidos e aumentados <sup>2</sup>.





Os estados de remodelação óssea aceleram a CV por diversos mecanismos como estímulo de citocinas e fatores do crescimento, alterações na concentração sérica de cálcio e fósforo, além dos quelantes de fósforo a base de cálcio e derivados de vitamina D promoverem sobrecarga desses eletrólitos e supressão do PTH<sup>2</sup>. Em contrapartida, pacientes com doença óssea adinâmica, com baixos níveis de PTH, também apresentam altos índice de CV<sup>2</sup>.

Na DRC a desnutrição é uma afecção comum e associa-se a doença óssea adinâmica, caracterizada por baixo *turnover* ósseo e baixos níveis de PTH. Em desnutridos, níveis de PTH inferiores poderiam refletir uma reduzida secreção desse hormônio. De fato, o impacto da desnutrição seria tão expressivo que suplantaria a associação do hiperparatireoidismo com o aumento da mortalidade geral e cardiovascular<sup>13</sup>.

Na série apresentada, a baixa frequência de desnutrição (hipoalbuminemia) que ocorreu em 13,3%, 11,1 % e 0% respectivamente nos grupos com ICO, sem coronariografia e sem ICO poderiam estar associada às altas médias de PTH.

Dessa forma, seria conveniente propor a consideração dos níveis de PTH na avaliação de risco cardiovascular na população com DRC, em especial no grupo sem desnutrição.

Conforme o relatado por Gowdak e col.<sup>17</sup>, a média do risco Framingham em 10 anos na população de coronariopatas estudada é baixa, 4% no sexo feminino e 10% no sexo masculino, não condizente com o alto risco cardiovascular descrito.



### **3.6 Vinculação acadêmica**

Esse artigo é parte de dissertação do Mestrado de Andréa B.M.S. Lordsleem pela Universidade Federal de Pernambuco.

### **3.7 Conflito de interesses**

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses pertinentes e que não houve fonte de financiamento para a pesquisa.

### **3.8 Referências**

- 1 - Canziani ME. Doenças cardiovasculares na doença renal crônica. J Bras Nefrol 2004; 23 (3): 20 - 1.
- 2 - Neves CL, Custódio MR, Neves KR, Moysés RM, Jorgetti V. O hiperparatireoidismo secundário e a doença cardiovascular na doença renal crônica. J Bras Nefrol 2008; 30 (1): 18 - 22.
- 3 - Silva Jr ACC. Influência do transplante renal e de polimorfismos genéticos nos níveis de proteína C reativa em pacientes com doença renal crônica. Acesso <http://www.teses.usp.br/2008>.
- 4 - Krum H, Iyngkaran P, Lekawanvijit S. Pharmacologic management of the cardiorenal syndrome in heart failure. Current Heart Failure Reports 2009; 6: 105 - 11.
- 5 - Johnston N, Dargie H, Jardine A. Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. Heart 2008; 94: 1080 - 8.



6 - Suassuna PGA, Bastos MG. Proteína C-reativa, aterosclerose e estatinas na DRCT: novas perspectivas. *J Bras Nefrol* 2007; 29 (3): 171 - 81.

7 - Zoccali C. Fatores de risco cardiovascular e renal tradicionais e emergentes: uma perspectiva epidemiológica. *Kidney Int. Edição portuguesa* 2006; 2: 89 - 96.

8 - Van der Zee S, Baber U, Elmariah S, Winston J, Fuster V. Cardiovascular risk factor in patients with chronic disease. *Nature Reviews Cardiology* 2009; 6: 580 - 9.

9 - Dasselaar JJ, Slart RHJA, Knip M, Pruim J, Tio RA, McIntyre CW, et al. Haemodialysis is associated with a pronounced fall in myocardial perfusion. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (2): 604 - 10.

10 - Silva Jr ACC, Abensur H, Lotaif LD, Amadeo C, Piegas LS. Novos fatores de risco cardiovascular. *RSCESP* 2007; 17 (1): 50 - 9.

11 - Cozzolino M, Mazzaferro S, Pugliese F, Brancaccio D. Vascular calcification and uremia: what do we know? *Am J Nephrol* 2008; 28: 339 - 46.

12 - Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 213 - 6.

13 - Drechsler C, Krane V, Grootendorst DC, Ritz E, Winkler K, März W, et al. The association between parathyroid hormone and mortality in dialysis patients is modified by wasting. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3151 - 7.



- 14 - Gowdak LHW, de Paula FJ, Cesar LA, Martinez Filho EE, Ianhez LE, Kriger EM, et al. Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. *Coron Artery Dis* 2007; 18 (7): 553 - 8.
- 15 - De Lima JJG, Sabbaga E, Vieira ML, De Paula FJ, Ianhez LE, Kriger EM, et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension* 2003; 42: 263 - 8.
- 16 - Weinrauch L, D'Elia JA, Healy RW, Gleason RE, Christleib AR, Leland Jr OS. Assymptomatic coronary artery disease: angiographic assessment of diabetic evaluated for renal transplantation. *Circulation* 1994; 58: 1184 - 9.
- 17 - Gowdak LHW, De Paula FJ, Giorgi DMA, Vieira MLC, Krieger EM, De Lima JJG. Doença cardiovascular e fatores de risco cardiovasculares em candidatos a transplante renal. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84 (2): 156 - 60.
- 18 - Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. *Hypertension* 1987; 9: 119 - 26.
- 19 - Kundhal K, Lock CE. Clinical Epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2005; 101: 47 - 52.
- 20 - Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899 - 911.



21 - Gabriel SA, Serafin PH, Freitas CEM, Tristão CK, Taniguchi RS, Beteli CM, et al. Doença arterial obstrutiva periférica e índice tornozelo-braço em pacientes submetidos a angiografia coronariana. Braz J Cardiovasc Surg 2007; 22 (1): 49 - 59.



### 3.9 Tabelas

**Tabela 1** – Características clínicas dos pacientes com indicação de cineangiogramia conforme a presença de insuficiência coronariana obstrutiva

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>Com ICO n = 15</b>	<b>Sem ICO n = 13</b>	<b>p-valor</b>
<b>Idade (média ± dp) anos</b>	51,7 ± 10,6	55,5 ± 8,6	0,313
<b>Sexo masculino (%)</b>	10 (66,7%)	7 (53,8%)	0,700
<b>Tipo diálise (%) Peritoniais</b>	2 (13,3%)	1 (7,7%)	
<b>meses Hemodiálise</b>	12 (80,0%)	9 (69,2%)	
<b>Conservador</b>	1 (6,7%)	3 (23,1%)	0,463
<b>Tempo diálise (média ± dp)meses</b>	69,3 ± 54,9	50,2 ± 48,0	0,339
<b>Causa DRC (%)HAS</b>	13 (86,7%)	8 (61,5%)	
<b>Rim Policístico</b>	1 (6,7%)	1 (7,7%)	
<b>DM2IR</b>	3 (20,0%)	3 (23,1%)	
<b>Indeterminada</b>	0 (0,0%)	2 (15,4%)	
<b>LES</b>	0 (0,0%)	1 (7,7%)	
<b>G.membranosa</b>	1 (6,7%)	0 (0,0%)	-
<b>Antecedente (%) HAS</b>	14 (93,3%)	13 (100%)	1,000
<b>DM</b>	4 (26,7%)	4 (30,8%)	1,000
<b>Dislipidemia</b>	1 (6,7%)	5 (38,5%)	0,069
<b>Tabagismo (%) Sim</b>	1 (6,7%)	4 (30,8%)	
<b>Não</b>	7 (46,7%)	4 (30,8%)	
<b>Ex-fumante</b>	7 (46,7%)	5 (38,5%)	0,329
<b>DAC Prévia (%)</b>	2 (13,3%)	0 (0,0%)	0,484
<b>DAC Familiar (%)</b>	3 (20,0%)	1 (7,7%)	0,600
<b>AVC (%)</b>	1 (6,7%)	2 (15,4%)	0,583
<b>DAP (%)</b>	1 (6,67%)	0 (0,0%)	0,464
<b>USO (%) IECA</b>	3 (20,0%)	5 (38,5%)	0,410
<b>BC de cálcio</b>	4 (26,7%)	2 (15,4%)	0,655



Continua Tabela 1

**Tabela 1** – Características clínicas dos pacientes com indicação de cineangiocoronariografia conforme a presença de insuficiência coronariana obstrutiva

<b>Betabloqueador</b>	4 (26,7%)	5 (38,5%)	0,689
<b>AAS</b>	5 (33,3%)	6 (46,2%)	0,700
<b>Vastatina</b>	1 (6,7%)	4 (30,8%)	0,153
<b>BRA</b>	0 (0,0%)	1 (7,7%)	0,464
<b>PRÉ-PTX (%)</b>	8 (53,3%)	2 (15,4%)	0,055
<b>PRÉ-TX (%)</b>	3 (20,0%)	4 (30,8%)	0,670
<b>Sintomático (%)</b>	9 (60,0%)	8 (61,5%)	
<b>Assintomático (%)</b>	6 (40,0%)	5 (38,5%)	1,000

DRC = doença renal crônica, HAS = hipertensão arterial sistêmica, DM = diabetes melito, DM2IR = diabetes melito tipo 2 insulino requerente, LES = lúpus eritematoso sistêmico, G. Membranosa = glomerulonefrite membranosa, DAC = doença arterial coronariana, AVC = acidente vascular cerebral, DAP = doença arterial periférica, IECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina, BCcálcio = bloqueador de canal de cálcio, AAS = ácido acetilsalicílico, BRA = bloqueador do receptor de angiotensina, PTX = paratiroidectomia, TX = transplante renal, dp = desvio padrão

**Tabela 2** – Características antropométricas, laboratoriais e de exames complementares dos pacientes com indicação de cineangiocoronariografia conforme a presença de insuficiência coronariana obstrutiva

CARACTERÍSTICAS	Com ICO n = 15	Sem ICO n = 13	p-valor
IMC (média ± dp)	(25,3 ± 3,6)	(26,3 ± 5,0)	0,565
Circunferência Abdominal (média ± dp) cm	(89,6 ± 10,5)	(92,5 ± 14,1)	0,544
Glicemia (média ± dp) mg/dL	(100,3 ± 19,6)	(93,2 ± 17,8)	0,323
Colesterol HDL (média ± dp) mg/dL	(55,9 ± 19,8)	(52,3 ± 16,5)	0,606
Colesterol LDL (média ± dp) mg/dL	(83,7 ± 43,5)	(80,2 ± 34,6)	0,817
Triglicerídeos (média ± dp) mg/dL	(157,5 ± 115,3)	(180,9 ± 103,0)	0,580
Produto cálcio e fósforo (média ± dp)	(52,8 ± 17,7)	(49,8 ± 10,5)	0,607
Hematócrito (média ± dp)	(35,5 ± 6,9)	(35,4 ± 8,0)	0,968
PTH (média ± dp) pg/mL	(1060,0 ± 939,5)	(529,2 ± 429,6)	0,063
ECO índice de massa Masculino (média ± dp)	(142,38 ± 56,60)	(117,94 ± 33,10)	0,329
ECO índice de massa Feminino (média ± dp)	(156,02 ± 37,01)	(142,32 ± 78,42)	0,733
<b>ECO HVE</b>			
Sim	10 (71,4%)	6 (50,0%)	
Não	4 (28,6%)	6 (50,0%)	0,422
<b>ECG</b>			
Normal	1 (6,7%)	0 (0,0%)	
Anormal	14 (93,3%)	13 (100,0%)	1,000
<b>Radiografia tórax</b>			
Normal	1 (7,7%)	1 (7,7%)	
Anormal	12 (92,3%)	12 (92,3%)	1,000

IMC = índice de massa corporal, HDL = *high density lipoprotein*, LDL = *low density lipoprotein*, PTH = paratormônio, ECO = ecocardiograma, HVE = hipertrofia ventricular esquerda, dp = desvio padrão



**Tabela 3** – Comparação das características clínicas dos pacientes sem insuficiência coronariana obstrutiva e os pacientes não submetidos à cineangiocoronariografia

CARACTERÍSTICAS	Sem ICO n = 13	Não Realizou Cineangio n = 18	p-valor
Idade (média ± dp) anos	55,5 ± 8,6	46,4 ± 13,3	0,041
Sexo masculino (%)	7 (53,8%)	10 (55,6%)	1,000
Tipo diálise (%)			
Peritoneal	1 (7,7%)	1 (5,6%)	
meses			
Hemodiálise	9 (69,2%)	17 (94,4%)	
Conservador	3 (23,1%)	0 (0,0%)	0,064
Tempo diálise (média ± dp) meses	50,2 ± 48,0	64,3 ± 61,4	0,498
Causa DRC (%)			
HAS	8 (61,5%)	13 (72,2%)	
Rim Policístico	1 (7,7%)	2 (11,1%)	
DM2IR	3 (23,1%)	2 (11,1%)	
Indeterminada	2 (15,4%)	2 (11,1%)	
Pielonefrite	0 (0,0%)	1 (5,6%)	
LES	1 (7,7%)	1 (5,6%)	-
Antecedente (%)			
HAS	13 (100,0%)	15 (83,3%)	0,245
DM	4 (30,8%)	3 (16,7%)	0,413
Dislipidemia	5 (38,5%)	5 (27,8%)	0,701
Tabagismo (%)			
Sim	4 (30,8%)	1 (5,6%)	
Não	4 (30,8%)	10 (55,6%)	
Ex-fumante	5 (38,5%)	7 (38,9%)	0,180
DAC Prévia (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
DAC Família (%)	1 (7,7%)	3 (16,7%)	0,621
AVC (%)	2 (15,4%)	2 (11,1%)	1,000
DAP (%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	0,419
USO (%) IECA	5 (38,5%)	4 (22,2%)	0,433
BC cálcio	2 (15,4%)	2 (11,1%)	1,000
Betabloqueador	5 (38,5%)	4 (22,2%)	0,433
AAS	6 (46,2%)	6 (33,3%)	0,710



Continua Tabela 3

**Tabela 3** – Comparação das características clínicas dos pacientes sem insuficiência coronariana obstrutiva e os pacientes não submetidos à cineangiocoronariografia

<b>Vastatina</b>	4 (30,8%)	2 (11,1%)	0,208
<b>BRA</b>	1 (7,7%)	1 (5,6%)	1,000
<b>Pré-PTX (%)</b>	2 (15,4%)	4 (22,2%)	1,000
<b>Pré-TX (%)</b>	4 (30,8%)	9 (50,0%)	0,462
<b>Sintomático (%)</b>	8 (61,5%)	14 (77,8%)	
<b>Assintomático (%)</b>	5 (38,5%)	4 (22,2%)	0,433

IRC = doença renal crônica, HAS = hipertensão arterial sistêmica, DM = diabetes melito, DM2IR = diabetes melito tipo 2 insulino requerente, LES = lúpus eritematoso sistêmico, DAC = doença arterial coronariana, AVC = acidente vascular cerebral, DAP = doença arterial periférica, IECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina, BCCálcio = bloqueador do canal de cálcio, AAS = ácido acetilsalicílico, BRA = bloqueador do receptor de angiotensina, PTX= paratiroidectomia, TX = transplante renal, dp = desvio padrão

**Tabela 4** – Características antropométricas, laboratoriais e de exames complementares dos pacientes conforme a ausência de ICO e não realização de cineangiocoronariografia

CARACTERÍSTICAS	Sem ICO n = 13	Não Realizou n = 18	p-valor
IMC (média ± dp)	26,3 ± 5,0	23,6 ± 4,0	0,108
Circunferência Abdominal (média ± dp) cm	92,5 ± 14,1	82,6 ± 10,5	0,034
Glicemia (média ± dp) mg/dL	93,2 ± 17,8	85,9 ± 16,4	0,249
Colesterol HDL (média ± dp) mg/dL	52,3 ± 16,5	50,8 ± 11,3	0,760
Colesterol LDL (média ± dp) mg/dL	80,2 ± 34,6	91,7 ± 33,0	0,355
Triglicerídeos (média ± dp) mg/dL	180,9 ± 103,0	132,9 ± 57,9	0,147
Produto cálcio e fósforo (média ± dp)	49,8 ± 10,5	55,0 ± 13,5	0,268
Hematócrito (média ± dp)	35,4 ± 8,0	36,7 ± 4,6	0,594
PTH (média ± dp) pg/mL	529,2 ± 429,6	465,1 ± 656,0	0,764
ECO índice de massa Masculino (média ± dp)	117,94 ± 33,10	160,60 ± 73,51	0,174
ECO índice de massa Feminino (média ± dp)	142,32 ± 78,42	106,57 ± 29,85	0,291
<b>ECO HVE</b>			
Sim	6 (50,0%)	8 (47,1%)	
Não	6 (50,0%)	9 (52,9%)	1,000
<b>ECG</b>			
Normal	0 (0,0%)	1 (5,6%)	
Anormal	13 (100%)	17 (94,4%)	1,000
<b>Radiografia tórax</b>			
Normal	1 (7,7%)	8 (44,4%)	
Anormal	12 (92,3%)	10 (55,6%)	0,045

IMC = índice de massa corporal, HDL = *high density lipoprotein*, LDL = *low density lipoprotein*, PTH = paratormônio, ECO = ecocardiograma, HVE = hipertrofia ventricular esquerda, dp = desvio padrão



# ANEXOS



UFPE

## Anexo 1

# Aprovação no Comitê de Ética para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco

  
**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**Comitê de Ética em Pesquisa**

Of. N.º 285/2008 - CEP/CCS Recife, 08 de setembro de 2008

Registro do SISNEP FR – 212285  
CAAE – 0239.0.172.000-08  
Registro CEP/CCS/UFPE Nº 245/08

**Título: "Prevalência da Síndrome Mã-Nutrição, Inflamação e Aterosclerose nos Pacientes Pré-Transplante Renal Coronariopatas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco"**

Pesquisador Responsável: *Andréa Bezerra de Melo da Silveira Lordsleem*

Senhora Pesquisadora:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epigrafe, aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 03 de setembro de 2008.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar relatório ao final da pesquisa (28/02/2010).

Atenciosamente

  
Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto  
Coordenador do CEP/CCS / UFPE

A  
Mestranda Andréa Bezerra de Melo da Silveira Lordsleem  
Pós-Graduação em Saúde do Adulto e do Idoso – CCS/UFPE

---

Av. Prof. Moraes Rego, s/n Cid. Universitária, 50670-901, Recife - PE, Tel/fax: 81 2126 8588; cepccs@ufpe.br



UFPE

## Anexo 2

### Formulário para coleta de dados

Nome \_\_\_\_\_ Reg HC \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_  
Idade \_\_\_\_\_ Data nasc. \_\_\_\_\_ Sexo (M) (F) Raça (B) (NB)  
Tipo diálise (H) (P) Tempo diálise \_\_\_\_\_ Causa IRC \_\_\_\_\_

**Fatores de risco HAS** **Risco Framingham** \_\_\_\_\_  
DM Id \_\_\_\_\_  
Dislipidemia CT \_\_\_\_\_  
Obesidade HDL \_\_\_\_\_  
Fumo PAS \_\_\_\_\_  
DAC progressa Fumo \_\_\_\_\_  
DAC família  
AVC  
DAP  
DCarótida  
Daorta

**Medicações** IECA( ) BRA( ) BB( ) AAS( ) BCCálcio( ) Vastatina ( ) Outras \_\_\_\_\_

**Sintomas** Angina típica( ) atípica( ) Dispnéia( ) Tosse( ) Edema( )

Outros \_\_\_\_\_  
**Exame físico** Peso \_\_\_\_\_ kg, Alt. \_\_\_\_\_ cm, IMC \_\_\_\_\_, Circ Abd. \_\_\_\_\_ cm

Geral \_\_\_\_\_

AR \_\_\_\_\_ ACV \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_

	1med.	2med.	
PA MSD			ITB =
MID			PP =
MSE			
MIE			

**Rx tórax** \_\_\_\_\_

**ECG** \_\_\_\_\_

**CINE** \_\_\_\_\_

TCE \_\_\_\_\_ ADA \_\_\_\_\_ ACX \_\_\_\_\_ ACD \_\_\_\_\_ VE \_\_\_\_\_

**Laboratório**

PCR \_\_\_\_\_ Alb \_\_\_\_\_ CT \_\_\_\_\_ HDL \_\_\_\_\_ LDL \_\_\_\_\_ Tgl \_\_\_\_\_ Na \_\_\_\_\_ K \_\_\_\_\_

Gli \_\_\_\_\_ Ca \_\_\_\_\_ P \_\_\_\_\_ PTH \_\_\_\_\_ Hb \_\_\_\_\_ Ht \_\_\_\_\_

Observações :



## Anexo 3

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participar do estudo

Título: Síndrome má-nutrição, inflamação e aterosclerose em pacientes pré-transplante renal coronariopatas no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco

Orientador: Prof.Dr. Edgar Guimarães Victor

Investigadora: Andréa Bezerra de Melo da Silveira Lordsleem

Unidade: Ambulatório de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Avenida Prof. Moraes Rego s/n Cidade Universitária-Recife Pernambuco. Fone: (81) 21263714

Eu Andréa Bezerra de Melo da Silveira Lordsleem, médica cardiologista, venho solicitar sua colaboração voluntária no projeto de pesquisa que tem o objetivo de estabelecer a existência de problemas de coração através do cateterismo cardíaco e sua relação com alterações nos exames de sangue que foram solicitados no Ambulatório da Nefrologia. O cateterismo cardíaco é feito por uma punção na virilha ou no braço por onde será introduzido um cateter para mostrar as artérias do coração. Em geral não é necessário internação e o paciente recebe alta para casa no mesmo dia com orientações do setor de Hemodinâmica, onde será realizado o exame. Em alguns casos no local do exame fica um pequeno hematoma (mancha de sangue) que desaparecerá em poucos dias. Sua participação é voluntária e a qualquer momento você tem a liberdade de comunicar que não tem mais interesse de participar do estudo, sem qualquer prejuízo para o seu acompanhamento na instituição. Declaro que dados do seu prontuário poderão ser utilizados e que sua identidade será preservada. Em caso de qualquer dúvida sobre o estudo poderá ser usado o número de telefone da investigadora (81) 92346311.

Por meio do que aqui está escrito declaro que fui informado em detalhes sobre o estudo e resolvi participar do mesmo. Concordo ainda em seguir as instruções das pessoas que estão conduzindo e monitorizando o estudo.

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Nome do Paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Testemunha: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Testemunha: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Investigadora: Andréa Bezerra de Melo da Silveira Lordsleem



## Anexo 4

## ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA

### NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

1. Os *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* (Arq Bras Cardiol) são uma publicação mensal da Sociedade Brasileira de Cardiologia, indexada no Cumulated Index Medicus (NLM – Bethesda) – MEDLINE; EMBASE; LILACS, ISI, SCIELO – e classificada como Qualis C internacional (Medicina, CAPES).
2. Ao submeter o manuscrito, os autores assumem a responsabilidade de o trabalho não ter sido previamente publicados e nem estar sendo analisado por outra revista. Todas as contribuições científicas são revisadas pelo Editor-Chefe, pelo Supervisor-Editorial e pelos Membros do Conselho Editorial. Só são encaminhados aos revisores os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas especificadas. Os trabalhos também são submetidos à revisão estatística, sempre que necessário. A aceitação será feita na originalidade, significância e contribuição científica para o conhecimento da área.
3. Seções
  - 3.1. Artigo Original: Os ABC aceitam todos os tipos de pesquisa original na área cardiovascular, incluindo pesquisas em seres humanos e pesquisa experimental.
  - 3.2. Editorial: todos os editoriais dos ABC são feitos através de convite. Não serão aceitos editoriais enviados espontaneamente.
  - 3.3. Revisões: os editores formulam convites para a maioria das revisões. No entanto, trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão bem-vindos. Não serão aceitos nessa seção, trabalhos cujo autor principal não tenha vasto currículo acadêmico ou de publicações, verificado através do sistema Lattes (CNPQ), Pubmed ou SCIELO. Eventualmente, revisões submetidas espontaneamente poderão ser re-classificadas como “Atualização Clínica” e publicadas nas páginas eletrônicas, na internet (ver adiante).
  - 3.4. Correlação Anátomo-Clínica: apresentação de um caso clínico e discussão de aspectos de interesse relacionados aos conteúdos clínico, laboratorial e anátomo-patológico.
  - 3.5. Correlação Clínico-Radiográfica: apresentação de um caso de cardiopatia congênita, salientando a importância dos elementos radiográficos e/ou clínicos para a consequente correlação com os outros exames, que comprovam o diagnóstico. Última-se daí a conduta adotada.
  - 3.6. Páginas Eletrônicas: Esse formato envolve a publicação de artigos na página da revista na internet, devidamente diagramados no padrão da revista, com as mesmas indexações e valor acadêmico. Todos os artigos fazem parte do sumário da revista impressa, porém só poderão ser acessados via internet, onde poderão ser impressos.
  - 3.7. Atualização Clínica: Essa seção busca focar temas de interesse clínico, porém com potencial de impacto mais restrito. Trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão aceitos para revisão.





3.8. Relato de Caso: casos que incluam descrições originais de observações clínicas, ou que representem originalidade de um diagnóstico ou tratamento, ou que ilustrem situações pouco frequentes na prática clínica e que mereçam uma maior compreensão e atenção por parte dos cardiologistas serão aceitos para avaliação.

3.9. Comunicação Breve: experiências originais, cuja relevância para o conhecimento do tema justifique a apresentação de dados iniciais de pequenas séries, ou dados parciais de ensaios clínicos, serão aceitos para avaliação.

3.10. Imagem Cardiovascular: imagens clínicas ou de pesquisa básica, ou de exames complementares que ilustrem aspectos interessantes de métodos de imagem, que esclareçam mecanismos de doenças cardiovasculares, que ressaltem pontos relevantes da fisiopatologia, diagnóstico ou tratamento serão consideradas para publicação.

3.11. Carta ao Editor: correspondências de conteúdo científico relacionadas a artigos publicados na revista nos dois meses anteriores serão avaliadas para publicação. Os autores do artigo original citado serão convidados a responder.

4. Processo de submissão: os manuscritos deverão ser enviados via internet, seguindo as instruções disponíveis no endereço: <http://www.arquivosonline.com.br> do portal da SBC.

5. Todos os manuscritos são avaliados para publicação no menor prazo possível, porém, trabalhos que mereçam avaliação especial para publicação acelerada (“fast-track”), devem ser indicados na carta ao editor.

6. Os textos devem ser editados em word e as figuras, fotos, tabelas e ilustrações devem vir após o texto, ou em arquivos separados. Figuras devem ter extensão JPEG e resolução mínima de 300 DPI.

7. Todos os artigos devem vir acompanhados por uma carta de submissão ao editor, indicando a seção em que o artigo deva ser incluído (vide lista acima), declaração do autor de que todos os co-autores estão de acordo com o conteúdo expresso no trabalho, explicitando ou não conflitos de interesse\* e a inexistência de problemas éticos relacionados.

8. Conflito de interesses: Quando existe alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que pode derivar algum conflito de interesse, essa possibilidade deve ser comunicada e será informada no final do artigo.

9. Ética

9.1. Os autores devem informar, no texto, se a pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa de sua instituição em consoante à Declaração de Helsinki.

9.2. Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, as normas estabelecidas no “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D. C. 1996) e os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) devem ser respeitados.



10. Citações bibliográficas: Os ABC adotam as Normas de Vancouver – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).
11. Idioma: os artigos devem ser redigidos em português (com a ortografia vigente) e/ou inglês.
- 11.1. Para os trabalhos que não possuem versão em inglês ou que essa seja julgada inadequada pelo Conselho Editorial, a revista providenciará a tradução sem ônus para o(s) autor(es).
- 11.2 Caso já tenha a versão em inglês, a mesma deve ser enviada para agilizar a publicação.
- 11.3 As versões inglês e português serão disponibilizadas na íntegra no endereço eletrônico da SBC (<http://www.arquivosonline.com.br>) e da SciELO ([www.scielo.br](http://www.scielo.br)) permanecendo à disposição da comunidade internacional.
12. Avaliação pelos Pares (peer review): Todos os trabalhos enviados aos ABC serão submetidos à avaliação inicial dos Editores, que decidirão, ou não, pelo envio para revisão por pares (peer review), todos eles pesquisadores com publicação regular em revistas indexadas e cardiologistas com alta qualificação (Corpo de Revisores dos ABC <http://www.arquivosonline.com.br/conselhoderevisores/>).
- 12.1. Os autores podem indicar até cinco membros do Conselho de Revisores que gostariam que analisassem o artigo, assim como podem indicar até cinco revisores que não gostariam que participassem do processo.
- 12.2. Os revisores farão comentários gerais sobre o trabalho e decidirão se ele deve ser publicado, corrigido segundo as recomendações ou rejeitado.
- 12.3. Os Editores, de posse dos comentários dos revisores, tomarão a decisão final. Em caso de discrepâncias entre os revisores, poderá ser solicitada uma nova opinião para melhor julgamento.
- 12.4. Quando forem sugeridas modificações, essas serão encaminhadas ao autor principal para resposta e, em seguida, aos revisores para que verifiquem se as exigências foram satisfeitas.
- 12.5. Em casos excepcionais, quando o assunto do manuscrito assim o exigir, o Editor poderá solicitar a colaboração de um profissional que não conste do Corpo de Revisores.
- 12.6. Os autores têm o prazo de quinze dias para proceder às modificações solicitadas pelos revisores e submeter novamente o artigo. A não-observância desse prazo implicará na retirada do artigo do processo de revisão.
- 12.7. A decisão sobre a recusa sem encaminhamento para os revisores ocorrerá em até cinco dias; sendo aceito para revisão, o parecer inicial dos revisores deverá ser produzido, sempre que possível, no prazo de cinco semanas, e o parecer final em até oito semanas, a contar da data de seu recebimento.
- 12.8. As decisões serão comunicadas por correio eletrônico.
- 12.9. Os Editores não discutirão as decisões por telefone, nem pessoalmente. Todas as réplicas deverão ser submetidas por escrito para a revista.
- 12.10. Direitos Autorais: Os autores dos artigos aprovados deverão encaminhar para os ABC previamente à publicação, a declaração de transferência de direitos autorais, assinada por todos os co-autores (imprimir e preencher a carta no link: [http://publicacoes.cardiol.br/pub\\_abc/autor/pdf/Transferencia\\_de\\_Direitos\\_Autorais.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/Transferencia_de_Direitos_Autorais.pdf))



12.11. Limites de texto: A contagem eletrônica de palavras deve incluir a página inicial, resumo, texto, referências e legenda de figuras. **IMPORTANTE: OS ARTIGOS SERÃO DEVOLVIDOS AUTOMATICAMENTE SEM ENVIO PARA REVISÃO CASO NÃO ESTEJAM DENTRO DOS PADRÕES DA REVISTA.**

Artigo Original	Editorial	Artigo de Revisão/ Atualização Clínica	Relato de caso	Comunicação Breve/ Ponto de Vista	Carta ao Editor	Imagem Cardiovascular	Corelação Clínico-cirúrgica	Correlação Anátomo-Clinica
N máx. de autores	10	2	4	6	8	3	2	4
Título (caracteres incluindo espaços)	100	80	100	80	80	80	80	80
Resumo n máximo de palavras	250	----	250	100	----	----	----	----
Resumo n máximo de palavras (incluindo referências)	5000	1000	6500	1500	1500	400	100	800
N máx. de referências	40	10	80	10	10	5	----	10
N máx de tabelas +figuras	8	2	8	2	2	--	1	1

13 Os artigos deverão seguir a seguinte ordem:

13.1. Página de título

13.2. Texto

13.3. Agradecimentos

13.4. Legendas de figuras

13.5. Tabelas

13.6. Figuras

13.7. Referências

13.8. Primeira Página:

- Deve conter o título completo do trabalho de maneira concisa e descritiva, em português e inglês, assim como um título resumido (inferior a 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo;

- Devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para os Key-words (descriptors). Os descritores devem ser consultados nos sites: <http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês ou [www.nlm.nih.gov/mesh](http://www.nlm.nih.gov/mesh), para termos somente em inglês;

13.9. Segunda Página:



- Resumo: O resumo deve ser estruturado em cinco seções, evitando abreviações e observando o número máximo de palavras. Nos Relatos de Casos, o resumo deve ser não estruturado (informativo). Não cite referências no resumo;
- Fundamento (racional para o estudo);
- Objetivos;
- Métodos (breve descrição da metodologia empregada);
- Resultados (apenas os principais e mais significativos);
- Conclusões (frase(s) sucinta(s) com a interpretação dos dados).

13.10. Texto: Deve ser dividido em introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões.

13.10.1. Introdução:

- Não ultrapassar mais que 350 palavras.
- Faça uma descrição dos fundamentos e do racional do estudo, justificando com base na literatura.

13.10.2. Métodos: Descreva detalhadamente como foram selecionados os sujeitos da pesquisa observacional ou experimental (pacientes ou animais de experimentação, incluindo o grupo controle, quando houver), incluindo idade e sexo.

- A definição de raças só deve ser utilizada quando for possível de ser feita com clareza e quando for relevante para o tema explorado.
- Identifique os equipamentos e reagentes utilizados (incluindo nome do fabricante, modelo e país de fabricação) e dê detalhes dos procedimentos e técnicas utilizadas de modo a permitir que outros investigadores possam reproduzir os seus dados.
- Justifique o emprego dos seus métodos e avalie possíveis limitações.
- Descreva todas as drogas e fármacos utilizados, doses e vias de administração.
- Descreva o protocolo utilizado (intervenções, desfechos, métodos de alocação, mascaramento e análise estatística).
- Em caso de estudos em seres humanos indique se o trabalho foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa e se os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

- Ao final da sessão de métodos, indicar as fontes de financiamento do estudo.

13.10.3. Resultados: sempre que possível, subdivididos em itens para maior clareza de exposição e apoiados em número não excessivo de gráficos, tabelas, quadros e figuras. Orienta-se evitar superposição dos dados como texto e tabela.

13.10.4. Discussão: relacionada diretamente ao tema a luz da literatura, salientando os aspectos novos e importantes do estudo, suas implicações e limitações. O último período deve expressar conclusões ou, se pertinentes, recomendações e implicações clínicas.

13.10.5. Conclusões:

14. Agradecimentos: devem vir após o texto. Nesta seção é possível agradecer a todas as fontes de apoio ao projeto de pesquisa, assim como contribuições individuais.

14.1. Cada pessoa citada na seção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome, uma vez que pode implicar em endosso dos dados e conclusões.

14.2. Não é necessário consentimento por escrito de membros da equipe de trabalho, ou colaboradores externos, desde que o papel de cada um esteja descrito nos agradecimentos.

15. Referências: Os ABC seguem as Normas de Vancouver.



- 15.1. As referências devem ser citadas numericamente, por ordem de aparecimento no texto, formatadas sobrescritas.
- 15.2. Se forem citadas mais de duas referências em seqüência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, sendo separadas por um traço (Exemplo: 5-8).
- 15.3. Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Exemplo: 12, 19, 23). As abreviações devem ser definidas na primeira aparição no texto.
- 15.5. As referências não podem ter o parágrafo justificado e sim alinhado à esquerda.
- 15.6. Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado.
- 15.7. Citar os autores da obra se forem seis ou menos ou apenas os seis primeiros seguidos de et al, se forem mais de seis.
- 15.8. As abreviações das revistas devem estar em conformidade com o Index Medicus/Medline – na publicação List of Journals Indexed in Index Medicus ou através do site <http://www.nlm.nih.gov/pubs/libprog.html> at <http://locatorplus.gov>.
- 15.9. Só serão aceitas citações de revistas indexadas, ou, em caso de livros, que possuam registro ISBN (International Standard Book Number).
- 15.10. Resumos apresentados em congressos (abstracts) só serão aceitos até dois anos após a apresentação e devem conter na referência o termo “resumo de congresso” ou “abstract”.
16. Política de valorização: Os editores estimulam a citação de artigos publicados nos ABC.
17. Tabelas: devem ser apresentadas quando necessárias para a efetiva compreensão do trabalho, não contendo informações redundantes já citadas no texto e numeradas por ordem de aparecimento. Indicar os marcadores de rodapé na seguinte ordem: \*, †, ‡, §, //, ¶, #, \*\*, ††, etc. O Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC está no endereço:  
<http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/normas/pdf/Manual-de-Formatacao-ABC.pdf>.
18. Figuras: para a submissão, as figuras devem ter boa resolução para serem avaliadas pelos revisores. As legendas das figuras devem ser formatadas em espaço duplo, estar em páginas numeradas e separadas, ordenadas após as Referências. As abreviações usadas nas ilustrações devem ser explicitadas nas legendas. O Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC está no endereço:  
<http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/normas/pdf/Manual-de-Formatacao-ABC.pdf>



## Anexo 5 Nephrology Dialysis Transplantation

### INSTRUCTINONS TO AUTHORS

Note to authors:

**ALL ARTICLES MUST BE SUBMITTED ONLINE.** Once you have prepared your manuscript according to the Instructions below, Please pay particular attention to the sections on Conflict of Interest Declaration and Figure Preparation.

Please visit <http://mc.manuscriptcentral.com/ndtjournals>, the online submission website for the Journal. Instructions on submitting your manuscript online can be [viewed here](#).

#### 1. AIMS AND SCOPE

*NDT* and *NDT Plus* are the official publications of the **European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association**. The journals publish articles relating to clinical or laboratory investigations of relevance to nephrology, dialysis or transplantation. Papers relating to basic immunology, anatomy and physiology are welcomed if these relate to the kidney.

NDT will publish Editorials, Reviews, and Original Research. Rapid communications, technical reports and letters to the Editor are also considered. Only a small number of case reports providing novel insights into the pathophysiology of a disease or describing clinical observations for the first time will be accepted for publication in NDT.

NDT Plus is a brand new bi-monthly journal which will enhance, complement, and add value to the leading nephrology journal NDT. NDT Plus aims to be an essential educational and training resource. It will publish practical, and clinically-orientated content and will provide a valuable teaching tool to help inform, guide and improve practice and training for nephrologists. NDT Plus will publish the following types of article:

- Clinical Case Reports
- Teaching Points
- Nephroquiz
- Images in Nephrology
- Letters (not related to publications in NDT)
- Supplements

Both journals will only consider papers in English

**NDT and NDT Plus now require online submission. Please visit <http://mc.manuscriptcentral.com/ndtjournals>. You will also find more complete submission instructions at this site.**



**Letters** to the Editor do not necessarily express the views of the Editor, and may or may not be peer-reviewed. Only letters commenting on papers previously published in the journal will be considered for publication in *NDT* after editorial review.

All material is assumed to be submitted **exclusively** unless otherwise stated, and must not have been published previously except in abstract form. Papers related to the topic of the submitted manuscript which are in preparation or submitted to other journals must be included with the manuscript destined for *NDT* and *NDT Plus*.

## 2. AUTHORS: ROLES AND RESPONSIBILITIES

Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content. This participation must include:

1. Conception or design, or analysis and interpretation of data, or both.
2. Drafting the article or revising it.
3. Providing intellectual content of critical importance to the work described.
4. Final approval of the version to be published. (See *Br Med J* 1985; 291: 722-723.)

Manuscripts should bear the full name and address, with telephone, fax, and email of the author to whom the proofs and correspondence should be sent (corresponding author). For all authors, first name and surname should be written in full.

In a covering letter, the individual contribution of each co-author must be detailed. This letter must contain the statement: 'the results presented in this paper have not been published previously in whole or part, except in abstract form'. Should your manuscript be accepted for publication, you will be required to give signed consent for publication (see copyright section).

On acceptance, the corresponding author will be advised of the approximate date of receipt of proofs. Proofs must be returned by the author within 48 hours of receipt.

To accelerate publication, only one set of PDF proofs is sent to the corresponding author by email. This shows the layout of the paper as it will appear in the Journal. It is, therefore, essential that manuscripts are submitted in their final form, ready for the printer. Proof-reading must be limited to the correction of typographical errors. Any other changes involve time-consuming and expensive work and may not be permitted at this stage. If additions are necessary, these may be made at the end of the paper in a Note in Proof. Major changes may be subject to editorial approval.

Authors are referred to the statement on uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals prepared by an international committee of medical journal editors. (*Br Med J* 1982; 284: 1766-1770, *Ann Intern Med* 1982; 96: 766-771.)



## Protection of Human Subjects and Animals in Research

When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000 (5). If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, the authors must explain the rationale for their approach and demonstrate that the institutional review body explicitly approved the doubtful aspects of the study. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed.

### 3. TABLES

All tables must be numbered consecutively and each must have a brief heading describing its contents. Any footnotes to tables should be indicated by superscript characters. Tables must be referred to in the main text in running order. All tables must be simple and not duplicate information given in the text.

### 4. FIGURE PREPARATION

Please be aware that the requirements for online submission and for reproduction in the journal are different: (i) for online submission and peer review, please upload your figures either embedded in the word processing file or separately as low-resolution images (.jpg, .tif, .gif or .eps); (ii) for reproduction in the journal, you will be required after acceptance to supply high-resolution .tif files (1200 d.p.i. for line drawings and 300 d.p.i. for colour and half-tone artwork) or high-quality printouts on glossy paper. We advise that you create your high-resolution images first as these can be easily converted into low-resolution images for online submission.

We would encourage authors to generate line figures in colour using the following colour palette:

Blue (CMYK definition - 96/60/2/1 / RGB definition – 0/101/172)  
Orange (CMYK definition - 0/71/88/0 / RGB definition – 243/110/53)  
Pink (CMYK definition - 0/100/50/0 / RGB definition – 237/20/90)  
Yellow (CMYK definition - 1/29/94/0 / RGB definition – 249/185/40)  
Green (CMYK definition - 77/10/96/2 / RGB definition – 59/162/75)  
Magenta (CMYK definition - 65/98/28/25 / RGB definition – 97/33/94)

In order to have consistency throughout the journal, the publishers reserve the right to re-draw figures, where necessary, with the appropriate colours from the palette. Authors will have an opportunity to correct inappropriate changes at the proof correction stage.





For useful information on preparing your figures for publication, go to <http://cpc.cadmus.com/da/index.jsp>. Figures will not be relettered by the publisher. The journal reserves the right to reduce the size of illustrative material. Any photomicrographs, electron micrographs or radiographs must be of high quality. Wherever possible, photographs should fit within the print area of 169 x 235 mm (full page) or within the column width of 82 mm. Photomicrographs should provide details of staining technique and a scale bar. Patients shown in photographs should have their identity concealed or should have given their written consent to publication. Normally no more than six illustrations will be accepted for publication in the print issue without charge.

## 5. ABBREVIATIONS

Authors should not use abbreviations in headings and figure legends should be comprehensive without extensive repetition of the Subjects and Methods section. Authors are advised to refrain from excessive use of uncommon abbreviations, particularly to describe groups of patients or experimental animals.

## 6. TRADE NAMES

Non-proprietary (generic) names of products should be used. If a brand name for a drug is used, the British or International non-proprietary (approved) name should be given. The source of any new or experimental preparation should also be given.

## 7. REFERENCES

The references should be numbered in the order in which they appear in the text. References to published abstracts should be mentioned in the text but not in the reference list.

At the end of the article the full list of references should give the name and initials of all authors unless there are more than six, when only the first three should be given followed by et al. The authors' names should be followed by the title of the article, the title of the Journal abbreviated according to the style of Index Medicus, the year of publication, the volume number and the first and last page numbers. References to books should give the title of the book, which should be followed by the place of publication, the publisher, the year and the relevant pages.

### EXAMPLES

1. Madaio MP. Renal biopsy. *Kidney Int* 1990; 38: 529-543

#### Books:

2. Roberts NK. The cardiac conducting system and the His bundle electrogram. Appleton-Century-Crofts, New York, NY: 1981; 49-56



Chapters:

3. Rycroft RJG, Calnan CD. Facial rashes among visual display unit (VDU) operators. In: Pearce BG, ed. Health hazards of VDUs. Wiley, London, UK: 1984; 13-15

Note: In the online version of NDT, there are automatic links from the reference section of each article to Medline. This is a useful feature for readers, but is only possible if the references are accurate. It is the responsibility of the author to ensure the accuracy of the references in the submitted article. Downloading references direct from Medline is highly recommended.

## 8. SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supporting material that is not essential for inclusion in the full text of the manuscript, but would nevertheless benefit the reader, can be made available by the publisher as online-only content, linked to the online manuscript. There is no charge for the publication of online-only supplementary data/tables/figures. Such material should not be essential to understanding the conclusions of the paper, but should contain data that is additional or complementary and directly relevant to the article content. Such information might include more detailed methods, extended data sets/data analysis, or additional figures (including colour).

All text and figures must be provided in suitable electronic formats (instructions for the preparation of Supplementary material can be [viewed here](#)). All material to be considered as Supplementary material must be submitted at the same time as the main manuscript for peer review. It cannot be altered or replaced after the paper has been accepted for publication. Please indicate clearly the material intended as Supplementary material upon submission. Also ensure that the Supplementary material is referred to in the main manuscript where necessary.

## 9. COLOUR ILLUSTRATIONS

Colour illustrations are accepted, but the authors will be required to contribute to the cost of the reproduction. Colour figures will incur a printing charge of £350/\$665/508 euros each (this does not apply to invited contributions).

Illustrations for which colour is not essential can be reproduced as black and white images in the printed journal and, additionally, in colour as online Supplementary material. This option is not subject to colour charges. Authors should indicate clearly that they would like to take up this option in the covering letter and on the figures. The availability of additional colour images as Supplementary material should be mentioned where relevant in the main text of the manuscript. Instructions on how to submit colour figures as Supplementary material can be [viewed](#) online. Orders from the UK will be subject to a 17.5% VAT charge. For orders from elsewhere in the EU you or your institution should account for VAT by way of a reverse charge. Please provide us with your or your institution's VAT number.



## 10. COPYRIGHT

If any tables, illustrations or photomicrographs have been published elsewhere, written consent for re-publication (in print and online) must be obtained by the author from the copyright holder and the author(s) of the original article, such permission being detailed in the cover letter.

It is a condition of publication in the Journal that authors grant an exclusive licence to the Journal, published by Oxford University Press on behalf of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. This ensures that requests from third parties to reproduce articles are handled efficiently and consistently and will also allow the article to be as widely disseminated as possible. In assigning the licence, authors may use their own material in other publications provided that the Journal is acknowledged as the original place of publication and Oxford University Press is notified in writing and in advance.

For all accepted articles, please ensure that a completed [copyright licence form](#) is sent directly to the production office at Oxford University Press.

For NDT PLUS papers, please download the licence to publish form which can be found [here](#)

## 11. TRANSPARENCY DECLARATION

All authors must make a formal declaration at the time of submission indicating any potential conflict of interest. This is a condition of publication and failure to do so will delay the review process. Such declarations might include, but are not limited to, shareholding in or receipt of a grant, travel award or consultancy fee from a company whose product features in the submitted manuscript or a company that manufactures a competing product.

**You will be required to provide this information during the online submission process.**

**In addition**, in the interests of openness, ALL papers submitted to NDT and NDT Plus MUST include a 'Transparency declarations' section (which should appear at the end of the paper, before the 'References' section) within the article. We suggest authors concentrate on transparency declarations (i.e. conflicts of interest) of a financial nature, although relevant non-financial disclosures can also be made.

Authors should either include appropriate declarations or state 'None to declare'. Importantly, the declarations should be kept as concise as possible, should avoid giving financial details (e.g. sums received, numbers of shares owned etc.), and should be restricted to declarations that are specific to the paper in question. Authors will of course need to consider whether or not the transparency declarations need to be amended when revisions are submitted.



Please click [here](#) to consult the COPE guidelines on conflict of interest. The editors' declarations of interest statements can also be viewed online.

## 12. PREPARATION OF THE DIFFERENT MANUSCRIPTS TO BE PUBLISHED IN NDT

### Original articles

Word count: maximum 3500 words, including abstract but excluding references, tables and figures.

Keywords: maximum 6

References: maximum 60

The order of original articles should be as follows:

1. Title page including the title (please bear in mind that we prefer a title to be concise yet eye-catching) and details of all authors, including first or given name, and affiliation;
2. On a separate page an abstract of ~250 words. It should consist of four paragraphs labelled, 'Background', 'Methods', 'Results' and 'Conclusions'. They should briefly describe, respectively, the problems being addressed in this study, how the study was performed, the salient results and what the authors conclude from the results.
3. Keywords: not more than 6, in alphabetical order, characterizing the scope of the paper, the principal materials, and main subject of work.
4. Provide a short summary of max 3-4 sentences pointing out the main message of the paper.
5. On a new page: Introduction, Subjects and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements, References, Tables, Legends to figures and Figures. All pages should be numbered consecutively commencing with the title page. Headings (Introduction; Subjects and Methods, etc) should be placed on separate lines. **It is important that authors number their pages prior to submission as reviewers will refer to particular pages when providing their comments on the manuscript.**

Any statistical method must be detailed in the Subjects and Methods section, and any not in common use should be described fully or supported by references.

### Uninvited and invited editorial comments

Word count: maximum 1500 – no abstract; Authors may include 1 figure or table

Keywords 3-4

References: max 30

These editorials are usually solicited by the editors but may also be submitted without invitation on topics published in NDT or other journals; they should be topical and highly focused.



## Editorial reviews

Word count: maximum 4000- no abstract; authors may include 3-4 figures or tables  
Keywords: 3-4 and subheadings are required  
References: max 80

These reviews are usually solicited by the editors and are comprehensive analyses of specific topics in nephrology. Potential authors may suggest topics for editorial reviews for consideration by the Editors.

## Translational nephrology

These articles are usually solicited by the editors and are intended to highlight a recent basic science article, discussing the potential clinical relevance of the research developments.

Word count: maximum 1000 words, max 1-2 figures or tables  
Keywords: 3-4 and subheadings are required  
References: max 20

1. Title page giving details of all authors, including first or given name, and affiliation. Please bear in mind that we prefer a title to be concise yet eye-catching)
2. **Full reference** of the „basic science article“ that this editorial is based on
3. A 100-200 word **summary** of the key findings in the article to be discussed
4. A brief (400-600 word) **review** of the field and in particular the question of what the key novel information is in the highlighted article. Of course the article should be discussed from a somewhat broader perspective, and contain a brief discussion on related topics
5. A 200-300 word **discussion** of “what is in it for the practising nephrologist?” or ”how could / will this affect my clinical work?“. In writing your comment, please bear in mind that it should be targeted at the practising clinician. The editorial should give the practising nephrologist an idea of what is in it for them, and how this particular article or development might affect future clinical practise.
6. A one sentence summarizing the “**Take-home-message.**”

## Exceptional Case

Word count: maximum 1000 words,  
max 1-2 figures or tables  
Keywords: maximum 4  
References: max 10

The order of case reports should be as follows:

1. Title page giving details of all authors, including first or given name, and affiliation
2. On a separate page an abstract of 100 words summarising the case and its importance



3. Keywords not more than 4, in alphabetical order, characterizing the case.
4. On a new page: Background, Case Report(s), Discussion, Acknowledgements, References, Tables, Legends to figures and Figures. All pages should be numbered consecutively commencing with the title page. Headings (Introduction; Case report(s), etc) should be placed on separate lines. **It is important that authors number their pages prior to submission as reviewers will refer to particular pages when providing their comments on the manuscript.**

Exceptional cases should provide unique insight into the pathophysiology of disease or describe novel clinical observations. Descriptions of rare diseases will only be considered if they provide new information about the condition. All other case reports should be submitted to *NDT Plus*.

### **Letters to the editor**

Word count: maximum 450 words

References: maximum 5, including the reference to the original source

Letters to the editor will only be considered for publication in NDT when they relate to papers recently published in NDT. They will be sent to the authors of the original source for reply.

### **Short Communications**

Word count: maximum 1000 words, including abstract but excluding references, tables and figures.

Keywords: maximum 6

References: maximum 35

Organisation of these papers is the same as for Original Articles.

## **13. PREPARATION OF PUBLICATIONS TO BE PUBLISHED IN NDT PLUS**

### **Teaching Points**

Word count: maximum 2300 (excluding reference list) – no abstract. Figures, graphs and algorithms should be limited to 6.

Keywords: 3-4

References: maximum 15 and avoid textbook chapters

The NDT Teaching Point Section is aimed at a wide spectrum of readers, from trainees to the most experienced nephrologists. They will be mostly based on a case, or cases, that posed an unusual diagnostic problem owing to their rarity, or to an uncommon, misleading presentation. The goal of this section is to provide practical information on



the diagnostic and/or therapeutic approach that will be appropriate, should a similar case come to the reader's attention.

The manuscript should comprise a short introduction, no more than 3 case histories, a discussion focussed on the relevant literature and emphasizing the diagnostic/therapeutic problem that confronted the Authors, a brief conclusion and no fewer than 3 and no more than 4 numbered, concise teaching points.

## Case Reports

Word count: maximum 1000 words,  
max 1-2 figures or tables  
Keywords: maximum 4  
References: max 10

The order of case reports should be as follows:

1. Title page giving details of all authors, including first or given name, and affiliation
2. On a separate page an abstract of 100 words summarising the case and its importance
3. Keywords not more than 4, in alphabetical order, characterizing the case.
4. On a new page: Background, Case Report(s), Discussion, Acknowledgements, References, Tables, Legends to figures and Figures. All pages should be numbered consecutively commencing with the title page. Headings (Introduction; Case report(s), etc) should be placed on separate lines. **It is important that authors number their pages prior to submission as reviewers will refer to particular pages when providing their comments on the manuscript.**

## Clinical reviews

Word count: maximum 4000- an abstract of 100 words. Authors may include 3-4 figures or tables  
Keywords: 3-4 and subheadings are required  
References: max 80

These reviews are usually solicited by the editors and are comprehensive clinical and practice-oriented reviews of specific topics in nephrology. Potential authors may suggest topics for clinical reviews for consideration by the editors.

## Images in Nephrology

Word count: 300 words – no abstract  
Keywords: 3-4  
References: 3-4



Images in Nephrology aims to publish 1 or 2 high resolution pictures of great clinical interest accompanying a minimal amount of text and references.

## **Nephroquiz**

Word count: maximum 500 – no abstract

Keywords:3-4

References: maximum 5

The nephroquiz section should be composed as follows:

1. A clear question should be followed by a concise answer.
2. Only one question should be formulated
3. The Nephroquiz should not be written in textbook style
4. Illustrative figures always help and facilitate visual embedding for the reader

## **Letters to the editor not related to papers previously published in NDT:**

Letters to the editor will only be considered for publication in NDT Plus when they do not relate to papers published in NDT.

## **14. OPEN ACCESS OPTION FOR AUTHORS**

NDT authors have the option, at an additional charge, to make their paper freely available online immediately upon publication, under the [Oxford Open initiative](#). After your manuscript is accepted, as part of the [mandatory licence form](#) required of all corresponding authors, you will be asked to indicate whether or not you wish to pay to have your paper made freely available immediately. If you do not select the Open Access option, your paper will be published with standard subscription-based access and you will not be charged.

For those selecting the Open Access option, the charges for NDT vary depending on the institution at which the Corresponding author is based.





**Optional Oxford Open charges:**

**New Charges for ALL papers accepted on or after 1 December 2009**

For an author based at an institution with a full price online subscription:

Regular charge - £1275 / \$2250 / €1900

List B developing country charge\*\* - £638 / \$1125 / €950

List A developing country charge\*\* - £0 / \$0 / €0

For an author based at an institution that does not have a full price online subscription:

Regular charge - £1700 / \$3000 / €2550

List B developing country charge\*\* - £850 / \$1500 / €1275

List A developing country charge\*\* - £0 / \$0 / €0

\*Visit <http://www.oxfordjournals.org/jnls/devel/> for list of qualifying countries.

The above Open Access charges are in addition to any page charges and colour charges that might apply.

Orders from UK will be subject to a 15.0% VAT charge. For orders from the rest of the EU, we will assume that the service is provided for business purposes, please provide a VAT number for yourself or your institution and ensure you account for your own local VAT correctly.

If you choose the Open Access option you will also be asked to complete an Open Access charge form online. You will be automatically directed to the appropriate version of the form depending on whether you are based at an institution with an online subscription to *NDT*. Therefore, please make sure that you are using an institutional computer when accessing the form. To check whether you are based at a subscribing institution please use the Subscriber Test link for *NDT*.



## 15. PAGE CHARGES

Authors will be charged £70/\$140/€100 for every excess page. Excess page charges will be charged for articles that exceed: 5 pages for an Original Article, 3 pages for a Case Report, Technical Report or Brief Report, and 1 page for a Letter.

Case Reports must be 3 pages or less, and the standard length of a Letter to the Editor is 450 words. A printed page is ~850 words, but pro rata reductions in the length of the text must be made for tables, figures and illustrations.

In the proof email there is a reminder of the excess page charges levied on manuscripts that are over length. It is the authors' responsibility to check their proof page extent and act accordingly if they do not wish to be charged for excess pages. Orders from the UK will be subject to a 17.5% VAT charge. For orders from elsewhere in the EU you or your institution should account for VAT by way of a reverse charge. Please provide us with your or your institution's VAT number.

## 16. OFFPRINTS

The authors will receive electronic access to their paper free of charge. Additional printed offprints may be obtained in multiples of 100. Rates are indicated on the order form, which must be returned with the proofs.

## 17. AUTHOR SELF-ARCHIVING/PUBLIC ACCESS POLICY

For information about this journal's policy, please visit our [Author Self-Archiving policy page](#).



## 18. EDITORIAL ENQUIRIES:

N Lameire  
NDT Editorial Office  
4K4  
University Hospital Ghent  
De Pintelaan 185  
9000 GENT

Tel: 0032 (0)9 332 4402

Fax: 0032 (0)9 332 4403

For all general enquiries concerning submissions to NDT, please contact [ndt@ugent.be](mailto:ndt@ugent.be)

## 19. PRODUCTION ENQUIRIES

Production Editor, Nephrology Dialysis Transplantation  
Journals Production  
Oxford University Press  
Great Clarendon Street  
Oxford OX2 6DP, UK  
Tel: <SKYPETMPTAG2/>  
Fax: +44 1865 353798  
Email: [Oxford Journals NDT](mailto:Oxford Journals NDT)