



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Glaucio Mauren da Silva Gerônimo

**Risco cardiovascular e sua associação com biomarcadores inflamatórios
na doença renal crônica dialítica**

Maceió
2023

GLAUCIO MAUREN DA SILVA GERÔNIMO

**Risco cardiovascular e sua associação com biomarcadores inflamatórios
na doença renal crônica dialítica**

Exame de Defesa (Mestrado) apresentado ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Alagoas-UFAL, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Epidemiologia, fisiopatologia e terapêutica em ciências médicas.

Orientadora: Profa. Dra. Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira

Coorientadora: Profa. Dra. Juliana Célia de Farias Santos

Maceió
2023

**Catálogo na Fonte Universidade
Federal de Alagoas Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

G377r Gerônimo, Glaucio Mauren da Silva.

Risco cardiovascular e sua associação com biomarcadores inflamatórios na doença renal crônica dialítica / Glaucio Mauren da Silva Gerônimo. – 2023.
87 f. : il.

Orientadora: Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira.

Co-orientadora: Juliana Célia de Farias Santos.

Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Maceió, 2023.

Inclui produto educacional.

Bibliografia: f. 67-72.

Apêndices: f. 73-81.

Anexos: f. 82-87.

1. Fatores de risco de doenças cardíacas. 2. Insuficiência renal crônica, 3. Inflamação. 4. Diálise. 5. Diabetes mellitus. 6. Obesidade. 7. Dislipidemia. 8. Ferritina. 9. Interleucina-6. 10. TNF α . 11. Reação em cadeia da polimerase. I. Título.

CDU: 616.12-009.7:616.61

Dedico este ensaio Àquele que era, que é e que sempre será. O princípio e o fim, o autor de todas as coisas, a quem devo meus dias, meus dons, minha sabedoria e inteligência, para que estejam a serviço do próximo.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus, que nos dotou de tantos dons e talentos, entre eles: a inteligência, a sabedoria, o discernimento e a caridade. Assim, agradeço por ter Sua mão me conduzido até aqui, e estimulado meus passos para que pudesse buscar sempre e diariamente conhecer, crescer e servir aos que necessitam.

A seguir, agradeço à minha família: meu pai, Prof. Dr. José Gerônimo Neto (*in memoriam*), médico tão querido e honrado desta Casa (Hospital Universitário Professor Alberto Antunes e Universidade Federal de Alagoas), minha mãe, Maria Cicera da Silva Gerônimo, com sua personalidade tão marcante e altiva, sempre firme em propósitos tão elevados e genuínos. Foi ela quem conduziu esta família à Maceió, quando até então residia no interior do estado, em Arapiraca. Agradeço à minha esposa, Juliana, pela compreensão, pela paciência, por seu espírito puro e simples, que consegue me abstrair de minha racionalidade e experimentar sentimentos e emoções tão humanos. Aos meus filhos: Marina, Gustavo e Melissa. Marina é um raio de sol e me faz esquecer sempre todos os problemas e adversidades do cotidiano. Gustavo tem o sorriso mais iluminado que já vi, e sua serenidade me tranquiliza nos dias mais preocupantes. Melissa, como seu nome já diz, é de uma docilidade única, com seu olhar tão profundo, que parece revelar nossa alma. Obrigado, família, por serem tão fundamentais e preciosos para mim. Juliana, minha amada esposa, que torna meus dias tão únicos, eu te agradeço teu olhar tão puro, tua fala sempre tão sincera e tua alma tão livre e bela.

Agradeço a todos os pacientes que tive o prazer de conhecer ao longo desta jornada, cada um com suas histórias, suas dores e suas glórias; sempre cheios de esperança! Esperança de que a ciência possa ajudá-los – se não curá-los, ao menos proporcionar-lhes a dignidade de uma vida saudável e feliz. Obrigado pela confiança, por me permitir conhecer as suas histórias, por lutarem como verdadeiros guerreiros nesta incansável jornada entre suas casas, o hospital e as máquinas de diálise.

Agradeço à Unirim, aos Hospitais do Coração, Memorial Arthur Ramos e Veredas, por nos acolherem e estarem sempre abertos à ciência e à produção do conhecimento, lembrando aqui de todos os seus funcionários, sempre tão gentis e prestativos. Aos meus colaboradores na coleta e digitação dos dados, aos colegas de mestrado, Aline Araújo Padilha Lages e Brenda Alexia de Lima Theodosio. Ao acadêmico Matheus Monteiro de Luna Barros que nos apresentou o REDCap®, um salto em qualidade e organização para nossa pesquisa, aos

bolsistas de Iniciação Científica José Pedro Cassemiro Micheleto e Karin Araujo Melo, com os quais passei tantas tardes e encontros online, durante a pandemia, discutindo acerca do Risco cardiovascular. Ao esteticista Gdayllon Cavalcante Meneses, pelo papel fundamental e contribuição na análise dos dados.

À professora Juliana, quem pude conhecer em nossos primeiros *brainstorms*, quando desenhávamos as ideias e proposições do que poderia ser nosso projeto, sempre questionadora e nos fazendo também buscar respostas. À professora Michelle, que, em meio à pandemia, convidou-me a ingressar no Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, reacendendo uma chama e um desejo que já algum tempo havia sido arquivados (foi sempre muito prazeroso ver seu entusiasmo, sua dedicação e seu brilhantismo profissional – o que ficou ainda mais claro para mim ao longo da pandemia). Na fase final, durante a revisão e análise dos dados, como foram salubres suas colocações, ponderações que sempre demonstraram sua experiência e conhecimento (colocados de maneira tão tranquila e com uma humildade impressionantes – característica dos grandes sábios). Obrigado, professora, pela condução ao longo da construção deste manuscrito, sempre com direcionamentos muito assertivos.

“Senhor, que eu empregue a minha vida
numa causa que vale a pena.”

Dom Henrique Soares da Costa

RESUMO

INTRODUÇÃO: É consenso que pacientes em hemodiálise (HD) têm risco cardiovascular (RCV) superior ao da população em geral, isto porque estes indivíduos acabam por apresentar alterações orgânicas e inflamatórias específicas, além de lesões induzidas pela terapia substitutiva. Nas pessoas com doença renal crônica (DRC), existe ainda um estado pró-inflamatório que contribui substancialmente para a ocorrência de eventos CV e que induz uma aceleração da aterosclerose.

OBJETIVO: Analisar a associação entre o RCV e marcadores inflamatórios em pacientes renais crônicos dialíticos. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Trata-se de um estudo observacional do tipo transversal analítico, realizado em 3 hospitais terciários, da iniciativa pública e privada, com aplicação de questionários socioeconômicos e clínicos (sexo, idade, antecedentes, hábitos de vida), avaliação laboratorial (hemograma, função renal, perfil lipídico, proteína C reativa – PCR, ferritina), mensuração de citocinas inflamatórias (Interleucina 6 – IL-6 e fator de necrose tumoral alta – TNF α) e aferição do escore de risco cardiovascular (avaliação do escore de risco global – ERG). **RESULTADOS:** Total de 149 participantes com DRC em terapia renal substitutiva (TRS), com média de idade de 58 ± 15 anos, com 76 (64,4%) participantes do sexo masculino. Adequacidade da HD medida pelo Kt/V ($> 1,2$) satisfatória. Dos participantes, 81 (54,4%) eram diabéticos, 133 (89,3%) hipertensos e 32 (21,5%) obesos. Eram sabidamente portadores de cardiopatias 36 participantes, além de 8 outros já terem apresentado eventos decorrentes de obstrução significativa. Os escores de RCV evidenciaram: risco cardiovascular alto: 105 (70,5%) e risco cardiovascular muito alto: 44 (29,5%). O grupo de muito alto risco apresentou: média de idade mais elevada; maioria de idosos (56,8%) e diabéticos (86,4%); alto número de obesos (33,3% x 17,4%, $p = 0,043$); mais de 80% sem controle adequado dos níveis de c-LDL. O PCR, a IL-6 e o TNF α estiveram elevados mas não houve diferença estatística significativa entre os grupos. A ferritina esteve consideravelmente mais elevada no grupo de muito alto risco, 74% versus 27% ($p < 0,001$). Na análise combinada, ferritina x TNF α esteve mais elevada no grupo de muito alto risco. Ferritina x TNF α x IL-6 demonstrou a mesma tendência. A ferritina teve uma AUC-ROC (com intervalo de confiança de 95%) de 0,715 tendo assim uma boa medida de separabilidade no cut-off de 338,75ng/dL, com sensibilidade de 74,4% e especificidade de 76%. ($p < 0,001$). A regressão logística evidenciou que a ferritina está relacionada ao evento cardiovascular, com um odds ratio de 1,005 num intervalo de confiança de 95% (1,001 - 1,008), com $p = 0,009$. **CONCLUSÕES:** Neste estudo transversal, hipertensão, diabetes, obesidade e dislipidemia são os de maior impacto para eventos cardiovasculares. Quanto da correlação com os biomarcadores inflamatórios, a ferritina e a ferritina x TNF α estão significativamente superiores naqueles indivíduos que tiveram algum evento cardiovascular.

Palavras-chave: Risco cardiovascular, doença renal crônica, inflamação, diálise, diabetes, obesidade, dislipidemia, ferritina, IL-6, TNF α , PCR.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Patients undergoing hemodialysis (HD) have a cardiovascular risk (CVR) considerably higher than that of the general population, because these individuals end up presenting specific organic and inflammatory changes, in addition to lesions induced by the replacement therapy. In those with chronic kidney disease (CKD), there is still a pro-inflammatory state that substantially contributes to the occurrence of CV events and that induces an acceleration of atherosclerosis.

OBJECTIVE: The present study aims to evaluate the association of CVR with the inflammatory profile in chronic renal patients on dialysis. **MATERIALS AND METHODS:** This is a cross-sectional study, carried out in 3 tertiary hospitals, from the public and private sector, with the application of socioeconomic and clinical questionnaires (gender, age, background, life habits), laboratory evaluation (blood count, renal function, lipid profile, C-reactive protein – CRP, ferritin), measurement of inflammatory cytokines (IL-6 and TNF α) and assessment of cardiovascular risk score (Global Risk Score – ERG). **RESULTS:** Of 149 included participants, 76 (64.4%) were men, and the mean (SD) age was 58 (15) years. The adequacy of HD was measured through Kt/V, proving to be satisfactory in the sample. 81 (54.4%) were diabetic, 133 (89.3%) were hypertensive and 32 (21.5%) were obese. 36 participants were known to have heart disease, in addition to 8 others having already presented events resulting from significant obstruction. After stratification by CVR (105 (70.5%) at high risk and 44 (29.5%) at very high risk), observed associations were found in the very high risk group: higher mean age; majority of elderly (56.8%) and diabetics (86.4%); high number of obese people (33.3% x 17.4%, $p= 0.043$); more than 80% without adequate control of LDL-c levels. CRP, IL-6 and TNF α were elevated but there was no statistically significant difference between groups. Ferritin was considerably higher in the very high risk group, 74% versus 27% ($p< 0.001$). In the combined analysis, ferritin x TNF α was higher in the very high risk group. Ferritin x TNF α x IL-6 showed the same trend. Ferritin had an AUC-ROC (with a 95% confidence interval) of 0.715, thus having a good measure of separability at the cut-off of 338.75ng/dL, with a sensitivity of 74.4% and specificity of 76%. ($p< 0.001$). Ferritin was associated to the cardiovascular event, (odds ratio, 1.005; 95% CI, 1.001-1.008; $P= 0.009$), evaluated by multivariable regression models. **CONCLUSIONS:** In this cross-sectional study, hypertension, diabetes, obesity and dyslipidemia have the greatest impact on cardiovascular events. Regarding the correlation with inflammatory biomarkers, ferritin and ferritin x TNF α are significantly higher in those individuals who have had a cardiovascular event.

Keywords: Cardiovascular risk, chronic kidney disease, inflammation, dialysis, diabetes, obesity, dyslipidemia, ferritin, IL-6, TNF α , CRP.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Evolução das doenças cardiovasculares.	22
Figura 2 - Curva ROC avaliando a performance dos biomarcadores inflamatórios para detecção de risco muito alto pela SBC.	50
Quadro 1 - Fatores de risco para DCV.	25
Fluxograma 1 - Fluxograma da seleção de participantes.	32
Fluxograma 2 - Detalhamento do desenho e fases do estudo.	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Caracterização demográfica, doenças associadas, cirurgias prévias e hábitos de vida dos participantes com DRC em TRS de acordo com o escore de RCV da SBC	45
Tabela 2 Caracterização antropométrica e parâmetros laboratoriais e inflamatórios dos participantes com DRC em TRS de acordo com o escore de RCV da SBC	47
Tabela 3 Cut-off dos biomarcadores inflamatórios para detecção de risco muito alto pela SBC	51
Tabela 4 Regressão logística multivariada para análise dos fatores associados ao risco muito alto pela classificação da SBC	51
Tabela 5 Caracterização demográfica dos participantes com DRC em TRS	78
Tabela 6 Caracterização dos hábitos de vida dos participantes DRC em TRS	79
Tabela 7 Presença de doenças associadas, cirurgias prévias e histórico da Covid-19 dos participantes com DRC em TRS	79
Tabela 8 Cálculo do escore de RCV conforme a SBC, valores de CC, RCE e PCR dos participantes com DRC em TRS	80
Tabela 9 Parâmetros laboratoriais dos participantes com DRC em TRS	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADMA	Metilargininas Endógenas
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CC	Circunferência da Cintura
CBD	Centro Brasileiro de Diálise
c-HDL	Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidade
c-LDL	Colesterol de lipoproteína de Baixa Densidade
CNHV	Centro de Nefrologia do Hospital Veredas
DA	Dalton (unidade de medida)
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM	Diabetes Mellitus
DMO	Disfunção de Múltiplos Órgãos
DRC	Doença Renal Crônica
ELISA	Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay
EMI	Espessura Íntima-Medial
ERG	Escore de Risco Global
FRCV	Fatores de Risco Cardiovascular
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HD	Hemodiálise
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
HUPAA	Hospital Universitário Professor Alberto Antunes
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFN- γ	Interferon-gama
IL-1 β	Interleucina-1 Beta
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corpórea
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LNMA	L-NG Monometilarginina
MHC II	Complexo Principal de Histocompatibilidade II
MS	Ministério da Saúde
NK	Natural killer

RCV	Risco Cardiovascular
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PCR	Proteína C Reativa
PEW	Perda Protéico-Energética
PTH	Paratormônio
sAlb	Albumina sérica
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SCR	Síndrome Cardiorrenal
SDMA	Dimetilarginina Simétrica
SM	Síndrome Metabólica
SRCC	Síndrome Renocárdíaca Crônica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
TNF α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TRS	Terapia Renal Substitutiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS	19
2.1 OBJETIVO GERAL	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3 REVISÃO DE LITERATURA	20
3.1 A DOENÇA RENAL CRÔNICA	20
3.2 A DOENÇA CARDIOVASCULAR	20
3.2.1 <i>Fatores de Risco cardiovascular</i>	22
3.3 A INTER-RELAÇÃO ENTRE AS DOENÇAS CARDIOVASCULAR E RENAL .	23
3.3.1 <i>Síndrome cardiorrenal tipo 4</i>	23
3.3.2 <i>Fatores de Risco cardiovascular na Doença renal crônica</i>	24
3.4 INFLAMAÇÃO CRÔNICA COMO FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR ...	25
3.4.1 <i>Indução multifatorial da inflamação</i>	26
3.4.2 <i>Biomarcadores inflamatórios</i>	27
4 METODOLOGIA	31
4.1 DESENHO DO ESTUDO	31
4.2 CASUÍSTICA E TAMANHO DA AMOSTRA	31
4.3 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	31
4.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	31
4.4.1 <i>Critérios de inclusão</i>	31
4.4.2 <i>Critérios de não inclusão e exclusão</i>	31
4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	32
4.6 MÉTODO	33
4.6.1 <i>Composição da pesquisa</i>	33
4.6.2 <i>Apliação dos instrumentos de pesquisa</i>	34
4.6.3 <i>Processamento e análise de dados</i>	36
5 PRODUTO	38
5.1 RISCO CARDIOVASCULAR E SUA ASSOCIAÇÃO COM BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS NA DOENÇA RENAL CRÔNICA DIALÍTICA	38

6 CONCLUSÕES	65
7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	66
REFERÊNCIAS	67
APÊNDICES	73
APÊNDICE A	73
APÊNDICE B	76
APÊNDICE C	78
ANEXOS	82
ANEXO A	82
ANEXO B	86

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é definida como uma anormalidade na estrutura e/ou na função renal presente por um período igual ou superior a três meses. Alguns pacientes apresentam risco aumentado para o desenvolvimento da nefropatia crônica, como idosos, hipertensos, diabéticos, portadores de doenças cardiovasculares e usuários de medicamentos nefrotóxicos (BASTOS, BREGMAN, KIRSZTAJN, 2021). Trata-se de uma enfermidade de caráter progressivo, de modo que, nos estágios finais da DRC, a hemodiálise (HD) é o tratamento de substituição renal preconizado, cujo objetivo é a remoção de solutos e fluidos urêmicos (NASCIMENTO et al, 2021). Nesse contexto já conseguimos perceber quão intrínseca é a ligação entre a DRC e a doença cardiovascular (DCV).

As DCV representam um grande desafio para a saúde já que são a principal causa de morte em todo o mundo. Sabe-se que a sua incidência está diretamente ligada a fatores de risco clássicos, como tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), sedentarismo, histórico familiar, diabetes mellitus (DM), obesidade e níveis elevados de colesterol. E há outras condições, como idade, sexo e questões sociodemográficas, que aumentam ou diminuem as chances de eventos cardiovasculares. É consenso que pacientes em HD têm um risco cardiovascular (RCV) superior ao da população em geral, isto porque, a despeito do benefício pretendido com esta terapêutica, estes indivíduos acabam por apresentar alterações orgânicas e inflamatórias específicas, além de lesões induzidas pela terapia substitutiva (WANG, Y et al, 2022). Estas lesões inflamatórias específicas têm sido gradativamente mais estudadas.

Nas pessoas com DRC existe um estado pró-inflamatório que contribui substancialmente para a morbidade e mortalidade (ZANINI et al, 2016), já que ocorre a aceleração da aterosclerose (SOUZA et al, 2015). Este mesmo estado inflamatório acaba por contribuir para a progressão da DRC ao induzir a liberação de citocinas e o aumento da produção e atividade das moléculas de adesão, que contribuem para a adesão e migração dos linfócitos T para o interstício, atraindo os fatores pró-fibróticos (ZANINI et al, 2016). Embora sejam muitos os marcadores e mediadores inflamatórios encontrados em doentes com DRC para promover a DCV, destacam-se a interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), proteína C-reativa (PCR) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) (SOUZA et al, 2015). A pandemia gerou ainda uma série de repercussões e estudos nesta área, aventando o possível papel da ferritina como marcador de gravidade da doença (PLAYS et al, 2021).

Em seu estado normal, a inflamação tem um efeito protetor nos tecidos infectados e danificados, dilatando os vasos sanguíneos e recrutando glóbulos brancos e proteínas plasmáticas para tecidos anormais. No entanto, quando a inflamação persiste e é mal controlada, pode levar a uma série de complicações. A fisiopatologia da inflamação crônica na DRC não é totalmente compreendida, mas o prognóstico desses pacientes está intimamente relacionado à sua inflamação *in vivo* (WANG e GAO, 2022).

Moléculas intermediárias respondem por aproximadamente 28% dos casos atualmente identificados de toxinas urêmicas (DURANTON et al, 2012). Estas moléculas intermediárias têm um peso molecular de mais de 500 Dalton (Da) e seu tamanho restringe sua depuração durante a hemodiálise (WOLLEY et al, 2018). Há evidências de que estas moléculas contribuem para a morbidade e mortalidade dos indivíduos em diálise, levando assim a busca de mudanças e novas tecnologias para diálise no intuito de facilitar a liberação destas moléculas (WOLLEY et al, 2018). As citocinas, por exemplo, são agrupadas neste conjunto de moléculas intermediárias, que, por sua vez, receberam interesse substancial como toxinas urêmicas devido ao seu papel amplamente apreciado na mediação da inflamação; ou seja, um ponto chave na patogênese da DRC e da DCV. Já a ferritina seria uma macromolécula, localizada essencialmente no fígado, de peso molecular igual a 600.000 Da e formada por uma fração polipeptídica (apoferritina), no interior da qual são encontrados até 4.000 átomos de ferro.

Desse modo, o presente trabalho tem por finalidade analisar em pacientes dialíticos o risco cardiovascular e as possíveis associações com os biomarcadores inflamatórios. Sabe-se que neste grupo de pacientes temos uma prevalência e risco aumentado para as doenças cardiovasculares, que têm um impacto significativo na morbidade e mortalidade, ficando evidente a importância de estudos que avancem no intuito de auxiliar na detecção precoce de episódios agravantes e desfechos negativos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar a associação entre o risco cardiovascular e marcadores inflamatórios (PCR, ferritina, IL-6 e TNF α), em indivíduos com doença renal crônica dialítica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil socioeconômico, demográfico e clínico da população estudada;
- Definir os grupos de risco cardiovascular presentes na amostra;
- Avaliar os níveis de Colesterol de lipoproteína de Baixa Densidade (c-LDL) nos grupos estudados, dentro da meta terapêutica proposta pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC);
- Avaliar a adequacidade de diálise nos grupos estudados, através da medição do Kt/V;
- Correlacionar o RCV com o perfil antropométrico (IMC/CC), obesidade e DM neste grupo de pacientes.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 – A DOENÇA RENAL CRÔNICA

O Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) define DRC como uma anormalidade na estrutura ou função renal que dura mais de três meses (LEVEY, 2015; LEVIN 2013). A prevalência de DRC é estimada em 13,4% (11,7–15,1%) em todo o mundo. Pacientes com insuficiência renal que necessitam de tratamento de substituição renal são estimados entre 4,902 e 7,083 milhões em todo o mundo (LV, 2019), mostrando que a sobrecarga e ônus da DRC ocorre em quase todos os países (BIKBOV, 2020).

A doença renal crônica que progride para o estágio urêmico requer terapia dialítica de manutenção para controlar as complicações, prolongar a sobrevida do paciente e melhorar a qualidade de vida. Embora o tratamento dialítico seja necessário para esses pacientes, as graves complicações cardiovasculares decorrentes da hemodiálise (HD) não podem ser ignoradas. A HD sobrepõe riscos cardiovasculares adicionais sob a carga cardíaca de sobrecarga de líquidos devido à doença renal pré-existente. A conferência KDIGO discutiu e fez recomendações clínicas para controle de volume (FLYTHE et al, 2020), controle da pressão arterial (CHEUNG et al, 2021) e alterações fisiopatológicas que ocorrem na vasculatura de pacientes com DRC (JOHANSEN et al, 2021), e enfatizou a necessidade de hemodiálise oportuna para esses pacientes.

Para pacientes com doença renal terminal em hemodiálise (HD), a vida é sustentada pela remoção regular e adequada de toxinas urêmicas. Embora essas toxinas incluam uma variedade de moléculas pequenas e médias, a avaliação da adequação da remoção de toxinas por HD é baseada em medições de ureia. Esta tem sido uma prática padrão desde a publicação do National Cooperative Dialysis Study (NCDS) em 1981, que mostrou que uma dose de diálise mais alta com base na taxa de remoção de ureia reduziu a morbidade (LOWRIE et al, 1981). O método mais comumente usado para medir a adequação da HD, com base na depuração da uréia, é o Kt/V. O Kt/V é um método que avalia a adequação da diálise do paciente, isto é, se ele está conseguindo ter uma diálise de qualidade, onde o “K” representa a depuração do dialisador (em ml/min); o “t”, o tempo de diálise previsto (em min) e o “V”, o volume de distribuição do soluto (ureia) no participante. As diretrizes de tratamento americanas (National Kidney Foundation, 2015), européias (TATTERSALL et al, 2007), japonesas (WATANABE et al, 2015) e canadenses (JINDAL et al, 2006) recomendam uma dose mínima de Kt/V de 1,2 para pacientes que dialisam três vezes por semana [4-7], isto porque um Kt/V acima de 1,2 tem relação com um aumento da expectativa de vida do paciente (DRAIBE et al., 2000).

3.2 – A DOENÇA CARDIOVASCULAR

As DCV são um grupo de doenças do coração e dos vasos sanguíneos e incluem: a doença coronariana – doença dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco; a doença cerebrovascular – doença dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro; a doença arterial periférica – doença dos vasos sanguíneos que irrigam os membros superiores e inferiores; a doença cardíaca reumática – danos no músculo do coração e válvulas cardíacas devido à febre reumática, causada por bactérias estreptocócicas; a cardiopatia congênita – malformações na estrutura do coração existentes desde o momento do nascimento; a trombose venosa profunda e embolia pulmonar – coágulos sanguíneos nas veias das pernas, que podem se desalojar e se mover para o coração e pulmões.

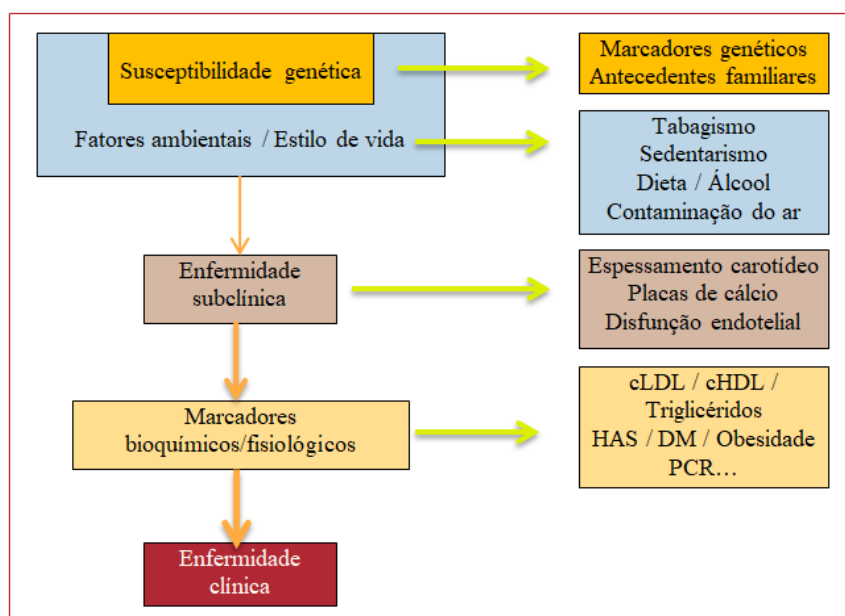
Segundo dados da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), publicados juntamente com a Organização Mundial de Saúde (OMS), estas doenças configuram-se na principal causa de morte no mundo: mais pessoas morrem anualmente por essas enfermidades do que por qualquer outra causa. Estima-se que 17,7 milhões de pessoas morreram por doenças cardiovasculares em 2015, representando 31% de todas as mortes em nível global. Desses óbitos, estima-se que 7,4 milhões ocorrem devido às doenças cardiovasculares e 6,7 milhões devido a acidentes vasculares cerebrais (AVC). Mais de três quartos das mortes por doenças cardiovasculares ocorrem em países de baixa e média renda. Das 17 milhões de mortes prematuras (pessoas com menos de 70 anos) por doenças crônicas não transmissíveis, 82% acontecem em países de baixa e média renda e 37% são causadas por doenças cardiovasculares (OPAS/OMS, 2015).

A fisiopatologia da DCV inclui a formação aterosclerótica e calcificação da camada média das grandes artérias (ELIAS, MOE, MOYSES, 2020). Este acometimento aumenta com a progressão da doença renal e é maior em pacientes em diálise do que em controles de mesma idade (BIYIK et al, 2016). Aqui já começamos a perceber que existem alterações e fatores de risco específicos a este grupo de pacientes. Alguns fatores de risco cardiovascular (FRCV) clássicos e comumente encontrados na população com DRC são: DM, HAS, dislipidemia, tabagismo, proteinúria/microalbuminúria, anemia, insuficiência cardíaca, inflamação e calcificação vascular. Dentre os fatores de risco emergentes e/ou relacionados à uremia destacam-se a anemia, os distúrbios do metabolismo mineral, a presença de inflamação sistêmica e exacerbação de estresse oxidativo (BUCHARLES et al, 2010).

Vale salientar que a composição corporal, assim como o perfil lipídico dos pacientes HD, são de grande relevância, já que o IMC elevado nestes casos está associado com excesso do tecido adiposo visceral, estando também associado à calcificação da artéria coronária e a

eventos cardiovasculares adversos (WANG et al, 2017). A resistência à insulina e a obesidade visceral são fatores de risco para danos vasculares e doenças cardiometabólicas; representam risco aumentado (2,5 vezes) para doenças cardiovasculares e (5 vezes) para diabetes (HANLEY, 2002; KAHN, 2005).

A Figura 1 descreve a relação da história natural das doenças cardiovasculares com o estilo de vida e certas características bioquímicas/fisiológicas que são consideradas fatores de risco para essas doenças, incluindo marcadores subclínicos da doença.



Fonte: Adaptado de (O'DONNELL e ELOSUA, 2008).

Figura 1. Evolução das DCV - História natural das doenças cardiovasculares (DCV) e sua interação com alguns aspectos do estilo de vida e características bioquímicas e fisiológicas que são considerados fatores de risco para essas doenças. c-HDL: colesterol de lipoproteína de alta densidade; c-LDL: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; EMI: espessura íntima-medial; PCR: proteína C reativa.

3.2.1 – Fatores de Risco cardiovascular

A epidemiologia cardiovascular começou na década de 1930 como consequência das mudanças observadas nas causas de mortalidade. Na década de 1950, vários estudos epidemiológicos foram lançados para esclarecer as causas das DCV. Quatro anos após o início do Framingham Heart Study (DAWBER, MOOR, MANN, 1957), os pesquisadores identificaram o colesterol alto e a pressão alta como fatores importantes no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Nos anos seguintes, estes estudos epidemiológicos contribuíram para a identificação de outros fatores de risco, hoje considerados clássicos.

Ao cunhar o termo "fator de risco", o Framingham Heart Study facilitou uma mudança na prática médica. Atualmente, definimos fator de risco como um elemento ou característica

mensurável que tem relação causal com o aumento da frequência de uma doença e é um preditor independente e significativo do risco de contrair uma doença (O'DONNELL e ELOSUA, 2008).

Em 2008, The Framingham Heart Study publicou no *Circulation* um artigo intitulado Perfil Geral de Risco Cardiovascular para Uso na Atenção Primária, no qual apresentou à comunidade científica um algoritmo de fator de risco multivariável específico ao sexo, que pode ser convenientemente usado para avaliar o risco geral de DCV e o risco de eventos individuais de DCV (doença arterial coronariana, cerebrovascular e periférica e insuficiência cardíaca). As taxas absolutas de eventos cardiovasculares estimadas podem ser usadas para quantificar o risco e orientar os cuidados preventivos. Assim, em sua Atualização da Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose & Diretriz brasileira de prevenção de doença cardiovascular em paciente com diabetes (ambas publicadas em 2017), a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) destacou que: “dentre os diversos algoritmos existentes, esta atualização recomenda a utilização do Escore de Risco Global (ERG) que estima o risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC), ou insuficiência cardíaca, fatais ou não fatais, ou insuficiência vascular periférica em 10 anos” (D'AGOSTINO et al, 2008).

3.3 – A INTER-RELAÇÃO ENTRE AS DOENÇAS CARDIOVASCULAR E RENAL

No que diz respeito aos pacientes com DRC em HD, as DCV são uma complicação muito comum e a primeira causa de morte neste grupo de pacientes (FOX, 2012 e MAHMOODI, 2012). Nessa população, a mortalidade por DCV é 20 vezes maior do que na população geral e a maioria dos pacientes em HD de manutenção tem DCV. Isso provavelmente se deve à hipertrofia ventricular, bem como a fatores de risco não tradicionais, como sobrecarga crônica de volume, anemia, inflamação, estresse oxidativo, doença renal crônica (DRC) – distúrbio ósseo mineral e outros aspectos do “meio urêmico” (HERZOG, 2011).

A DRC não está apenas associada à mortalidade, mas também a aumento de morbidade e incapacidades ou limitações. A associação com outras doenças crônicas como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), síndrome metabólica (SM) é frequente. Como a DRC frequentemente resulta de hipertensão e DM, o aumento do risco de DCV nesses pacientes foi assumido como resultado dessas doenças subjacentes. No entanto, foi elucidado como a DRC representa *per se* um fator de risco de DCV independentemente tanto da hipertensão quanto do diabetes mellitus (FOX, 2012; MAHMOODI, 2012).

3.3.1 – Síndrome Cardiorrenal Tipo 4

Doenças cardíacas e renais são comuns e frequentemente coexistem, aumentando significativamente a mortalidade, a morbidade, a complexidade e o custo do atendimento

(HEYWOOD, 2004; FORMAM, 2004). Distúrbios primários de um desses dois órgãos (coração e rim) geralmente resultam em disfunção secundária ou lesão no outro (RONCO, 2008). Essas interações bidirecionais entre o coração e os rins no contexto de comprometimento simultâneo de cada órgão são o que se denomina de síndrome cardiorenal (SCR). Assim, não só o comprometimento cardíaco afeta o sistema renal, mas a disfunção renal primária pode desencadear modificações que afetam o sistema cardiovascular (HEWITSON, 2015). A deterioração funcional de qualquer órgão, acompanhada por mudanças estruturais, inicia uma cascata de eventos que leva e amplifica a falência em ambos os órgãos (KINGMA, 2015).

A síndrome cardiorenal (SCR) tipo 4, ou síndrome renocárdica crônica (SRCC), foi definida como “anormalidades crônicas na função renal levando à doença cardíaca”, reconhecendo a extrema carga de risco de DCV em pacientes com DRC. Este subtipo refere-se à doença ou disfunção do coração que ocorre secundária à DRC. Existe uma associação graduada e independente entre a gravidade da DRC e desfechos cardíacos adversos. Existe uma relação exponencial entre a gravidade da disfunção renal e o risco de mortalidade por todas as causas, com o número de mortes cardiovasculares constituindo mais de 50% da mortalidade geral. Os pacientes com DRC são mais propensos a morrer prematuramente por DCV acelerada do que pelas consequências da própria insuficiência renal (CLEMENTI, 2013).

3.3.2 – Fatores de Risco cardiovascular na Doença renal crônica

Os FRCV podem ser classificados de diferentes maneiras. Nos pacientes em HD podem ser divididos entre aqueles que não são específicos da doença renal, mas são mais prevalentes, e aqueles específicos da DRC. Há maior prevalência de muitos fatores tradicionais de RCV (idade, sexo masculino, hipertensão, diabetes, dislipidemia e sedentarismo). Além disso, os pacientes em HD apresentam fatores de risco relacionados à doença, como anemia, hiperhomocisteinemia, doença renal crônica – distúrbio ósseo mineral, estresse oxidativo, desnutrição e inflamação crônica. Há evidências de que fatores urêmicos podem estar implicados na patogênese da doença CV em pacientes em HD, uma vez que a sobrevida CV melhora após o transplante renal mesmo em pacientes de alto risco (HERZOG, 2011; GASNSEVOORT, 2013).

Os FRCV podem ser divididos em: fatores fixos, inerentes ao indivíduo, como fatores genéticos, sexo, idade e histórico familiar; e aqueles adquiridos e, portanto, potencialmente modificáveis, como estilo de vida, hipertensão, dislipidemia e diabetes. Estratégias de manejo adicionais têm como alvo principalmente aqueles fatores de risco que são particulares ou amplificados em pacientes com DRC, como hipertensão, anemia, anormalidades de cálcio/fósforo, desnutrição, inflamação, toxinas urêmicas, ativação neuro-hormonal, disfunção

endotelial, HVE e hiper-homocisteinemia (CLEMENTI, 2013). O mesmo autor refere que com o início da diálise, outros fatores de risco CV devem ser considerados, como inflamação aumentada, interações sangue-membrana e cateter sanguíneo, contaminantes do dialisato, infecções de cateter e estresse hemodinâmico. O quadro 1 traz os principais fatores de risco da população em geral e dos pacientes com DRC em terapia renal substitutiva (TRS).

Quadro 1. Fatores de risco para DCV.

<i>População em geral</i>
Idade avançada Hipertensão Hiperlipidemia Diabetes Sedentarismo Infarto do miocárdio prévio/doença arterial coronariana (DAC)/doença vascular periférica/DCV Tabagismo Estresse oxidativo Disfunção sistólica Hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE)
<i>DRC em TRS</i>
Fatores hemodinâmicos e metabólicos da DRC Proteinúria Aumento do volume de fluido extracelular Distúrbio eletrolítico Anemia Hiper-homocisteinemia Aumento do paratormônio/fosfato de cálcio Inflamação Calcificação e inflamação arterial

Fonte: adaptado de CLEMENTI, 2013.

3.4 – INFLAMAÇÃO CRÔNICA COMO FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR

A inflamação crônica em pacientes com DRC pode ser detectada pelos altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6. Em vários estudos, foi demonstrado que os níveis plasmáticos de IL-6 são fortes preditores de mortalidade CV em pacientes em diálise (SUN, 2016). Além disso, foi alegado que metilargininas endógenas, ADMA e dimetilarginina simétrica (SDMA) e outras metilargininas, incluindo L-NG monometilarginina (LNMMA) são fatores que contribuem para a inflamação. De fato, altos níveis plasmáticos de ADMA são sugestivos de disfunção endotelial e aterosclerose na população em geral. A ADMA está aumentada na DRT e prediz mortalidade nessa população. Além disso, ADMA aumenta a expressão de IL-6 e TNF-a (PEDRAZA-CHAVERRI, 2016).

O ambiente da DRC acelera a progressão da doença arterial central e periférica, especialmente o início e a progressão da aterosclerose (JOHANSEN et al., 2021). Em condições de HD, o estado microinflamatório subjacente à doença renal crônica pode ser exacerbado por

anormalidades no sistema imunológico, ativação do complemento desencadeada pelo contato do sangue com a membrana de diálise, acúmulo de urotoxinas e translocação de endotoxinas, acúmulo de fatores inflamatórios por diminuição da capacidade de filtração renal e lesão local por formação de fístula arteriovenosa. A inflamação atua como um catalisador para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e contribui significativamente para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares nesses pacientes. (BRAUNWALD e KLONER, 1982; KLONER, 2020).

3.4.1 – Indução multifatorial da inflamação

O desenvolvimento de inflamação em pacientes com insuficiência renal é multifatorialmente induzido, incluindo: 1) exposição do sangue a substâncias exógenas como membranas de diálise durante HD que estimulam a inflamação e ativam a via do complemento; 2) disfunção imune, incluindo senescência e apoptose de células imunes; 3) acúmulo de urotoxinas in vivo, secundária à desregulação intestinal; e 4) estresse oxidativo desequilibrado (SUN et al., 2016), todos discutidos posteriormente. Além disso, o aumento da pré-carga circulatória devido à redução da função renal e a presença de acidose metabólica podem levar ao aumento da produção de fatores pró-inflamatórios. Portanto, muitos fatores inflamatórios (PCR, interleucinas, etc.) predizem o prognóstico de pacientes com insuficiência renal em TRS avaliando efetivamente o grau de inflamação nesses pacientes (WANG e GAO, 2020).

O rim, como um órgão importante, recebe 1/4 do sangue total flúir. Em condições de função renal comprometida, o rim torna-se um alvo de inflamação crônica persistente devido ao comprometimento das defesas antioxidantes e anti-inflamatórias e da desintoxicação. Por sua vez, devido ao aumento da produção de fatores inflamatórios e depuração tubular proximal prejudicada, o sangue as concentrações de proteínas de fase aguda (PCR e fibrinogênio) e citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) aumentam progressivamente à medida que a função renal se deteriora (GUPTA et al., 2012; HARTZELL et al., 2020). Citocinas pró-inflamatórias alteram as moléculas de adesão na superfície das células endoteliais e leucócitos na vasculatura renal e rompem a camada de glicocálice (uma estrutura semelhante a vilosidades carregada negativamente que cobre o endotélio vascular que está envolvida na regulação da permeabilidade vascular, regulando a adesão e o fluxo de leucócitos, respondendo à cisalhamento mecânico e inibindo a coagulação intravascular), levando a alterações na função da barreira endotelial, reatividade vascular e sistema de coagulação, e até mesmo perturbando a fisiologia renal. Essa alteração também explica o mecanismo de complicações cardiovasculares em pacientes com DRC (GUPTA et al., 2012; HARTZELL et al., 2020).

3.4.2 – Biomarcadores inflamatórios

Múltiplos biomarcadores estão coletivamente envolvidos na ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com doença renal avançada, e o grau de alteração nos biomarcadores reflete em certa medida as possíveis doenças concomitantes em pacientes com doença renal crônica, sugerindo uma alteração geral nas vias de sinalização da inflamação e apoptose em pacientes urêmicos e em diálise com a doença urêmica (SUN et al., 2016).

Interleucina-1

A IL-1, também conhecida como fator estimulador de linfócitos, é produzida por monócitos-macrófagos ativados. As funções fisiológicas da IL-1 incluem: 1) estimular a ativação de linfócitos T, 2) estimular a proliferação de células B e secreção de anticorpos, 3) aumentar a atividade das células NK em conjunto com IL-2 ou interferon, e 4) induzindo a liberação de mediadores inflamatórios dos neutrófilos, participando da regulação imune. Devido ao papel específico da IL-1 no sistema imunológico, a terapia para inibir a função da IL-1 surgiu como um potencial alvo terapêutico para enfraquecer a inflamação em pacientes com DRC, especialmente em pacientes em HD (BARRETO et al., 2010; RIDKER et al., 2018; DÜSING et al., 2021). A inibição de IL-1 β oferece uma perspectiva mais ampla para o tratamento e prevenção de complicações cardiovasculares em pacientes com DRC (RIDKER et al., 2018).

Interleucina-6

A IL-6 é um mediador intermediário da resposta aguda e aumenta os mecanismos de defesa contra estímulos externos, acionando os sinais de alarme do corpo por meio de expressão oportuna. A IL-6 pode estimular processos inflamatórios e autoimunes, estimulando a síntese proteica de fase aguda e a produção de neutrófilos (BABAEI et al., 2014). As concentrações de IL-6 são altas em pacientes com DRC, especialmente em pacientes em hemodiálise de manutenção, devido ao acúmulo de toxinas urêmicas, insuficiência da capacidade de filtração renal, sobrecarga de volume e estimulação por estresse oxidativo (BABAEI et al., 2014; CAO et al., 2014).

Da mesma forma, o processo de diálise ajuda a estimular uma resposta inflamatória que aumenta ainda mais a produção de IL-6. A IL-6 é o único preditor independente do risco de comorbidade cardiovascular, mortalidade cardíaca e mortalidade por todas as causas em pacientes com DRC, reflete melhor a relação entre inflamação e complicações cardiovasculares do que outras citocinas (KISIC et al., 2016) e é o preditor mais confiável de mortalidade cardiovascular e mortalidade total encontrado em pacientes com DRC (BARRETO et al., 2010; SUN et al., 2016).

Interleucina-18

A IL-18 atua como uma potente citocina pró-inflamatória, desencadeando a produção de uma série de citocinas pró-inflamatórias pela produção de fatores inflamatórios imediatos (i.e., TNF- α e IL-1 β), entre outros. A IL-18 está envolvida no desenvolvimento da aterosclerose e contribui para a instabilidade da placa por meio de uma resposta imune que aumenta a síntese de moléculas de adesão endotelial induzindo a síntese de interferon-gama (IFN- γ) e reduz o tamanho da capa fibrosa da placa promovendo a expressão de complexo principal de histocompatibilidade II (MHC II) em macrófagos e células vasculares. Com base nisso, a IL-18 regulou a expressão ascendente da metaloproteinase da matriz, inibindo assim a síntese de colágeno. A IL-18 não apenas acelera a progressão da aterosclerose em pacientes com DRC, mas também tem um valor preditivo para o prognóstico cardiovascular em pacientes com DRC (SASAKI et al., 2021). Além disso, a IL-18 está envolvida na progressão geral da inflamação mediando a produção e ativação de várias citocinas.

Fator de necrose tumoral alfa

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é uma citocina pró-inflamatória produzida por células do sistema imunológico, como linfócitos T ativados, macrófagos e mastócitos, bem como outras células, incluindo células endoteliais vasculares, células epiteliais tubulares e células mesangiais dos rins e cardiomiócitos (MEHAFFEY, 2017). Níveis de TNF- α em circulação são considerados insignificantes ou indetectáveis no estado saudável, mas aumentam na inflamação aguda e crônica (MEHAFFEY e MAJID, 2017). Tanto o TNF- α quanto a IL-6 foram identificados como promotores da calcificação vascular (SCHLIEPER, 2016). O TNF- α demonstrou ainda induzir a expressão de IL-6 (ZICKLER et al, 2018). Além da calcificação vascular, o TNF- α contribui para a progressão da aterosclerose em quase todos os estágios da aterogênese, contribuindo para a inflamação dentro da parede vascular na formação de placas ateroscleróticas (MCKELLAR, 2009). O TNF- α é ainda capaz de mediar a composição lipídica do no sangue, o que é fundamental na aterogênese.

Proteína C-reativa

Vários estudos anteriores mostraram níveis elevados de PCR em pacientes com DRC intermediária a avançada, com níveis mais elevados em pacientes com DRT e em diálise (SPOTO et al., 2015). Verificou-se que a PCR > 3 mg/L em pacientes em diálise pode indicar a ocorrência de eventos adversos e uma duplicação do risco de DCV, mas não tem efeito significativo na mortalidade por todas as causas. A inflamação desempenha um papel mais importante do que o estresse oxidativo no mecanismo da doença cardiovascular em pacientes em HD (SASAKI et al., 2021).

Ferritina

A ferritina é uma proteína que tem funções abrangentes além do armazenamento de ferro, incluindo manutenção das concentrações de ferro celular, sequestro de ferro de patógenos invasores e proteção contra o estresse oxidativo (THEIL, 2013). A ferritina tem sido caracterizada como uma proteína citosólica, mas é também presente em outros compartimentos celulares, como núcleo, mitocôndrias e lisossomos, e uma pequena parte da ferritina está localizada no soro. A ferritina sérica tem sido descrita como um marcador de inflamação aguda e crônica e está elevada em uma infinidade de condições inflamatórias. A ferritina foi documentada como um marcador de inflamação e ativação de macrófagos (RUSCITTI et al., 2020). De modo muito particular, os níveis elevados de ferritina tem sido relatados como correlacionados com a gravidade de diversas doenças. Um aumento significativo na ferritina sérica pode indicar a ativação do sistema monócito-macrófago, que é uma parte crucial do processo inflamatório na tempestade de citocinas. Outro dado importante é que pacientes diabéticos apresentam níveis mais elevados de biomarcadores de inflamação, incluindo altos níveis de ferritina, ligando o metabolismo celular e o ferro em neste contexto (GUO et al., 2020). A ferritina parece modular as respostas dos macrófagos a estímulos imunes e desempenhar um papel importante na proteção contra o estresse oxidativo induzido pelo ferro. A doença renal é outra condição em que está documentada a presença de níveis elevados de Ferritina, inclusive associados à elevada mortalidade (MESQUITA et al., 2020).

Albumina Sérica

A albumina sérica (sAlb) é um importante biomarcador sintetizado pelo fígado e sua produção está associada ao estado nutricional do organismo e à inflamação (KIM et al., 2013). Pacientes com DRC frequentemente apresentam níveis baixos de sAlb, que estão associados a menor qualidade de vida e maiores taxas de hospitalização e mortalidade devido ao desequilíbrio na síntese e consumo de albumina sérica causado pelo estado inflamatório crônico e pela suscetibilidade a outras comorbidades (FRIEDMAN e FADEM, 2010; KATO et al., 2010). Os níveis séricos de albumina são determinados pela taxa de síntese e catabolismo hepáticos, ingestão de proteínas e distribuição do volume sanguíneo, de modo que alterações em sua concentração podem avaliar o resultado do tratamento e o prognóstico de pacientes que recebem terapia de substituição renal (HERSELMAN et al., 2010). Não apenas isso, mas os pacientes com DRC com hipoalbuminemia que desenvolvem DRT têm maior probabilidade de desenvolver comorbidades, como DM e insuficiência cardíaca congestiva (HSIUNG et al., 2019). A inflamação interage com sAlb. A perda protéico-energética (PEW) é frequentemente observada em pacientes com DRC e é uma razão importante para o mau prognóstico desses

pacientes (especialmente pacientes em hemodiálise). Quando o corpo está em situação de depleção proteica e energética, estimula a inflamação, que por sua vez leva à PEW, o principal indicador da PEW, ou seja, a albumina sérica (KOVESDY e KALANTAR-ZADEH, 2009). Por outro lado, a sAlb mais baixa está associada a marcadores de validação mais altos (PCR e leucócitos/neutrófilos) (HSIUNG et al., 2019). Além disso, a sAlb também diminui devido à redução da atividade física em pacientes em HD. Em pacientes em hemodiálise de manutenção, a dinâmica da concentração de albumina sérica é um preditor independente de mortalidade por todas as causas e mortalidade cardíaca, e em 2010 foi demonstrado que níveis mais baixos de albumina sérica previam maior mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular (HERSELMAN et al., 2010).

4 METODOLOGIA

4.1 – DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal analítico, com coleta de dados realizada entre os meses de janeiro a junho de 2022, sendo realizado da seguinte maneira: 1ª recrutamento e aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e de questionários socioeconômicos (Apêndice A); 2ª tabulação de dados de prontuário (exames de sangue); 3ª mensuração de citocinas inflamatórias e 4ª avaliação cardiovascular, através da aplicação da Calculadora para estratificação do RCV da SBC.

4.2 – CASUÍSTICA E TAMANHO DA AMOSTRA

O cálculo amostral foi realizado com base no número total de pacientes que realizam diálise nas clínicas selecionadas para o estudo, 238 indivíduos. Admitiu-se um erro amostral de 5% e um nível de confiança de 95%, sendo utilizada uma calculadora amostral (<https://calculareconverter.com.br/calculo-amostal/>) e obtendo o número final mínimo de 147 participantes na pesquisa.

4.3 – LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

A pesquisa foi realizada em três hospitais de Maceió, hospitais terciários com Unidades de Terapia Renal substitutiva, foram eles: Centro de Nefrologia do Hospital Veredas (CNHV), UNIRIM do Hospital Memorial Arthur Ramos (Unirim Hmar) e UNIRIM do Hospital do Coração (Unirim Hcor).

4.4 – CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

4.4.1 – Critérios de inclusão

- Participantes de ambos os sexos;
- Idade superior aos 18 anos
- Diagnóstico de DRC em TRSD há pelo menos 6 meses;
- Usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) e da iniciativa privada.

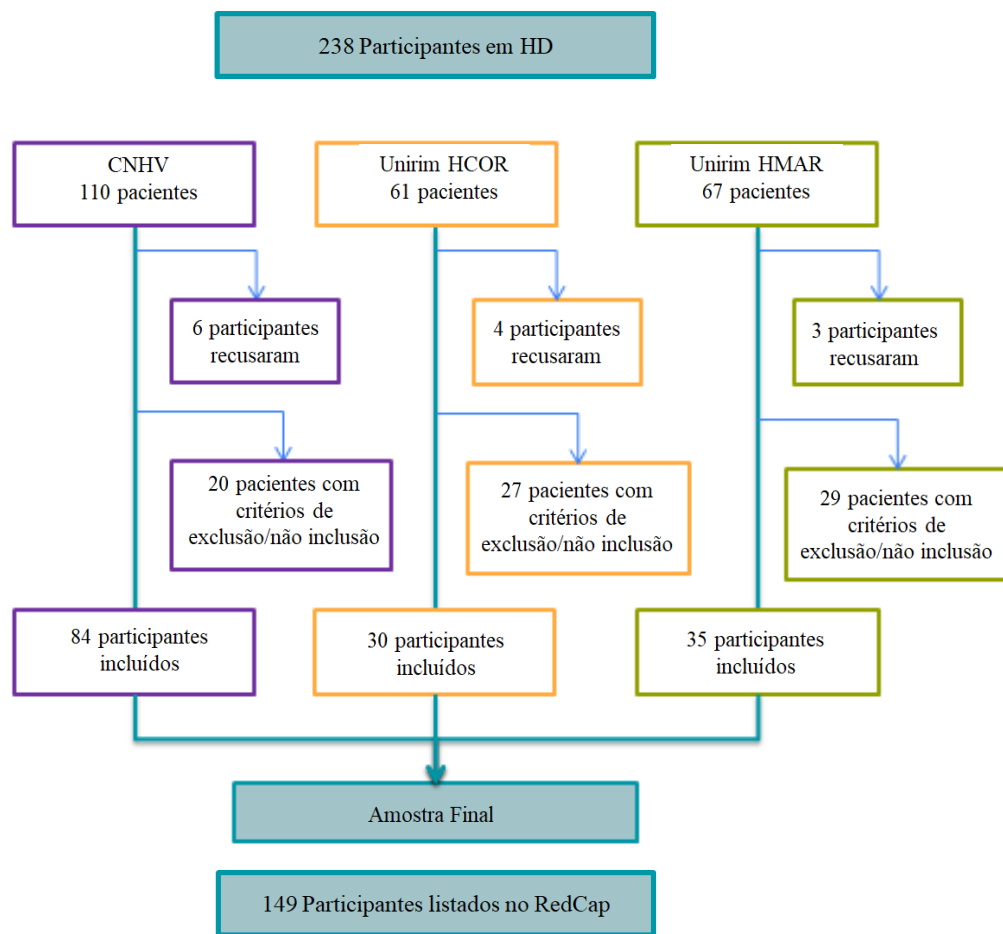
4.4.2 – Critérios de não inclusão e exclusão

- Diagnóstico de neoplasia nos últimos 5 anos (exceto neoplasias de pele não melanoma);
- Gestantes;
- Histórico de internação hospitalar compatível com quadro séptico nos últimos 6 meses;

- Cirurgias de grande porte nos últimos 6 meses;
- Participantes em tratamento para hepatite B ou C e com carga viral elevada de HIV.

Sendo assim, os participantes foram distribuídos de acordo com o fluxograma 1.

Fluxograma 1. Fluxograma da seleção de participantes. CNHV: Centro de Nefrologia do Hospital Veredas. HCOR: Hospital do Coração. HMAR: Hospital Memorial Arthur Ramos. REDCap: Research Electronic Data Capture.



Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

4.5 – CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A aprovação foi obtida pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA), sob número CAAE 48138121.6.0000.0155 (Anexo A) e **Número do Parecer:** 5.047.663.

Após a busca inicial de dados por meio dos prontuários, e identificados possíveis critérios de inclusão/não inclusão/exclusão dos participantes, aqueles que se encaixavam no perfil do presente estudo foram convidados a participarem da pesquisa, visto que atendiam aos critérios de elegibilidade. Na oportunidade, o projeto foi apresentado ao participante,

explicando como se daria cada momento da pesquisa. Foram ainda apresentados ao participante os protocolos bioéticos de sua proteção, culminando na adesão através da assinatura do TCLE. Ficou claro ainda que o participante, a qualquer momento, poderia expressar sua livre vontade de deixar de participar da pesquisa, bem como de solicitar maiores explicações sobre eventuais dúvidas.

4.6 MÉTODO

4.6.1 – *Composição da pesquisa*

1 – Assinatura do TCLE e Preenchimento de instrumentos de coleta

Após assinatura do TCLE (Apêndice A), foi realizada a entrevista do participante, durante o procedimento de hemodiálise, com a aplicação do protocolo de coleta (Apêndice B).

2 – Tabulação de exames de sangue

Foi realizada em dia posterior à fase 1, onde, nos referidos hospitais e serviços de hemodiálise, os prontuários foram acessados para tabulação dos exames constantes na pesquisa, os quais já fazem parte da rotina de coleta dos pacientes.

3 – Coleta de sangue para mensuração dos marcadores de inflamação

As coletas de amostras sanguíneas foram realizadas no início da hemodiálise. As amostras foram mantidas em caixas térmicas com gelo e encaminhadas ao Laboratório de Nutrição Experimental (LNE-UFAL), onde foram centrifugadas (4.000 rpm/10min) e armazenadas em biofreezer a -80°C. Posteriormente, as amostras de soro foram encaminhadas ao Laboratório de Biologia Celular (LBC-UFAL) para análise dos marcadores inflamatórios IL-6 e TNF- α . As amostras foram ainda enviadas ao laboratório do HEMOPAC para análise do PCR. Para a quantificação das citocinas foi utilizado o método ELISA por meio de Mini kits ABTS EDK Human TNF- α e Human IL-6 adquiridos comercialmente da Peprotech®.

4 – Estratificação de Risco cardiovascular

Os participantes foram avaliados quanto ao risco cardiovascular, por meio de um questionário estruturado (Anexo B), baseado no modelo da SBC, com perguntas que abordaram os aspectos relacionados aos fatores de risco cardiovasculares, conforme o ERG. Durante a análise dos resultados, o RCV foi estratificado ainda de acordo com a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017, através dos valores de PCR (interpretados da seguinte forma, quando excluídas causas inflamatórias, infecciosas ou imunes de elevação de PCR): Baixo risco: < 1mg/L; Médio risco: 1 a 2 mg/L; Alto risco: > 2mg/L; Muito alto risco: > 10mg/L.

4.6.2 – Aplicação dos instrumentos de pesquisa

A aplicação dos instrumentos, seja por anamnese, entrevista ou coleta de sangue, foi realizada pelos pesquisadores em ambiente reservado, seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde para evitar a contaminação pelo novo coronavírus, como uso de máscaras, protetores faciais, distanciamento seguro de 2 metros entre os indivíduos e uso regular de álcool em gel para higienização das mãos. Tais instrumentos estão descritos a seguir:

Questionário sociodemográfico e clínico: instrumento desenvolvido exclusivamente para este estudo, onde consta dados sobre idade, sexo, faixa etária, procedência, raça/cor, profissão, renda familiar, escolaridade, estado civil, religião, doenças associadas, cirurgias prévias, hábitos de vida, antropometria (Apêndice B).

Dados bioquímicos: Os exames bioquímicos avaliados no escopo da pesquisa foram coletados a partir do prontuário dos participantes (exames coletados no primeiro trimestre de 2022), sendo exames que já fazem parte da solicitação prevista em regulamentações dos serviços de diálise, foram eles: hematócrito, hemoglobina, ureia inicial, ureia final, creatinina, glicose, cálcio, fósforo, sódio, potássio, transaminase glutâmico pirúvica (TGP), PCR, ferro, ferritina, índice de saturação transferrina, capacidade total de ligação de ferro, proteína total e frações, colesterol total e frações, triglicerídeos, paratormônio (PTH) e fosfatase alcalina.

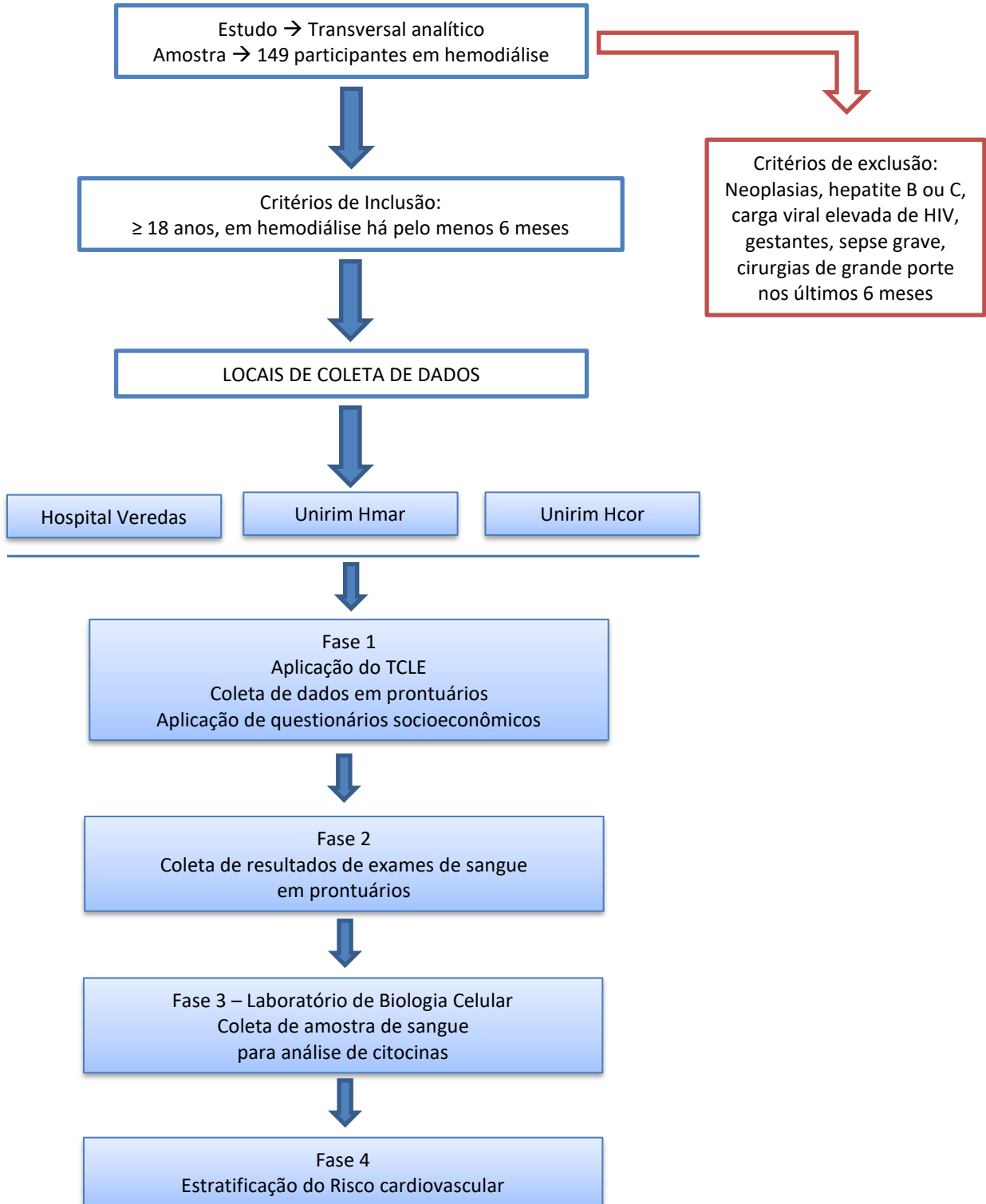
Coleta de amostra de sangue e análise inflamatória: Foi necessário realizar coleta de uma amostra de sangue (realizadas durante o segundo trimestre de 2022) para análise das citocinas inflamatórias: IL-6 e TNF- α . Para minimizar qualquer tipo de desconforto, essa coleta foi realizada no início do procedimento de hemodiálise, através do acesso já puncionado para a realização da sessão de diálise. As amostras de sangue para realização dos ensaios bioquímicos (mediadores inflamatórios) foram mantidas em caixa térmica com gelo, e imediatamente encaminhadas ao Laboratório de Nutrição Experimental (LNE-UFAL), onde foram centrifugadas (4.000 rpm/10min) e armazenadas em biofreezer a -80°C. Posteriormente, as amostras de soro foram encaminhadas ao Laboratório de Biologia Celular (LBC-UFAL), onde foram realizadas as análises. Todas as amostras de sangue recolhidas para o âmbito desta pesquisa foram descartadas após a realização das devidas avaliações. O descarte foi feito após realização de análise de citocinas no LBC-UFAL.

Calculadora para Estratificação de Risco Cardiovascular: disponibilizada no site da SBC (<http://departamentos.cardiol.br/sbc-da/2015/CALCULADORAER2017/index.html>), avalia o ERG, através de um questionário estruturado (Anexo B), avaliando os seguintes aspectos: presença de aterosclerose significativa, eventos ateroscleróticos, DM, LDL-colesterol, sexo, idade conforme o sexo, histórico familiar de DCV prematura, taxa de filtração glomerular

(TFG), tabagismo, HAS, SM, albuminúria. Estes dados servem de base para o cálculo de RCV, agrupando estes participantes entre: muito alto, alto, intermediário e baixo risco cardiovascular.

Abaixo, encontra-se o Fluxograma 2, descrevendo detalhadamente todas as ferramentas e avaliações realizadas, desde o desenho inicial do estudo até as fases decorridas.

Fluxograma 2. Detalhamento do desenho e fases do estudo.



Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

4.7 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

Após a coleta, os dados que foram periodicamente tabulados e inseridos no programa REDcap®, o qual gerou planilhas do Software Excel® 2010. REDCap é a sigla para RESEARCH ELETRONIC DATA CAPTURE, uma sofisticada plataforma para coleta, gerenciamento e disseminação de dados de pesquisas. É uma plataforma digital com uso amigável, a partir de um computador, tablet ou smartphone, que funciona em modos online e off-line. Foi criado em 2004 por pesquisadores da Vanderbilt University (Tennessee, EUA). É financiado pelo National Institute of Health (NIH), e tem apoio técnico-científico do REDCap Consortium, constituído por mais de 3.900 instituições (membros ativos) em mais de 135 países nos 6 continentes. Foi introduzido no Brasil em 2011 e hoje, o Consórcio REDCap Brasil é a entidade responsável no país pela representação oficial da ferramenta junto a mais de 180 renomadas instituições.

As variáveis categóricas foram expressas como frequência absoluta, e frequências relativas em porcentagens. Dados categóricas foram comparados usando os testes do qui-quadrado ou exato de Fischer. As variáveis contínuas foram primeiramente avaliadas quanto a normalidade usando o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, e análise da assimetria dos dados através de histogramas e análise de medidas de dispersão. Os dados contínuos foram expressos como médias \pm desvio padrão ou mediana e amplitude interquartil para dados paramétricos e não-paramétricos, respectivamente. Para comparações dos dados contínuos entre dois grupos independentes foi usado o teste *t de student* ou teste de Mann-Whitney em variáveis paramétricas e não-paramétricas, respectivamente. Além disso, para avaliar a performance em detectar escore de alto risco, seja pela SBC ou PCR, dos biomarcadores inflamatórios, foram construídas curvas ROC e calculada a área sob a curva ROC (AUC-ROC) com intervalos de confiança de 95%. Dentre os vários *cut-offs* da curva ROC de cada biomarcador, foi determinado o melhor *cut-off* usando o índice de Youden mais alto (Índice de Youden = sensibilidade + especificidade - 1), sendo representado os respectivos valores de sensibilidade e especificidade.

Por fim, modelos de regressão logística multivariada foram incorporados para avaliar a associação independente das variáveis de interesse para explicar os escores de risco pela SBC e pelo PCR. Para isso, primeiramente as variáveis foram avaliadas de maneira univariada, e aquelas que tiveram valor de $p < 0,20$, foram consideradas para entrada nos modelos multivariados, bem como possíveis confundidores. A colinearidade entre variáveis contínuas selecionadas foi avaliada. Variáveis categóricas com frequência menor que 10 casos no cruzamento com a variável dependente foram retiradas da análise. As variáveis selecionadas

foram submetidas ao método stepwise do tipo backward. Esse método consiste na inclusão inicial de todas as variáveis selecionadas e posterior retirada de uma a uma de acordo com critério matemático (maior valor de p) em cada modelo gerado no passo-a-passo, até a obtenção do modelo final, contendo apenas variáveis com $p < 0,30$ para explicação dos escores de risco. O *odds ratio* com respectivos intervalos de confiança de 95% foram calculados para cada variável independente nos modelos. Os dados foram analisados usando o software SPSS para Macintosh, versão 23 (Armonk, NY: IBM Corp.). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos para as análises.

5 PRODUTO

5.1 – RISCO CARDIOVASCULAR E SUA ASSOCIAÇÃO COM BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS NA DOENÇA RENAL CRÔNICA DIALÍTICA, submetido segundo as normas do *Journal of the American Medical Association – JAMA Cardiology*.

Key Points

Pergunta: qual a associação entre o risco cardiovascular e inflamação em pacientes dialíticos?

Descobertas: Neste estudo transversal analítico, incluindo 149 indivíduos em hemodiálise, idade, diabetes e obesidade estiveram associados ao maior RCV. A ferritina e o c-LDL fora da meta de tratamento estão significativamente elevados no grupo de muito alto RCV. IL-6 e TNF α foram detectados e estão elevados dentro da amostra.

Significados: Estes achados reforçam o conceito de que a inflamação não somente se mostra como um marcador de risco, mas também um fator de risco para o desenvolvimento e progressão da doença aterosclerótica.

RESUMO

Importância: Compreender a magnitude e o impacto da doença renal crônica (DRC) sobre o risco cardiovascular (RCV) e de que maneira isto se associa com os biomarcadores inflamatórios é um ponto chave para reduzir o elevado risco e a ocorrência de eventos cardiovasculares.

Objetivo: Analisar o RCV em indivíduos com DRC em hemodiálise e associar com marcadores inflamatórios.

Desenho: Estudo transversal, com análise epidemiológica/bioquímica/antropométrica; aferição do escore de RCV e mensuração de citocinas inflamatórias.

Cenário: Estudo multicêntrico, em hospitais terciários públicos e privados.

Participantes: Ambos os sexos, idade superior a 18 anos, DRC em HD há pelo menos 6 meses.

Exposição: DCV e DRC em hemodiálise.

Principal(is) Resultado(s) e Medida(s): fatores clássicos de RCV, ferritina, IL-6, TNF α .

Resultados: Dos 149 participantes incluídos, 96 (64,4%) eram homens, e a média (DP) de idade foi de 58 (\pm 15) anos. Na amostra, 133 (89,3%) indivíduos hipertensos. Escores de RCV: 105 (70,5%) de alto risco e 44 (29,5%) de muito alto risco. O grupo de muito alto risco apresentou: média de idade mais elevada; maioria de idosos (56,8%) e diabéticos (86,4%); alto número de obesos (33,3% x 17,4%, $p=0,043$); mais de 80% sem controle adequado dos níveis de c-LDL. Ferritina consideravelmente mais elevada no grupo de muito alto risco, 74% versus 27% ($p<0,001$). Não houve diferença significativa na análise univariada dos valores de IL-6 e TNF α entre os grupos. A ferritina teve uma AUC-ROC (com intervalo de confiança de 95%) de 0,715 tendo assim uma boa medida de separabilidade no cut-off de 338,75ng/dL, com sensibilidade de 74,4% e especificidade de 76%. ($p<0,001$). A regressão logística evidenciou que a ferritina está relacionada ao evento cardiovascular, com um odds ratio de 1,005 num intervalo de confiança de 95% (1,001 - 1,008), com $p=0,009$.

Conclusões e Relevância: Neste estudo transversal, os fatores clássicos de RCV influenciam e elevam significativamente o risco de eventos nos pacientes dialíticos, sendo a hipertensão, diabetes, obesidade e dislipidemia os de maior impacto. Quanto da associação com os biomarcadores inflamatórios, a ferritina e a ferritina x TNF α estão significativamente superiores naqueles indivíduos que tiveram algum evento cardiovascular.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é definida como uma anormalidade na estrutura e/ou na função renal presente por um período igual ou superior a três meses. Trata-se de uma enfermidade de caráter progressivo, de modo que, nos estágios finais da DRC, a hemodiálise (HD) é o tratamento de substituição renal amplamente utilizado, cujo objetivo é a remoção de solutos e fluidos urêmicos¹⁻⁴.

As doenças cardiovasculares (DCV) representam um grande desafio para a saúde já que são a principal causa de morte em todo o mundo. Pacientes submetidos à HD tem um risco cardiovascular (RCV)⁵ consideravelmente superior ao da população em geral, isto porque, a despeito do benefício pretendido com esta terapêutica, estes indivíduos acabam por apresentar alterações orgânicas e inflamatórias específicas, além de lesões induzidas pela terapia substitutiva⁶⁻¹⁰.

Alguns fatores de risco cardiovascular (FRCV) clássicos e comumente encontrados na população com DRC são: diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, obesidade, tabagismo, proteinúria/microalbuminúria, anemia, insuficiência cardíaca. Dentre os fatores de risco emergentes e/ou relacionados à doença renal crônica dialítica destacam-se a anemia, os distúrbios do metabolismo mineral, a presença de inflamação sistêmica e exacerbação de estresse oxidativo¹¹.

Nas pessoas com DRC existe um estado pró-inflamatório que contribui substancialmente para a morbidade e mortalidade, já que ocorre a aceleração da aterosclerose¹². E ainda, a inflamação contribui para a progressão da injúria renal ao induzir a liberação de citocinas e o aumento da produção e atividade das moléculas de adesão, que contribuem para a adesão e migração dos linfócitos T para o interstício, atraindo os fatores pró-fibróticos. Embora sejam muitos os marcadores e mediadores inflamatórios encontrados em doentes com DRC

para promover a DCV, destacam-se a interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), proteína C-reativa (PCR) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF α)¹³⁻¹⁵.

Desse modo, após a construção de um banco de dados, os participantes foram caracterizados através de questionários estruturados, dados antropométricos e de laboratório, medições de biomarcadores plasmáticos e da calculadora para estratificação de risco cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), com base no escore de risco global (ERG)¹⁶.

Assim, utilizando este conjunto de dados, nós temos (1) estratificado e analisado o risco cardiovascular em indivíduos com doença renal crônica em hemodiálise e (2) sua associação com marcadores inflamatórios.

MÉTODOS

Desenho: Estudo transversal analítico, com coleta de dados realizada entre os meses de janeiro a junho de 2022. Coletados dados em prontuários e realizada entrevista para aplicação de questionários socioeconômicos/clínicos/antropométricos estruturados; tabulados dados de prontuário (exames de sangue); coletadas amostras sanguíneas para mensuração de citocinas inflamatórias e estratificado o risco cardiovascular, através da aplicação da Calculadora para estratificação do RCV da SBC.

Participantes: Dos indivíduos que realizam hemodiálise nos centros selecionados (n = 238), admitiu-se um erro amostral de 5% e um nível de confiança de 95%, sendo utilizada uma calculadora amostral (<https://calculareconverter.com.br/calculo-amostal/>) e obtendo o número final mínimo de 147 participantes na pesquisa. Foram incluídos participantes de ambos os sexos, com idade superior aos 18 anos e diagnóstico de DRC em TRSD há pelo menos 6 meses. Os participantes eram provenientes tanto Usuários do Sistema Único de Saúde (público) quanto da iniciativa privada. Não foram incluídos e foram excluímos aqueles com diagnóstico de neoplasia nos últimos 5 anos (exceto neoplasias de pele não melanoma); indivíduos que tinham

aneurisma da aorta abdominal ou que tinham feito reparo prévio da artéria aórtica abdominal ou implante de stent de aorta; gestantes; histórico de internação hospitalar compatível com quadro séptico nos últimos 6 meses; cirurgias de grande porte nos últimos 6 meses; participantes em tratamento para hepatite B ou C e com carga viral elevada de HIV, pois estes fatores poderiam confundir e alterar a análises inflamatória. Dados de raça e etnia, comorbidades, hábitos de vida e demais dados epidemiológicos foram autorreferidos pelos participantes por meio de questionário no centro de avaliação.

Aqueles que evoluíram com alguma infecção importante (sepsis) ou internação ao longo da execução do estudo, foram excluídos do estudo. Assim, a amostra foi composta por 149 participantes, dos quais foram coletadas as citocinas (IL-6 e TNF α) e realizado o cálculo do risco cardiovascular. Este estudo recebeu a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA), sob número CAAE 48138121.6.0000.0155 e Número do Parecer: 5.047.663. em outubro de 2021. Todos os participantes do estudo forneceram consentimento livre e informado por escrito. Este estudo seguiu a diretriz Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE).

Cenário: A pesquisa foi realizada em três hospitais terciários de Maceió, nas respectivas Unidades de Terapia Renal substitutiva.

Recrutamento e Preenchimento de instrumentos de coleta. Foi realizada a entrevista do participante, durante o procedimento de hemodiálise, com a aplicação do protocolo de coleta, incluindo dados epidemiológicos, doenças pregressas e dados antropométricos.

Tabulação de exames de sangue. Foram acessados os prontuários para tabulação dos exames constantes na pesquisa, os quais já fazem parte da rotina de coleta dos pacientes.

Os exames bioquímicos avaliados foram coletados no primeiro trimestre de 2022, sendo exames que já fazem parte da solicitação prevista em regulamentações dos serviços de diálise.

Estratificação de Risco cardiovascular. Os participantes foram avaliados quanto ao risco cardiovascular, por meio de um questionário estruturado, disponibilizado no site da SBC (<http://departamentos.cardiol.br/sbc-da/2015/CALCULADORAER2017/index.html>), com perguntas que abordaram os aspectos relacionados aos fatores de risco cardiovasculares, conforme o escore de risco global (ERG), avaliando os seguintes aspectos: presença de aterosclerose significativa, eventos ateroscleróticos, DM, LDL-colesterol, sexo, idade conforme o sexo, histórico familiar de DCV prematura, taxa de filtração glomerular (TFG), tabagismo, HAS, SM, albuminúria. Estes dados servem de base para o cálculo de RCV, agrupando estes participantes entre: muito alto, alto, intermediário e baixo RCV.

Coleta de sangue para mensuração dos marcadores de inflamação. As coletas de amostras sanguíneas foram realizadas no início da hemodiálise. As amostras foram mantidas em caixas térmicas com gelo e encaminhadas ao Laboratório de Nutrição Experimental (LNE-UFAL), onde foram centrifugadas (4.000 rpm/10min) e armazenadas em biofreezer a -80°C. Posteriormente, as amostras de soro foram encaminhadas ao Laboratório de Biologia Celular (LBC-UFAL) para análise dos marcadores inflamatórios IL-6 e TNF- α . Para a quantificação das citocinas foi utilizado o método ELISA por meio de Mini kits ABTS EDK Human TNF- α e Human IL-6 adquiridos comercialmente da Peprotech®. Todas as amostras de sangue recolhidas para o âmbito desta pesquisa foram descartadas após as devidas avaliações.

Análise estatística

Após a coleta, os dados que foram periodicamente tabulados e inseridos no programa REDcap®, o qual gerou planilhas do Software Excel® 2010. As variáveis categóricas foram expressas como frequência absoluta, e frequências relativas em porcentagens. Dados categóricos foram comparados usando os testes do qui-quadrado ou exato de Fischer. As variáveis contínuas foram primeiramente avaliadas quanto à normalidade usando o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, e análise da assimetria dos dados através de histogramas

e análise de medidas de dispersão. Os dados contínuos foram expressos como médias \pm desvio padrão ou mediana e amplitude interquartil para dados paramétricos e não-paramétricos, respectivamente. Para comparações dos dados contínuos entre dois grupos independentes foi usado o teste *t de student* ou teste de Mann-Whitney em variáveis paramétricas e não-paramétricas, respectivamente. Além disso, para avaliar a performance em detectar escore de alto risco pela SBC, dos biomarcadores inflamatórios, foram construídas curvas ROC e calculada a área sob a curva ROC (AUC-ROC) com intervalos de confiança de 95%. Dentre os vários *cut-offs* da curva ROC de cada biomarcador, foi determinado o melhor *cut-off* usando o índice de Youden mais alto (Índice de Youden = sensibilidade + especificidade - 1), representando os respectivos valores de sensibilidade e especificidade.

Por fim, modelos de regressão logística multivariada foram incorporados para avaliar a associação independente das variáveis de interesse para explicar os escores de risco pela SBC e pelo PCR. Para isso, primeiramente as variáveis foram avaliadas de maneira univariada, e aquelas que tiveram valor de $p < 0,20$, foram consideradas para entrada nos modelos multivariados, bem como possíveis confundidores. A colinearidade entre variáveis contínuas selecionadas foi avaliada. Variáveis categóricas com frequência menor que 10 casos no cruzamento com a variável dependente foram retiradas da análise. As variáveis selecionadas foram submetidas ao método stepwise do tipo backward. Esse método consiste na inclusão inicial de todas as variáveis selecionadas e posterior retirada de uma a uma de acordo com critério matemático (maior valor de p) em cada modelo gerado no passo-a-passo, até a obtenção do modelo final, contendo apenas variáveis com $p < 0,30$ para explicação dos escores de risco. O *odds ratio* com respectivos intervalos de confiança de 95% foram calculados para cada variável independente nos modelos. Os dados foram analisados usando o software SPSS para Macintosh, versão 23 (Armonk, NY: IBM Corp.). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos para as análises.

RESULTADOS

Dos 149 participantes incluídos, 96 (64,4%) eram homens, e a média (DP) de idade foi de 58 (\pm 15) anos. Na amostra, 72 (48,3%) participantes são idosos, tendo acima de 60 anos. O histórico médico referente aos fatores de risco cardiovascular revelou que 81 (54,4%) indivíduos eram diabéticos, 133 (89,3%) hipertensos e 32 (21,5%) obesos. Em relação às DCV, 36 participantes eram sabidamente portadores de algum tipo cardiopatia, somados a 8 participantes que já haviam apresentado eventos decorrentes de aterosclerose significativa em artéria coronariana, cerebrovascular e periférica. Estes dados permitiram o cálculo dos escores de RCV da amostra, conforme a calculadora de risco da SBC, identificando 105 (70,5%) participantes de alto risco e 44 (29,5%) participantes de muito alto risco cardiovascular.

Comparações e associações observacionais entre alto e muito alto risco cardiovascular

A amostra foi então dividida em dois grupos: alto e muito alto RCV, com base na estratificação de acordo com o escore da SBC. As características basais do estudo transversal estratificado por risco cardiovascular são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Caracterização demográfica, doenças associadas (DM, HAS, obesidade, cardiopatia e outras doenças), cirurgias prévias e hábitos de vida dos participantes com DRC em TRS de acordo com o escore de RCV definido pela SBC.

	Risco cardiovascular (SBC)		p*
	Risco alto n=105	Risco muito alto n=44	
Sexo			0,613
Masculino	69 (65,7)	27 (61,4)	
Feminino	36 (34,3)	17 (38,6)	
Idade, anos	56,1 \pm 15,6	61,6 \pm 12,9	0,04
Faixa etária			0,007
Adulto	62 (59,1)	19 (43,2)	
Idoso	43 (40,9)	25 (56,8)	
Raça/Cor			0,813
Branca	24 (22,9)	12 (27,9)	
Preta	14 (13,3)	4 (9,3)	
Parda	63 (60)	26 (60,5)	
Amarela	2 (1,9)	1 (2,3)	
Indígena	2 (1,9)	0 (0)	
Procedência			0,644
Capital	65 (61,9)	29 (65,9)	

Interior	40 (38,1)	15 (34,1)	
Escolaridade			0,324
Sem instrução	4 (3,8)	1 (2,3)	
Ensino fundamental incompleto	39 (37,1)	8 (18,2)	
Ensino fundamental completo	5 (4,8)	2 (4,5)	
Ensino médio incompleto	8 (7,6)	6 (13,6)	
Ensino médio completo	23 (21,9)	12 (27,3)	
Ensino superior incompleto	10 (9,5)	4 (9,1)	
Ensino Superior completo	16 (15,2)	11 (25)	
Estado civil			0,734
Casado/União estável/Com companheiro	71 (67,6)	31 (70,5)	
Solteiro/Sem companheiro	34 (32,4)	13 (29,5)	
Crença religiosa			0,151
Não	14 (13,3)	2 (4,5)	
Sim	91 (86,7)	42 (95,5)	
Renda familiar			0,027
>3 salários mínimos	39 (37,1)	25 (56,8)	
<3 salários mínimos	66 (62,9)	19 (43,2)	
DM			<0,001
Não	62 (59)	6 (13,6)	
Sim	43 (41)	38 (86,4)	
HAS			0,396
Não	13 (12,4)	3 (6,8)	
Sim	92 (87,6)	41 (93,2)	
Obesidade			0,043
Não	83 (82,2)	28 (66,7)	
Sim	18 (17,8)	14 (33,3)	
Cardiopatia			<0,001
Não	105 (100)	8 (18,2)	
Sim	0 (0)	36 (81,8)	
Outras doenças			0,524
Não	77 (73,3)	30 (68,2)	
Sim	28 (26,7)	14 (31,8)	
Cirurgias prévias			0,073
Não	33 (33,3)	7 (17,9)	
Sim	66 (66,7)	32 (82,1)	
Etilismo			0,732
Não	98 (93,3)	40 (90,9)	
Sim	7 (6,7)	4 (9,1)	
Ex-etilismo			0,358
Não	53 (51,5)	19 (43,2)	
Sim	50 (48,5)	25 (56,8)	

Tabagismo			0,636
Não	100 (97,1)	42 (95,5)	
Sim	3 (2,9)	2 (4,5)	
Ex-tabagismo			0,592
Não	64 (61,5)	25 (56,8)	
Sim	40 (38,5)	19 (43,2)	
Faz uso de alguma droga ilícita			0,100
Não	102 (98,1)	44 (100)	
Sim	2 (1,9)	0 (0)	

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. Dados quantitativos expressos como média \pm desvio padrão. *Foi usado o teste do qui-quadrado ou exato de Fisher para dados categóricos e o teste t de Student para dados contínuos. DM: diabetes melitus, HAS: hipertensão arterial sistêmica, DRC: doença renal crônica, TRS: terapia renal substitutiva, RCV: risco cardiovascular, SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Como observado, o grupo de muito alto risco apresentou uma média de idade mais elevada, de 61 anos, além de ser composto em sua maioria por idosos (56.8%) e diabéticos (86.4%) com diferença estatisticamente significativa. Apresenta ainda um alto número de indivíduos obesos, sendo praticamente o dobro quando comparados ao grupo de alto risco (33.3% x 17,4%, $p=0,043$) o que é também fator contributivo para eventos cardiovasculares. Chega a 82% o número dos indivíduos deste grupo que não tem o c-LDL dentro da meta de tratamento preconizada.

A tabela 2 traz a comparação de acordo com as características antropométricas, parâmetros laboratoriais e biomarcadores de inflamação dentro da amostra estudada.

Tabela 2. Características antropométricas e parâmetros laboratoriais e inflamatórios dos participantes com DRC em TRS de acordo com o escore de RCV definido pela SBC.

	Risco cardiovascular (SBC)		p*
	Risco alto n=105	Risco muito alto n=44	
IMC (kg/m²)	25,8 \pm 5,5	26,9 \pm 5,4	0,258
Estado antropométrico			0,194
Baixo peso	6 (5,9)	3 (7,1)	
Eutrofia	42 (41,6)	12 (28,6)	
Sobrepeso	35 (34,7)	13 (31)	
Obesidade	18 (17,8)	14 (33,3)	
Circunferência de cintura (cm)	93,3 \pm 14,1	97 \pm 17,1	0,343
Relação cintura quadril (cm)	0,6 \pm 0,1	0,6 \pm 0,1	0,260
Kt/V	1,56 \pm 0,5	1,56 \pm 0,37	0,937

Adequacidade de diálise (Kt/V)			0,450
Não	21 (22,3)	7 (16,7)	
Sim	73 (77,7)	35 (83,3)	
Hematócrito (%)	28,2 ± 6,8	29,9 ± 6,2	0,162
Anemia (hematócrito)			0,100
Não	9 (8,7)	4 (9,3)	
Sim	95 (91,3)	39 (90,7)	
Hemoglobina (g/dL)	9,5 ± 2,2	10 ± 1,9	0,234
Anemia (hemoglobina)			0,308
Não	21 (20,2)	12 (27,9)	
Sim	83 (79,8)	31 (72,1)	
RDW (%)	14,9 ± 1,4	14,9 ± 1,2	0,999
Ureia inicial (mg/dL)	13,4 (11,7 - 15,7)	13,1 (10,9 - 15,5)	0,516
Ureia final (mg/dL)	40 (30 - 51,5)	43 (33 - 55)	0,237
Creatinina (mg/dL)	9,6 (7,5 - 11,4)	9,2 (6,8 - 10,8)	0,301
Glicose (mg/dL)	120 (83,5 - 167,9)	151 (97 - 237)	0,094
Cálcio (mg/dL)	8,9 ± 1,1	8,8 ± 0,8	0,783
Fósforo (mg/dL)	5 ± 1,7	5,7 ± 2	0,024
Sódio (mEq/L)	139 ± 3	139 ± 4	0,940
Colesterol total (mg/dL)	138 ± 47	149 ± 45	0,352
c-LDL (mg/dL)	72 ± 33	84 ± 36	0,167
c-LDL dentro da meta terapêutica (< 70mg/dL alto e < 50mg/dL no muito alto)			0,004
Não	16 (47,1)	23 (82,1)	
Sim	18 (52,9)	5 (17,9)	
PTH (pg/mL)	455 (208 - 817)	363 (215,6 - 490)	0,474
Hiperparatireoidismo			0,751
Não	9 (11,7)	3 (8,6)	
Sim	68 (88,3)	32 (91,4)	
Fosfatase alcalina (U/L)	93,4 (62,2 - 142)	93,5 (72,7 - 153,9)	0,629
Hiper/Hiponatremia			0,492
Não	29 (85,3)	26 (86,7)	
Hipernatremia	0 (0)	1 (3,3)	
Hiponatremia	5 (14,7)	3 (10)	
Potássio (mEq/L)	5,9 ± 1,2	5,4 ± 1	0,026
Hiper/hipocalemia			0,130
Não	10 (9,6)	8 (18,6)	
Hipercalemia	94 (90,4)	35 (81,4)	
Hipocalemia	0 (0)	0 (0)	
TGP (U/L)	10 (7 - 15)	11 (9 - 20)	0,096
Proteína total (g/dL)	6,55 ± 0,55	6,92 ± 0,69	0,001
Albumina (g/dL)	3,76 ± 0,37	3,81 ± 0,38	0,412

Hipoalbuminemia			0,100
Não	102 (98,1)	41 (100)	
Sim	2 (1,9)	0 (0)	
PCR	5,9 (4,9 - 15,2)	6,2 (2,4 - 14,9)	0,450
Inflamação (PCR)			0,068
1 risco baixo (< 1)	27 (27,8)	5 (12,8)	
2 risco médio (1 - 2)	5 (5,2)	5 (12,8)	
3 risco alto (> 2)	28 (28,9)	17 (43,6)	
4 risco muito alto (> 10)	37 (38,1)	12 (30,8)	
Ferro	58,95 (26,2 - 86,25)	55 (32,2 - 84,5)	0,756
Ferritina	206 (74 - 331)	408 (324 - 484)	<0,001
Inflamação (Ferritina)			<0,001
Não	76 (73,1)	11 (25,6)	
Sim	28 (26,9)	32 (74,4)	
Saturação de transferrina	26 (11,3 - 37)	26,5 (14 - 34,5)	0,744
CTLF	252 ± 52,4	249,7 ± 59,7	0,818
IL 6 (pg/mL)	73,4 (32,81 - 136,26)	60,4 (19,81 - 95,08)	0,164
TNFα (pg/mL)	172,05 (95,93 - 248,26)	162,17 (89,4 - 205,14)	0,714
IL-6 x Ferritina	13641 (4879 - 26624)	17952 (4296 - 40753)	0,386
IL-6 x TNFα	10811 (3841 - 19053)	12824 (5417 - 21733)	0,988
Ferritina x TNFα	17546 (5283 - 76236)	72538 (19307 - 98567)	0,021
Ferritina x TNFα x IL-6	1076714 (526462 - 3525838)	3691065 (778506 - 8481551)	0,055

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. Dados quantitativos expressos como média \pm desvio padrão ou como mediana e amplitude interquartil entre parêntesis. *Foi usado o teste do qui-quadrado para dados categóricos ou exato de Fisher. Para dados contínuos foi usado o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney conforme apropriado. DRC: doença renal crônica, TRS: terapia renal substitutiva, RCV: risco cardiovascular, SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Conforme a tabela 2, a ferritina esteve consideravelmente mais elevada no grupo de muito alto risco, sendo seu valor médio de 408ng/mL versus 206ng/mL no grupo de alto risco. Quando avaliados ainda seus valores de referência (de 23 a 336 ng/mL em homens e de 12 a 306 ng/mL em mulheres), esteve alterada em mais de 74% dos participantes do grupo de muito alto risco e somente 27% no grupo de alto risco ($p < 0,001$).

Não houve diferença significativa na análise univariada dos valores de IL-6 e TNF α nos grupos estudados. Entretanto, a análise combinada de ferritina x TNF α , bem como de ferritina x TNF α x IL-6 demonstrou diferença significativa entre os grupos, estando mais elevada no grupo de muito alto risco.

Na figura 1, observamos a curva ROC construída com base nos pacientes de muito alto RCV, avaliando a performance dos biomarcadores inflamatórios para detecção do referido risco.

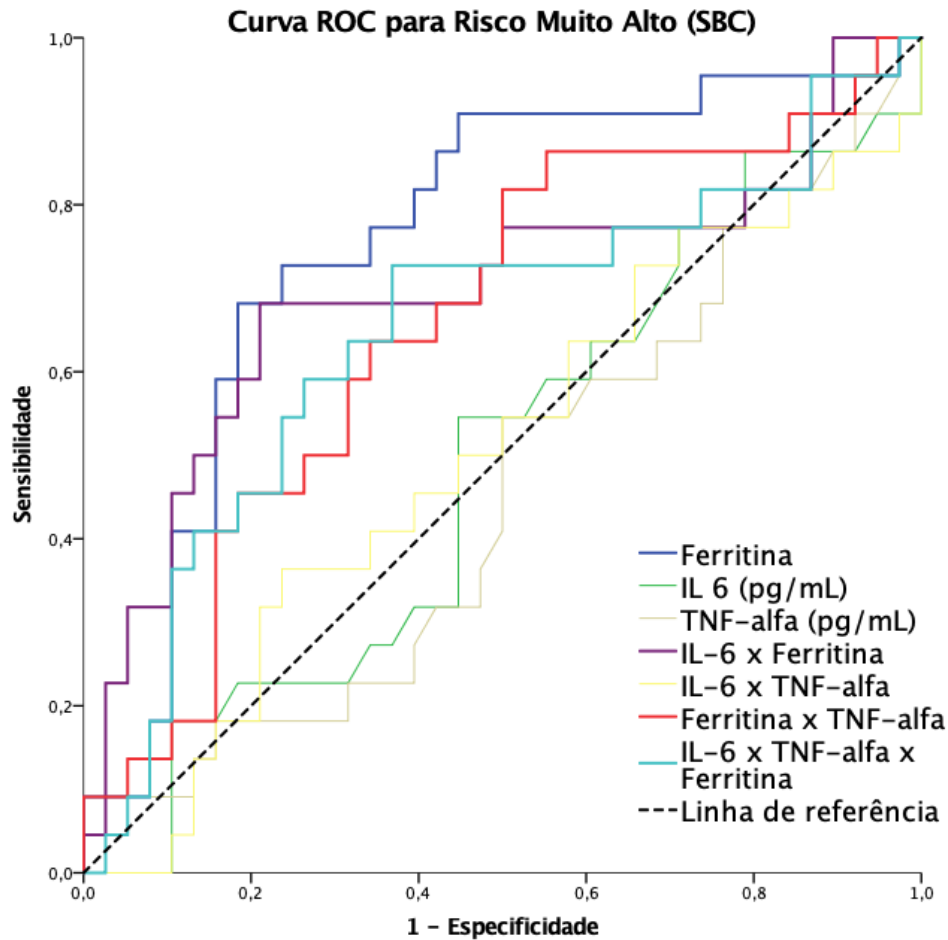


Figura 1. Curva ROC avaliando a performance dos biomarcadores inflamatórios para detecção de risco muito alto pela SBC.

A ferritina, a IL-6 x ferritina e a IL-6 x TNF α x ferritina são os que apresentam maior área sob a curva, revelando um melhor desempenho no teste como discriminador de pacientes com evento cardiovascular. Vale ressaltar que a ferritina teve uma AUC-ROC (com intervalo de confiança de 95%) de 0,715 tendo assim uma boa medida de separabilidade no cut-off de 338,75ng/dL, com sensibilidade de 74,4% e especificidade de 76%. ($p < 0,001$).

A tabela 3 apresenta os pontos de corte dos diferentes biomarcadores da amostra para a detecção do risco cardiovascular muito alto, ou seja, para aqueles indivíduos que apresentaram algum evento cardiovascular.

Tabela 3. Cut-off dos biomarcadores inflamatórios para detecção de risco muito alto pela SBC.

	cut-off	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	AUC-ROC (IC 95%)	p
Ferritina (ng/mL)	338,75	74,4	76	0,715 (0,623 - 0,807)	<0,001
IL 6 (pg/mL)	185,035	13,3	86,6	0,414 (0,292 - 0,536)	0,164
TNF- α (pg/mL)	359,035	12,5	95,3	0,473 (0,326 - 0,619)	0,714
Ferritina x IL-6	22652,07	50	73,2	0,554 (0,427 - 0,68)	0,386
Ferritina x TNF α	45851,18	66,7	67,4	0,672 (0,535 - 0,808)	0,021
IL-6 x TNF α	19299,09	36,4	76,3	0,501 (0,346 - 0,657)	0,988
IL-6 x TNF α x Ferritina	1861913,15	72,7	63,2	0,65 (0,497 - 0,802)	0,055

AUC-ROC: área sob a curva ROC. IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

Por fim, a regressão logística multivariada na análise de eventos cardiovasculares, demonstrou em seu modelo final, excluindo-se os diversos fatores confundidores, que a ferritina segue como preditor de evento, com um odds ratio de 1,005 num intervalo de confiança de 95% (1,001 - 1,008), com $p=0,009$ (tabela 4).

Tabela 4. Regressão logística multivariada avaliando fatores associados ao risco muito alto pela classificação da SBC.

	SBC: Risco Muito Alto			
	Modelo inicial		Modelo final	
	Odds ratio (IC 95%)	p	Odds ratio (IC 95%)	p
Sexo (masculino)	0,939 (0,177 - 4,973)	0,941	-	-
Idade, anos	1,011 (0,955 - 1,071)	0,7	-	-
Obesidade (sim)	1,192 (0,187 - 7,608)	0,853	-	-
Hematócrito (%)	1,071 (0,934 - 1,228)	0,327	1,094 (0,966 - 1,239)	0,156
Glicose (mg/dL)	0,998 (0,992 - 1,005)	0,59	-	-
Fósforo (mg/dL)	1,48 (0,894 - 2,452)	0,128	1,409 (0,903 - 2,199)	0,131
Potássio (mEq/L)	0,713 (0,292 - 1,743)	0,458	-	-
TGP (U/L)	1,026 (0,929 - 1,132)	0,616	-	-
Proteína total (mg/dL)	3,973 (1,008 - 15,66)	0,049	4,55 (1,278 - 16,195)	0,019
Ferritina (ng/mL)	1,005 (1 - 1,009)	0,037	1,005 (1,001 - 1,008)	0,009
IL-6 (pg/mL)	1,011 (0,997 - 1,026)	0,12	1,009 (0,997 - 1,021)	0,154
TNF α (pg/mL)	1,002 (0,996 - 1,008)	0,473	-	-

*Foi usado o método stepwise do tipo backward para obtenção do modelo final. IC95%: intervalo de confiança de 95%.

DISCUSSÃO

O desempenho cardíaco e a função renal estão estritamente interconectados e a comunicação entre esses órgãos ocorre por meio de várias vias. Pensa-se que a sobreposição entre DCV e DRC denota processos fisiopatológicos comuns que se relacionam de forma prejudicial para promover a Síndrome Cardiorenal tipo 4, caracterizada por um ciclo de disfunção orgânica¹⁷⁻²¹.

O fato de a amostra contemplar indivíduos dialíticos, *per si*, resultou entre os participantes em graus elevados de RCV, o que, associado às comorbidades presentes na amostra, acabam agravando suas condições clínicas e aumentando consideravelmente as chances de um desfecho negativo a curto prazo. A prevalência extremamente elevada de HAS é apontada em diversos trabalhos com o risco aumentado para desfechos negativos quando da avaliação univariável, deixando claro o impacto da HAS nestes pacientes, como apontam Mennuni e colaboradores²².

Análise dos grupos alto e muito alto risco cardiovascular

Neste estudo, foi encontrada uma correlação positiva da idade, diabetes e obesidade com o RCV e a presença de eventos adversos. Uma série de trabalhos e uma recente metanálise publicada por MA²³ e colaboradores reforçam a presença dos fatores de risco clássicos para o desenvolvimento de DCV e mortalidade, com destaque para a influência da idade avançada²⁴. Outro dado importante foi a alta prevalência de diabéticos e obesos no grupo de pacientes que apresentaram algum evento cardiovascular. Nesse contexto, destacamos que a resistência à insulina é a principal fisiopatologia do DM^{25,26} e tem sido considerada um forte preditor de DCV aterosclerótica^{27,28} resultante da lesão endotelial e efeito pró-inflamatório. Aqui, vale ressaltar que a resistência à insulina está intimamente relacionada com adiposidade visceral e obesidade^{29,30}, e resulta em uma ampla gama de distúrbios metabólicos deletérios, incluindo hiperglicemia, hipertensão³¹ e dislipidemia. Vemos na atualidade uma verdadeira epidemia

global de obesidade, com aumentos na sua prevalência para a maioria países desde a década de 1980²⁸. Também fundamental para a progressão da aterosclerose é a disfunção endotelial presente na obesidade, causada principalmente pela biodisponibilidade diminuída de óxido nítrico no cenário de inflamação e estresse oxidativo³².

Segundo a diretriz da SBC para manejo do RCV (dislipidemias)³³, estes pacientes deveriam ter controle rigoroso do c-LDL, que deveria ser abaixo de 70mg/dL e 50mg/dL nos grupos de alto e muito alto RCV, respectivamente. O que observamos, entretanto, na tabela 2 é que, além de terem níveis de colesterol fora das metas preconizadas, o grupo de muito alto risco possui níveis superiores, quando comparados ao grupo de alto risco, sendo que deveriam ter controle ainda mais rigoroso destes índices. Estes dados são muito importantes, tendo sido também descritos por Alayoud e colaboradores, inclusive como sendo fatores de risco para a progressão da DAC³⁴, que é a principal causa de morte destes pacientes.

Um dado importante deste estudo foram os elevados níveis de ferritina sérica dentro da amostra. A ferritina é uma proteína que tem funções abrangentes além do armazenamento de ferro, incluindo manutenção das concentrações de ferro celular, sequestro de ferro de patógenos invasores e proteção contra o estresse oxidativo³⁵. Seu nível sérico tem sido descrito como um marcador de inflamação aguda e crônica e está elevada em uma infinidade de condições inflamatórias^{36,37}. De modo muito particular, os níveis elevados de ferritina tem sido relatados como correlacionados com a gravidade de diversas doenças³⁸. Neste trabalho, chama a atenção os níveis extremamente elevados e acima dos valores de referência no grupo de pacientes que já tiveram eventos cardiovasculares.

A DRC se apresenta como um estado inflamatório crônico, persistente e de baixo grau^{38,39}. Vemos nos últimos anos diversos estudos trazerem evidências extensas e crescentes sobre a interação fundamental entre inflamação e DCV, reforçando o conceito de inflamação não apenas como um marcador de risco, mas também como um fator de risco para o

desenvolvimento e progressão da doença aterosclerótica⁴⁰⁻⁴². O processo inflamatório desempenha um papel significativo na progressão da DRC para a mortalidade. Um dado não esperado, e em contraste com a maioria dos estudos atuais, foi a ausência de diferença significativa nos valores de IL-6 e TNF α na análise univariada entre os grupos de alto e muito alto risco. Principalmente em relação à IL-6, esta é apontada como uma citocina pró-inflamatória que desempenha um papel essencial na patogênese da DCV⁴³. Outra consideração importante é de que os níveis de TNF α na circulação são considerados insignificantes ou indetectáveis no estado saudável, mas aumentam na inflamação aguda e crônica^{44,45}. Apesar de não haver diferença entre os grupos na análise univariada, as análises combinadas evidenciaram valores superiores de ferritina x TNF α e ferritina x TNF α x IL-6.

Pontos fortes e Limitações

O nosso estudo traz importantes achados, incluindo (1) uma amostra significativa da população de indivíduos dialíticos do nosso estado, atendidos tanto pelo sistema público quanto privado, construindo assim um panorama destes pacientes, incluindo comorbidades, hábitos de vida e progressos, (2) avaliações e associações importantes entre o perfil de risco cardiovascular destes indivíduos portadores de doença renal crônica dialítica e as citocinas inflamatórias. Em contrapartida, o estudo possui limitações. Por exemplo: alguns exames complementares, dentre eles: ecocardiograma transtorácico com doppler colorido, angiotomografia coronariana e tomografia de tórax sem contraste ampliariam a leitura e análise de possíveis associações dentro do tema proposto. Outros biomarcadores também poderiam ser coletados, ampliando assim a análise de citocinas inflamatórias dentro da amostra. Conforme o cut-off apresentado na tabela 3, observamos que uma maior amostragem seria necessária, visto que apenas ferritina e ferritina x TNF α demonstraram significância estatística na análise de sensibilidade e especificidade para estes eventos cardiovasculares.

CONCLUSÕES

Em resumo, os fatores clássicos de risco cardiovascular seguem influenciando e elevando significativamente o risco de eventos neste grupo de pacientes. Dentre eles, a hipertensão, diabetes, obesidade e dislipidemia parecem ter maior impacto para os desfechos cardiovasculares. Quanto da associação com os fatores inflamatórios, a ferritina e a ferritinaxTNF α está significativamente superior naqueles indivíduos que tiveram algum evento cardiovascular. Entretanto, amostras maiores e estudos longitudinais desenhados para este fim podem identificar quais biomarcadores inflamatórios são preditores de eventos cardiovasculares, sendo esta compreensão dos fatores não tradicionais nos indivíduos dialíticos necessária para tentar reduzir o elevado risco de morbimortalidade CV neste grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Carvalho KT, Silva MI, Bregman R. Nutritional profile of patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr.* 2004 Apr;14(2):97-100. doi: 10.1053/j.jrn.2004.01.009. PMID: 15060874.
2. Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável [Chronic kidney diseases: common and harmful, but also preventable and treatable]. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2010 Mar-Apr;56(2):248-53. Portuguese. doi: 10.1590/s0104-42302010000200028. PMID: 20499004.
3. Cozzolino M, Galassi A, Pivari F, Ciceri P, Conte F. The Cardiovascular Burden in End-Stage Renal Disease. *Contrib Nephrol.* 2017;191:44-57. doi: 10.1159/000479250. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28910790.
4. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020 Feb 29;395(10225):709-733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32061315; PMCID: PMC7049905.

5. O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Mar;61(3):299-310. Spanish. PMID: 18361904.
6. Wang Y, Gao L. Inflammation and Cardiovascular Disease Associated With Hemodialysis for End-Stage Renal Disease. *Front Pharmacol*. 2022 Feb 10;13:800950. doi: 10.3389/fphar.2022.800950. PMID: 35222026; PMCID: PMC8867697.
7. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013 Jul 27;382(9889):339-52. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4. Epub 2013 May 31. PMID: 23727170.
8. Wang M, Obi Y, Streja E, Rhee CM, Lau WL, Chen J, Hao C, Hamano T, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Association of Parameters of Mineral Bone Disorder with Mortality in Patients on Hemodialysis according to Level of Residual Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Jul 7;12(7):1118-1127. doi: 10.2215/CJN.11931116. Epub 2017 May 9. PMID: 28487345; PMCID: PMC5498357.
9. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2002 Jul;25(7):1177-84. doi: 10.2337/diacare.25.7.1177. PMID: 12087016.
10. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Sep;28(9):2289-304. doi: 10.2337/diacare.28.9.2289. PMID: 16123508.

11. Bucharles SG, Varela AM, Barberato SH, Pecoits-Filho R. Assessment and management of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2010 Mar;32(1):118-25. English, Portuguese. PMID: 21448530.
12. Zanini SCC, Sperotto MC, Ferreira JS, Piovesan F, Leguisamo CP. Respiratory muscle strength and functional capacity of patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Fisioter Bras* 2016;17(5):457-63.
13. Souza VA, Oliveira Dd, Mansur HN, Fernandes NM, Bastos MG. Sarcopenia in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2015 Jan-Mar;37(1):98-105. English, Portuguese. doi: 10.5935/0101-2800.20150014. PMID: 25923756.
14. Tomiyama C, Higa A, Dalboni MA, Cendoroglo M, Draibe SA, Cuppari L, Carvalho AB, Neto EM, Canziani ME. The impact of traditional and non-traditional risk factors on coronary calcification in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Sep;21(9):2464-71. doi: 10.1093/ndt/gfl291. Epub 2006 May 30. PMID: 16735378.
15. Sun J, Axelsson J, Machowska A, Heimbürger O, Bárány P, Lindholm B, Lindström K, Stenvinkel P, Qureshi AR. Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality Risk in Patients with Advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Jul 7;11(7):1163-72. doi: 10.2215/CJN.10441015. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27281698; PMCID: PMC4934843.
16. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008 Feb 12;117(6):743-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579. Epub 2008 Jan 22. PMID: 18212285.
17. Clementi A, Virzì GM, Brocca A, de Cal M, Vescovo G, Granata A, Ronco C. Cardiorenal syndrome type 4: management. *Blood Purif.* 2013;36(3-4):200-9. doi: 10.1159/000356369. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24496191.

18. Kingma JG Jr, Simard D, Rouleau JR. Renocardiac syndromes: physiopathology and treatment stratagems. *Can J Kidney Health Dis.* 2015 Oct 16;2:41. doi: 10.1186/s40697-015-0075-4. PMID: 26478820; PMCID: PMC4608312.
19. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Nov 4;52(19):1527-39. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051. PMID: 19007588.
20. Clementi A, Virzì GM, Goh CY, Cruz DN, Granata A, Vescovo G, Ronco C. Cardiorenal syndrome type 4: a review. *Cardiorenal Med.* 2013 Apr;3(1):63-70. doi: 10.1159/000350397. PMID: 23946725; PMCID: PMC3743409.
21. Heywood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev.* 2004 Jul;9(3):195-201. doi: 10.1007/s10741-005-6129-4. PMID: 15809817.
22. Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, Tocci G, Fofi C, Volpe M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *J Hum Hypertens.* 2014 Feb;28(2):74-9. doi: 10.1038/jhh.2013.55. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23803592.
23. Ma L, Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017 Jul 1;238:151-158. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.095. Epub 2017 Feb 22. PMID: 28341375.
24. You X, Gu B, Chen T, Li X, Xie G, Sang C, Zou H. Development of long-term cardiovascular disease risk prediction model for hemodialysis patients with end-stage renal disease based on nomogram. *Ann Palliat Med.* 2021 Mar;10(3):3142-3153. doi: 10.21037/apm-21-286. PMID: 33849099.
25. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, Qin R, Wang H, Shen Y, Du K, Zhao L, Fan H, Luo S, Hu D. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of

- COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar 31;36(7):e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319. Epub ahead of print. PMID: 32233013; PMCID: PMC7228407.
26. Hahr AJ, Molitch ME. Management of Diabetes Mellitus in Patients With CKD: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis*. 2022 May;79(5):728-736. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.05.023. Epub 2021 Sep 30. PMID: 34600745.
27. Yun JS, Ko SH. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2021 Oct;123:154838. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154838. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34333002.
28. Bazanelli AP, Kamimura MA, Manfredi SR, Draibe SA, Cuppari L. Usefulness of waist circumference as a marker of abdominal adiposity in peritoneal dialysis: a cross-sectional and prospective analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Feb;27(2):790-5. doi: 10.1093/ndt/gfr361. Epub 2011 Sep 23. PMID: 21948862.
29. GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017 Jul 6;377(1):13-27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28604169; PMCID: PMC5477817.
30. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE et al; American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 May 25;143(21):e984-e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33882682; PMCID: PMC8493650.
31. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal

- disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet*. 2012 Nov 10;380(9854):1649-61. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61272-0. Epub 2012 Sep 24. Erratum in: *Lancet*. 2012 Nov 10;380(9854):1648. PMID: 23013600; PMCID: PMC3993095.
32. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:345-379. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_15. PMID: 28585207.
33. SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Clannad, 2019. 419p.
34. Alayoud A, El Amrani M, Belarbi M, El Kharras A, Chtioui M, Elfilali K. Facteurs de risque de progression des calcifications des artères coronaires après 5 ans d'évolution en dialyse [Risk factors for progression of coronary artery calcification over 5 years in hemodialysis patients]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2020 Apr;69(2):81-85. French. doi: 10.1016/j.ancard.2020.01.004. Epub 2020 Feb 29. PMID: 32127198.
35. Theil EC. Ferritin: the protein nanocage and iron biomineral in health and in disease. *Inorg Chem*. 2013 Nov 4;52(21):12223-33. doi: 10.1021/ic400484n. Epub 2013 Oct 8. PMID: 24102308; PMCID: PMC3882016.
36. Ruscitti P, Di Benedetto P, Berardicurti O, et al. Pro-inflammatory properties of H-ferritin on human macrophages, ex vivo and in vitro observations. *Sci Rep*. 2020 Jul 22;10(1):12232. doi: 10.1038/s41598-020-69031-w. PMID: 32699419; PMCID: PMC7376151.
37. Barreto DV, Barreto Fde C, Carvalho AB, et al. Association of changes in bone remodeling and coronary calcification in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis*. 2008 Dec;52(6):1139-50. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.06.024. Epub 2008 Sep 27. Erratum in: *Am J Kidney Dis*. 2009 Jan;53(1):181. PMID: 18824289.
38. van Hout GPJ, Bosch L. The Inflammasomes in Cardiovascular Disease. *Exp Suppl*. 2018;108:9-40. doi: 10.1007/978-3-319-89390-7_2. PMID: 30536166.

39. Tang PC, Zhang YY, Chan MK, Lam WW, Chung JY, Kang W, To KF, Lan HY, Tang PM. The Emerging Role of Innate Immunity in Chronic Kidney Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 4;21(11):4018. doi: 10.3390/ijms21114018. PMID: 32512831; PMCID: PMC7312694.
40. Lim YJ, Sidor NA, Tonial NC, Che A, Urquhart BL. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Toxins (Basel)*. 2021 Feb 13;13(2):142. doi: 10.3390/toxins13020142. PMID: 33668632; PMCID: PMC7917723.
41. Ketelhuth DFJ, Lutgens E, Bäck M et al. Immunometabolism and atherosclerosis: perspectives and clinical significance: a position paper from the Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2019 Jul 1;115(9):1385-1392. doi: 10.1093/cvr/cvz166. PMID: 31228191; PMCID: PMC6681176.
42. Vilela EM, Fontes-Carvalho R. Inflammation and ischemic heart disease: The next therapeutic target? *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021 Aug 26:S0870-2551(21)00321-8. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2021.02.011. Epub ahead of print. PMID: 34456098.
43. van der Valk FM, van Wijk DF, Stroes ES. Novel anti-inflammatory strategies in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2012 Dec;23(6):532-9. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283587543. PMID: 23160400.
44. Mesquita G, Silva T, Gomes AC, Oliveira PF, Alves MG, Fernandes R, Almeida AA, Moreira AC, Gomes MS. H-Ferritin is essential for macrophages' capacity to store or detoxify exogenously added iron. *Sci Rep*. 2020 Feb 20;10(1):3061. doi: 10.1038/s41598-020-59898-0. PMID: 32080266; PMCID: PMC7033252.

45. Mehaffey E, Majid DSA. Tumor necrosis factor- α , kidney function, and hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017 Oct 1;313(4):F1005-F1008. doi: 10.1152/ajprenal.00535.2016. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28724611; PMCID: PMC5668589.
46. Lim YJ, Sidor NA, Tonial NC, Che A, Urquhart BL. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Toxins (Basel).* 2021 Feb 13;13(2):142. doi: 10.3390/toxins13020142. PMID: 33668632; PMCID: PMC7917723.
47. BRASIL. Vigilância alimentar e nutricional - Sisvan: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde. Brasília: Ministério da Saúde. 2004.
48. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing.* 2019 Jul 1;48(4):601. PMID: 30312372; PMCID: PMC6322506.
49. Forman DE, Butler J, Wang Y et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jan 7;43(1):61-7. doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.031. PMID: 14715185.
50. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J et al. Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2009 Feb;53(2):298-309. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.09.018. Epub 2008 Dec 13. PMID: 19070949; PMCID: PMC5500250.

51. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health*. 1957 Apr;47(4 Pt 2):4-24. doi: 10.2105/ajph.47.4_pt_2.4. PMID: 13411327; PMCID: PMC1550985.
52. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1165:3-15. doi: 10.1007/978-981-13-8871-2_1. PMID: 31399958.
53. Fox CS, Matsushita K, Woodward M et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012 Nov 10;380(9854):1662-73. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61350-6. Epub 2012 Sep 24. Erratum in: *Lancet*. 2013 Feb 2;381(9864):374. PMID: 23013602; PMCID: PMC3771350.
54. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011 Sep;80(6):572-86. doi: 10.1038/ki.2011.223. Epub 2011 Jul 13. PMID: 21750584.
55. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001 Dec;38(6):1251-63. doi: 10.1053/ajkd.2001.29222. PMID: 11728958.
56. Levin A, Stevens PE, Bilous RW et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl*. 2013, 3, 1–150.
57. Massy-Westropp N, Rankin W, Ahern M, Krishnan J, Hearn TC. Measuring grip strength in normal adults: reference ranges and a comparison of electronic and hydraulic instruments. *J Hand Surg Am*. 2004 May;29(3):514-9. doi: 10.1016/j.jhsa.2004.01.012. PMID: 15140498.

58. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015 Feb 24;313(8):837-46. doi: 10.1001/jama.2015.0602. PMID: 25710660; PMCID: PMC4410363.
59. Nerbass FB, Lima HN, Thomé FS, Vieira Neto OM, Lugon JR, Sesso R. Censo Brasileiro de Diálise 2020. *Braz. J. Nephrol.*, v. 00, n. 00, p. 00-00, mar. 2022.
60. Hewitson TD, Holt SG, Smith ER. Animal Models to Study Links between Cardiovascular Disease and Renal Failure and Their Relevance to Human Pathology. *Front Immunol*. 2015 Sep 17;6:465. doi: 10.3389/fimmu.2015.00465. PMID: 26441970; PMCID: PMC4585255.
61. Draibe SA, Cendoroglo M, Nadaletto MA. Atualização em diálise: Adequação em hemodiálise crônica. *Braz J Nephrol*. 2000;22(3):169-75.
62. Neves PDMM, Sesso RCC, Thomé FS, Lugon JR, Nascimento MM. Brazilian dialysis survey 2019. *J Bras Nefrol*. 2021 Apr-Jun;43(2):217-227. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-0161. PMID: 33513218; PMCID: PMC8257289.
63. de Oliveira RB, Okazaki H, Stinghen AE, Drüeke TB, Massy ZA, Jorgetti V. Vascular calcification in chronic kidney disease: a review. *J Bras Nefrol*. 2013 Apr-Jun;35(2):147-61. English, Portuguese. doi: 10.5935/0101-2800.20130024. PMID: 23812573.
64. Pedraza-Chaverri J, Sánchez-Lozada LG, Osorio-Alonso H, Tapia E, Scholze A. New Pathogenic Concepts and Therapeutic Approaches to Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:6043601. doi: 10.1155/2016/6043601. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27429711; PMCID: PMC4939360.
65. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of the Expert Committee on Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series no 854. n. Geneva,Switzerland: WHO, 1995.

6 CONCLUSÕES

Neste estudo transversal, os fatores clássicos de RCV influenciam e elevam significativamente o risco de eventos nos pacientes dialíticos, sendo a hipertensão, diabetes, obesidade e dislipidemia os de maior impacto. A idade foi também fator de risco para a ocorrência de eventos. Dentre os fatores de risco emergentes e/ou relacionados à doença renal crônica dialítica, no caso deste estudo: ferritina, IL-6 e FNT α , o que observamos é uma nítida elevação de suas concentrações plasmáticas, evidenciando o permanente estado inflamatório em que vivem estes pacientes. Quanto da associação com os biomarcadores inflamatórios, a ferritina e a ferritinaxTNF α estão significativamente superiores naqueles indivíduos que tiveram algum evento cardiovascular.

7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Consideramos como limitação do presente estudo a falta de alguns exames complementares, dentre eles: ecocardiograma transtorácico com doppler colorido, angiotomografia coronariana e tomografia de tórax sem contraste. Estes exames ampliariam a leitura e análise de possíveis associações dentro do tema proposto. De igual modo, outros biomarcadores também poderiam ser coletados, ampliando assim a análise de citocinas inflamatórias dentro da amostra. Existem atualmente diversos estudos que analisam os biomarcadores inflamatórios e diferentes tipos fenotípicos e genéticos.

Quanto às perspectivas futuras, fica claro a necessidade de intervirnos nos diversos aspectos e fatores que elevam o RCV deste grupo de indivíduos, bem como aqueles que intensificam o estado inflamatório. Vale ressaltar que, atualmente, existem máquinas de hemodiálise, chamadas hemodiafiltração que demonstraram reduzir a carga inflamatória. Um possível estudo poderia comparar os grupos de pacientes que realizam hemodiálise convencional daqueles que realizam hemodiafiltração, no intuito de encontrar os benefícios advindos desta nova tecnologia.

A DCV é muito comum em pacientes em HD e causa alto risco de mortalidade. Existem muitos fatores não tradicionais que contribuem para piorar essa condição. Uma melhor compreensão destes por meio de estudos clínicos e experimentais é necessária para tentar melhorar a vida dos pacientes em HD e reduzir seu elevado risco de morbimortalidade CV. A caracterização patogénica completa da orquestração celular e subcelular no crosstalk coração-rim e o uso de novos biomarcadores cardíacos e renais podem auxiliar na escolha da melhor opção terapêutica e melhorar a sobrevida.

REFERÊNCIAS

- ALAYOUD, A.; EL AMRANI, M.; BELARBI, M.; EL KHARRAS, A.; CHTIOUI, M.; ELFILALI K. Facteurs de risque de progression des calcifications des artères coronaires après 5 ans d'évolution en dialyse. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. Apr;69(2):81-85, 2020.
- BARRETO, D. V. et al. Association of changes in bone remodeling and coronary calcification in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis*. 2008 Dec;52(6):1139-50.
- BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v. 56, n. 2, p. 248-253, 2010.
- BAZANELLI, A. P. et al. Usefulness of waist circumference as a marker of abdominal adiposity in peritoneal dialysis: a cross-sectional and prospective analysis, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 27, Issue 2, Pages 790–795, 2012.
- BIKBOV, B.; PURCELL, C. A.; LEVEY, A. S et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017 : A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020, 395, 709–733.
- BIYIK, Z. et al. Assessment of abdominal aortic calcification at different stages of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2016 Dec;48(12):2061-8.
- BRASIL. Vigilância alimentar e nutricional - Sisvan: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde. Brasília: Ministério da Saúde. 2004.
- BUCHARLES, S. G. E. et al. Avaliação e manejo da doença cardiovascular em pacientes com doença renal crônica. *Brazilian Journal of Nephrology*, v. 32, n. 1, p. 120-127, 2010.
- CARACAS, D. R. S. et al. Impacto da doença renal crônica na função muscular respiratória de pacientes em tratamento hemodialítico. *Fisioterapia Brasil*, v. 18, n. 5, 2017.
- CLEMENTI, A.; VIRZI, G. M.; BROCCA, A.; et al. Cardiorenal syndrome type 4: management. *Blood Purif*. 2013;36:200---9.
- CLEMENTI, A.; VIRZI G. M. et al. Cardiorenal syndrome type 4: a review. *Cardiorenal Med* 2013;3:63–70.
- COZZOLINO, M.; GALASSI A.; PIVARI F et al. The cardiovascular burden in end- stage renal disease. *Contrib Nephrol* 2017; 191: 44–57

- CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*. v.48, p.16-31, 2019.
- D'AGOSTINO, R. B.; VASAN, R. S.; PENCINA, M. J et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
- DAWBERT, T. R.; MOORE, F. E.; MANN, G. V. Coronary heart disease in the Framingham Study. *Am J Public Health*. 1957;47:4-24.
- DRAIBE, S. A.; CENDOROGLIO, M.; NADALETTO, M. A. Atualização em diálise: Adequação em hemodiálise crônica. *J. Bras. Nefrol*. 2000.
- DURANTON, F.; COHEN, G.; DE SMET, R.; RODRIGUEZ, M.; JANKOWSKI, J.; VANHOLDER, R.; ARGILES, A. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2012, 23, 1258–1270.
- ELIAS, R. M.; MOE, S.; MOYSES, R.M. A. Consequências esqueléticas e cardiovasculares de um balanço positivo de cálcio durante a hemodiálise. *J. Bras. Nefrol.*, São Paulo, 2020 .
- FORMAN, D. E.; BUTLER, J.; WANG Y et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:61 – 67.
- FOX, C. S.; MATSUSHITA K.; WOODWARD, M. et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis of 1 024 977 individuals. *Lancet* 2012; 380: 1662–1673.
- GANSEVOORT, R. T.; CORREA-ROTTER, R.; HEMMELGARN, B. R et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013; 382: 339–352.
- GUO, W.; LI, M.; DONG, Y. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020: e3319.
- HAHR, A.J.; MOLITCH, M. E. Management of Diabetes Mellitus in Patients With CKD: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis*. 79(5):728-736. May, 2022.
- HANLEY, A. J. G.; WILLIAMS, K.; STERN, M. P et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease --- The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2002;25:1177---84.
- HERZOG, C. A.; ASINGER, R. W.; BERGER, A. K et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80: 572–586.

- HEWITSON, T. D.; HOLT, S. G.; SMITH, E. R. Animal models to study links between cardiovascular disease and renal failure and their relevance to human pathology. *Front Immunol* 2015;6:465.
- HEYWOOD J. T. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev* 2004;9:195 – 201.
- JINDAL K.; CHAN, C. T.; DEZIEL, C. et al.; Canadian Society of Nephrology Committee for Clinical Practice Guidelines. Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S1–S27
- JUNIOR, C. et al. Repercussões da doença renal crônica e da hemodiálise na função pulmonar: uma revisão bibliográfica. *Revista UNILUS Ensino e Pesquisa*, v. 10, n. 20, jul./set. 2013.
- KAHN, R.; BUSE, J.; FERRANNINI, E. et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2005;48:1684---99.
- KALANTAR-ZADEH, K. et al. Malnutrition-Inflammation Score is Correlated With Morbidity and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 38, n. 6, 2001.
- KINGMA, J. G. Jr; SIMARD, D.; ROULEAU, J. R. Renocardiac syndromes: physiopathology and treatment stratagems. *Can J Kidney Health Dis*. 2015;2:41.
- LEVEY, A.S.; BECKER, C.; INKER, L.A. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: A systematic review. *JAMA* 2015, 313, 837–846.
- LEVIN, A.; STEVENS, P. E.; BILOUS, R. W et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013, 3, 1–150.
- LOWRIE, E. G.; LAIRD, N. M.; PARKER, T. F. et al. Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med* 1981; 305: 1176–1181.
- LV, J.-C.; ZHANG, L.-X. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. In *Advances in Experimental Medicine and Biology*; Springer: Singapore, 2019; Volume 1165, pp. 3–15.
- MA, L.; ZHAO S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;238:151-8.

- MAHMOODI, B. K.; MATSUSHITA, K.; WOODWARD, M et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2012; 380: 1649–1661
- MASSY-WESTROPP et al. Measuring grip strength in normal adults: reference ranges and a comparison of electronic and hydraulic instruments. *The J Hand Surgery*. 29A(3): 514-519, 2004.
- MCKELLAR, G.E.; MCCAREY, D.W.; SATTAR, N.; MCINNES, I.B. Role for TNF in atherosclerosis? Lessons from autoimmune disease. *Nat. Rev. Cardiol*. 2009, 6, 410–417.
- MEHAFFEY, E.; MAJID, D.S.A. Tumor necrosis factor- α , kidney function, and hypertension. *Am. J. Physiol. Physiol*. 2017, 313, F1005–F1008.
- MENNUNI, S.; RUBATTU, S.; PIERELLI, G.; TOCCI, G.; FOFI, C.; VOLPE, M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *J Hum Hypertens*. 2014 Feb;28(2):74-9.
- MESQUITA, G.; SILVA, T.; GOMES, A.C. et al: H-Ferritin is essential for macrophages' capacity to store or detoxify exogenously added iron. *Sci Rep* 2020; 10:3061.
- National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 884–930.
- NASCIMENTO, N. K. N . et al. Perfil nutricional de pacientes renais crônicos em tratamento dialítico atendidos em uma cidade da região metropolitana do Recife. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 4, p. 35436-35454, 2021.
- NERBASS, F. B.; LIMA, H. N.; THOMÉ, F. S.; VIEIRA NETO, O. M; LUGON, J. R.; SESSO, R. Censo Brasileiro de Diálise 2020. *Braz. J. Nephrol.*, v. 00, n. 00, p. 00-00, mar. 2022.
- NEVES, P. D. M. M.; SESSO, R.C.C.; THOMÉ, F.S.; LUGON, J.R.; NASCIMENTO, M.M. Brazilian dialysis survey 2019. *Braz J Nephrol*. 2021 Apr/ Jun;43(2):217-27.
- O'DONNELL, C. J. e ELOSUA, R. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol* 61 (3): 299–310, Mar 2008.
- OLIVEIRA, R. B. et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: a review. *Braz. J. Nephrol.*, v. 35, n. 2, p. 147-161, Jun. 2013.
- OPAS/OMS. Doenças cardiovasculares. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares>>. Acesso em 13, agosto, 2022.
- PEDRAZA-CHAVERRI, J.; SÁNCHEZ-LOZADA, L. G.; OSORIO-ALONSO, H et al. New pathogenic concepts and therapeutic approaches to oxidative stress in chronic kidney disease. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 6043601

- PLAYS, M.; MÜLLER S.; RODRIGUEZ, R. Chemistry and biology of ferritin. *Metallomics*. 2021 May 12;13(5):mfab021. doi: 10.1093/mtomcs/mfab021. PMID: 33881539; PMCID: PMC8083198.
- RAMBOD, M. et al. Association of Malnutrition-Inflammation Score With of Life and Mortality in Hemodialysis Patients: a 5-year Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis*, v. 2, n 53, 2009 Feb.
- RONCO C.; HAAPIO M.; HOUSE A. A et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527–1539.
- RUSCITTI, P.; DI BENEDETTO, P.; BERARDICURTI, O., et al: Pro-inflammatory properties of Hferritin on human macrophages, ex vivo and in vitro observations. *Sci Rep* 2020; 10:12232.
- SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Clannad, 2019. 419p.
- SOUZA, V. A. de et al. Sarcopenia na doença renal crônica. *J. Bras. Nefrol.*, São Paulo, v. 37, n. 1, p. 98-105, Mar. 2015.
- SUN J.; AXELSSON J.; MACHOWSKA A et al. Biomarkers of cardiovascular disease and mortality risk in patients with advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 1163–1172.
- TATTERSALL, J.; MARTIN-MALO, A.; PEDRINI, L. et al. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: ii5–ii21.
- THEIL, E. C. Ferritin: the protein nanocage and iron biomineral in health and in disease. *Inorg Chem* 2013; 52:12223-12233.
- TOMIYAMA, C. et al. The impact of traditional and non-traditional risk factors on coronary calcification in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Sep;21(9):2464-71.
- WANG, M. et al. Association of Parameters of Mineral Bone Disorder with Mortality in Patients on Hemodialysis according to Level of Residual Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*, Jul 7;12(7):1118-1127, 2017.
- WANG, Y.; GAO, L. Inflammation and Cardiovascular Disease Associated With Hemodialysis for End-Stage Renal Disease. *Front. Pharmacol.* 2022, 13: 800950.
- WATANABE, Y.; KAWANISHI, H.; SUZUKI, K. et al. “Maintenance Hemodialysis: Hemodialysis Prescriptions” Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy. Japanese Society for Dialysis Therapy Clinical Guideline for “Maintenance hemodialysis: hemodialysis prescriptions”. *Ther Apher Dial* 2015; 19: 67–92.
- WOLLEY, M.; JARDINE, M.; HUTCHISON, C.A. Exploring the Clinical Relevance of Providing Increased Removal of Large Middle Molecules. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018, 13, 805–814.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of the Expert Committee on Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series no 854. n. Geneva, Switzerland: WHO, 1995.

YOU X.; GU B.; CHEN T. et al. Development of long-term cardiovascular disease risk prediction model for hemodialysis patients with end-stage renal disease based on nomogram. *Ann Palliat Med.* 2021 Mar;10(3):3142-3153.

ZANINI, S. et al. Força muscular respiratória e capacidade funcional de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. *Fisioterapia Brasil*, V. 17, n. 5, p. 457-463, 2016.

ZICKLER, D.; LUECHT, C.; WILLY, K.; CHEN, L.; WITOWSKI, J.; GIRNDT, M.; FIEDLER, R.; STORR, M.; KAMHIEH-MILZ, J.; SCHOON, J.; et al. Tumour necrosis factor-alpha in uraemic serum promotes osteoblastic transition and calcification of vascular smooth muscle cells via extracellular signal-regulated kinases and activator protein 1/c-FOS-mediated induction of interleukin 6 expression. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018, 33, 574–585.

Schlieper, G.; Schurgers, L.; Brandenburg, V.; Reutelingsperger, C.; Floege, J. Vascular calcification in chronic kidney disease: An update. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016, 31, 31–39.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (T.C.L.E.)

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa intitulado **INTER-RELAÇÃO DO PERFIL NUTRICIONAL, INFLAMATÓRIO, MINERAL-ÓSSEO E CARDIOVASCULAR EM PACIENTES RENAI CRÔNICOS DIALÍTICOS**, dos pesquisadores pesquisadores Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira (Orientadora - Pesquisador colaborador), Juliana Célia De Farias Santos (Co-orientadora - Pesquisador colaborador), Brenda Alexia De Lima Theodosio (Mestranda- Pesquisador), Larissa Sthefane Santana Da Cunha (Mestranda - Pesquisador), Glaucio Mauren Da Silva Gerônimo (Mestrando - Pesquisador), Aline Araújo Padilha Lages (Assistente técnica - Pesquisador). A seguir, as informações do projeto de pesquisa com relação a sua participação neste projeto:

1. O estudo se destina a pacientes crônicos dialíticos.
2. A importância deste estudo é a de buscar a inter-relação do perfil nutricional, inflamatório, mineral-ósseo e cardiovascular em pacientes renais crônicos dialíticos.
3. Os resultados que se desejam alcançar são os seguintes: Maior risco cardiovascular em pacientes dialíticos mais inflamados e com desvio nutricional; Maior incidência de calcificação no arco aórtico nos pacientes dialíticos com maior nível de inflamação e pacientes dialíticos mais inflamados apresentam maior nível de sarcopenia.
4. A coleta de dados começará em agosto de 2021 e terminará em março de 2022.
5. O estudo será feito da seguinte maneira: Em quatro etapas: 1ª consiste na coleta de dados em prontuários e aplicação de questionários socioeconômicos; 2ª constará da coleta e análise de amostras de sangue; 3ª realização da avaliação nutricional dos pacientes, incluindo testes de força muscular; 4ª realização e avaliação radiográfica abdominal dos pacientes e 5ª avaliação cardiovascular.
6. A sua participação será nas seguintes etapas: Respondendo questionário sócio econômico, indo ao laboratório para coleta sanguínea, se submetendo à avaliação nutricional e realizando a radiografia abdominal e o Ecocardiografia transtorácica com doppler colorido.
7. Os incômodos e possíveis riscos à saúde física e/ou mental dos participantes são mínimos, no entanto, a coleta das amostras sanguíneas poderá causar algum desconforto, mas serão tomadas todas as medidas necessárias para reduzir a dor da retirada de sangue. Além disso, o participante poderá se sentir constrangido no momento da aplicação dos formulários e na avaliação da composição corporal, no entanto, ambas as etapas serão realizadas em um ambiente calmo e seguro para que o participante se sinta confortável. Os exames radiológicos e ecocardiográficos seguirão todos os protocolos adequados, não incorrendo também em aumento da morbidade destes pacientes, sendo exames não invasivos.
8. Os benefícios esperados com a sua participação no projeto de pesquisa, mesmo que não diretamente são: Os benefícios da pesquisa são diversos, visto que será possível avaliar vários aspectos clínicos e suas relações, que podem influenciar diretamente na morbimortalidade de pacientes em diálise. Sendo assim, ter conhecimento sobre essas circunstâncias, de alguma maneira pode proporcionar condições importantes para melhoria da qualidade de vida desse

grupo de pacientes.

9. Você poderá contar com a seguinte assistência: o participante de pesquisa receberá a assistência integral e imediata, de forma gratuita (pelo pesquisador), pelo tempo que for necessário em caso de danos decorrentes da pesquisa, seja ele de natureza médica, psicológica ou de outra natureza, conduzindo-o às Unidades de Pronto Atendimento e se responsabilizando por qualquer despesa que resulte destes atendimento sendo responsável(is) por ela: Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira, Juliana Célia de Farias Santos, Brenda Alexia de Lima Theodosio, Larissa Sthefane Santana Da Cunha e Glaucio Mauren Da Silva Gerônimo.

10. Você será informado(a) do resultado final do projeto e sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.

11. A qualquer momento, você poderá recusar a continuar participando do estudo e, também, poderá retirar seu consentimento, sem que isso lhe traga qualquer penalidade ou prejuízo.

12. As informações conseguidas através da sua participação não permitirão a identificação da sua pessoa, exceto para a equipe de pesquisa, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto após a sua autorização.

13. O estudo não acarretará nenhuma despesa para você.

14. Você será indenizado(a) por qualquer dano que venha a sofrer com a sua participação na pesquisa (nexo causal).

15. Você receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado.

Eu,
tendo compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Endereço d(os,as) responsável(is) pela pesquisa (OBRIGATÓRIO):

Instituição: HUPAA/UFAL/EBSERH Endereço:

Av. Lourival Melo de Mota, S/N Complemento:

Cidade Universitária Cidade/CEP: Maceió/

57.072-900

Telefone: 3202-5812

Ponto de referência: Hospital ao lado da Universidade Federal de Alagoas

Contato de urgência: Sr(a). MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA

Endereço: Av. Lourival Melo de Mota, S/N

Complemento: Cidade Universitária

Cidade/CEP: Maceió/ 57.072-900

Telefone: 3202-5812

Ponto de referência: Hospital ao lado da Universidade Federal de alagoas

ATENÇÃO: *O Comitê de Ética do HUPAA/UFAL/EBSERH analisou e aprovou este projeto de pesquisa. Para obter mais informações a respeito deste projeto de pesquisa, informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:*

Comitê de Ética em Pesquisa HUPAA/UFAL/EBSERH Av. Lourival Melo de Mota, S/N,
Cidade Universitária Telefone: 3202-5812

E-mail: cep.hupaa@ebserh.gov.br

Maceió, 02 de junho de 2021.

<p>Assinatura ou impressão datiloscópica d(o,a) voluntári(o,a) ou responsável legal e rubricar as demais folhas</p>	<p>Nome e Assinatura do Pesquisador pelo estudo (Rubricar as demais páginas)</p>
---	--

APÊNDICE B – Instrumento de coleta de dados



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS FACULDADE DE
MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Data: ____/____/____ Local: _____ Pesquisador: _____

1. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ **Sexo:** () M | () F

Data de Nascimento: ____/____/____ **Idade:** _____ () Adulto | () Idoso > 60

Procedência: () Capital | () Interior **Município:** _____ **Telefone:** _____

Raça/Cor: () Branca | () Preta | () Parda | () Amarela | () Indígena

Doenças associadas: () DM | () HAS | () CARDIOPATIA | () OUTROS: _

2. DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS

Escolaridade: () Sem instrução | () Ensino fundamental incompleto | () Ensino fundamental completo | () Ensino médio incompleto | () Ensino médio completo | () Ensino superior incompleto | () Ensino superior completo

Estado civil: () SIM - Casado/União estável/Com Companheiro | () NÃO - Solteiro/Sem companheiro **Crença religiosa:** () SIM | () NÃO **Ocupação:** _____

Renda familiar: () > 3 salários mínimos | () < 3 salários mínimos

3. HÁBITOS DE VIDA

Etilismo: () SIM | () NÃO Se sim, tipo e quantidade: _____ **Frequência:** _____

Tabagismo: () SIM | () NÃO Se sim, tipo e quantidade: _____ **Frequência:** _____

Fez uso de alguma droga ilícita: () SIM | () NÃO Qual? _____

4. COMPOSIÇÃO CORPORAL

Peso atual: ____ Kg Peso habitual: ____ Kg Peso seco: ____ Kg Altura: ____ cm CC: ____ cm
RCE(CC/Estatura): ____ CP: ____ cm Bioimpedância: _____

5. AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA

Hematócrito: _____ | Hemoglobina: _____: | RDW: _____ | Ureia inicial: _____
Ureia final: _____ | Creatinina: _____ | Glicose: _____ | Cálcio: _____ | Fósforo: _____
Sódio: _____ | Potássio: _____ | TGP: _____ | PCR: _____ | Ferro: _____ |
Ferritina: _____ | índice de saturação transferrina: _____ | Capacidade total de ligação de
ferro: _____ | Proteína total e frações: _____ | Colesterol total: _____ | LDL: _____ HDL:
_____ | VLDL: _____ | Triglicerídeos: _____ | PTH: _____ | Fosfatase alcalina: _____ |
ktv _____

APÊNDICE C – Material suplementar: outras figuras e tabelas

Tabela 5. Caracterização demográfica dos participantes com DRC em TRS.

	Grupo total n=149 (%)
Sexo	
Masculino	96 (64,4)
Feminino	53 (35,6)
Idade, anos	58,1 ± 14,9
Faixa etária	
Adulto	79 (53)
Idoso	70 (47)
Raça/Cor	
Branca	36 (24,2)
Preta	18 (12,1)
Parda	89 (59,7)
Amarela	3 (2)
Indígena	2 (1,3)
Sem registro	1 (0,7)
Procedência	
Capital	94 (63,1)
Interior	55 (36,9)
Escolaridade	
Sem instrução	5 (3,4)
Ensino fundamental incompleto	47 (31,5)
Ensino fundamental completo	7 (4,7)
Ensino médio incompleto	14 (9,4)
Ensino médio completo	35 (23,5)
Ensino superior incompleto	14 (9,4)
Ensino superior completo	27 (18,1)
Estado civil	
Casado/União estável/Com companheiro	102 (68,5)
Solteiro/Sem companheiro	47 (31,5)
Crença religiosa	
Não	16 (10,7)
Sim	133 (89,3)
Renda familiar	
>3 salários mínimos	64 (43)
<3 salários mínimos	85 (57)

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. Dados quantitativos expressos em média ± desvio padrão. DRC: doença renal crônica, TRS: terapia renal substitutiva.

Tabela 6. Caracterização dos hábitos de vida dos participantes com DRC em TRS.

	Grupo total n=149 (%)
Etilismo	
Não	136 (91,3)
Sim	11 (7,4)
Sem registro	2 (1,3)
Ex-etilismo	
Não	71 (47,7)
Sim	74 (49,7)
Sem registro	4 (2,7)
Tabagismo	
Não	140 (94)
Sim	5 (3,4)
Sem registro	4 (2,7)
Ex-tabagismo	
Não	88 (59,1)
Sim	58 (38,9)
Sem registro	3 (2)
Uso pregresso ou atual de droga ilícita	
Não	144 (96,6)
Sim	2 (1,3)
Sem registro	3 (2)

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. DRC: doença renal crônica, TRS: terapia renal substitutiva.

Tabela 7. Presença de doenças associadas (DM, HAS, obesidade, cardiopatia e outras), cirurgias prévias e histórico da Covid-19 dos participantes com DRC em TRS.

	Grupo total n=149 (%)
DM	
Não	68 (45,6)
Sim	81 (54,4)
HAS	
Não	16 (10,7)
Sim	133 (89,3)
Obesidade	
Não	111 (74,5)
Sim	32 (21,5)
Cardiopatia	
Não	113 (75,8)
Sim	36 (24,2)
Outras	
Não	107 (71,8)
Sim	42 (28,2)
Cirurgias prévias	
Não	40 (26,8)
Sim	97 (65,1)
Sem registro	12 (8,1)
Teve Covid 19	
Não	88 (59,1)
Sim	51 (34,2)
Sem registro	10 (6,7)

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. DM: diabetes melitus, HAS: hipertensão arterial sistêmica, DRC: doença renal crônica, TRS: terapia renal substitutiva.

Tabela 8. Cálculo do escore de RCV conforme a SBC, valores de CC, RCE e PCR dos participantes com DRC em TRS.

	Grupo total n=149 (%)
Risco cardiovascular (SBC)	
Risco alto	105 (70,5)
Risco muito alto	44 (29,5)
Risco cardiovascular (CC)	
Sem risco	36 (24,2)
Risco aumentado	21 (14,1)
Risco muito aumentado	40 (26,8)
Sem registro	52 (34,9)
Risco cardiovascular (RCE)	
Sem risco	27 (18,1)
Risco aumentado	70 (47)
Sem registro	52 (34,9)
Risco cardiovascular (PCR)	
Risco baixo	32 (21,5)
Risco médio	10 (6,7)
Risco alto	45 (30,2)
Risco muito alto	49 (32,9)
Sem registro	13 (8,7)

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. RCV: risco cardiovascular, SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia, CC: circunferência da cintura, RCE: relação cintura estatura, PCR: proteína C reativa, DRC: doença renal crônica, TRS: terapia renal substitutiva.

Tabela 9. Parâmetros laboratoriais dos participantes com DRC em TRS.

	Grupo total n=149
Hematócrito (%)	28,5 ± 6,6
Hemoglobina (g/dL)	9,6 ± 2,1
Rdw (%)	14,9 ± 1,3
Ureia inicial (mg/dL)	138 ± 35
Ureia final (mg/dL)	45 ± 21
Creatinina (mg/dL)	9,51 ± 3,06
Glicose (mg/dL)	121 (85 - 189)
Cálcio (mg/dL)	8,85 ± 1,03
Fosforo (mg/dL)	5,16 ± 1,78
Sódio (mmol/L)	139 ± 3
Potássio (mg/dL)	5,79 ± 1,14
TGP (U/L)	10 (7 - 15)
PCR (mg/L)	4,1 (2,38 - 13,43)
Ferro (mcg/dL)	58,56 (29,1 - 86)
Ferritina(ng/dL)	209 (69,4 - 389,78)

Saturação de transferrina (%)	27 (12,3 - 36,7)
CTLF (mcg/dL)	251,6 ± 54,3
Colesterol total (mg/dL)	141,8 ± 45,9
c-LDL (mg/dL)	75,8 ± 34,5
c-HDL (mg/dL)	37,7 ± 8,2
c-VLDL (mg/dL)	25,7 (17,2 - 40)
Triglicerídeos (mg/dL)	129 (86 - 198)
PTH (pg/mL)	403,5 (215,3 - 767,3)
Fosfatase alcalina (U/L)	93 (64,69 - 140,52)
Kt/V	1,29 ± 0,32
Albumina (%)	3,66 ± 0,26

Dados quantitativos expressos em média ± desvio padrão ou mediana e amplitude interquartil entre parêntesis. DRC: doença renal crônica, TRS: terapia renal substitutiva.

ANEXOS

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: INTER-RELAÇÃO DO PERFIL NUTRICIONAL,
INFLAMATÓRIO ECARDIOVASCULAR EM PACIENTES
RENAIS CRÔNICOS DIALÍTICOS

Pesquisador: MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 48138121.6.0000.0155

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSERH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.047.663

Apresentação do Projeto:

O projeto em tela trata-se de uma pesquisa intitulada: Inter-relação do perfil nutricional, inflamatório, mineralósseo e cardiovascular em pacientes renais crônicos dialíticos. A Doença Renal Crônica (DRC) é definida como uma anormalidade na estrutura e/ou na função renal presente por um período igual ou superior a três meses. Alguns pacientes apresentam risco aumentado para o desenvolvimento da nefropatia crônica, como idosos, hipertensos, diabéticos, portadores de doenças cardiovasculares e usuários de medicamentos nefrotóxicos. Trata-se de uma enfermidade de caráter progressivo, de modo que, nos estágios finais da DRC, a hemodiálise (HD) é o tratamento de substituição renal preconizado, cujo objetivo é fornecer a remoção de solutos e fluidos urêmicos. Que tem por desiderato avaliar inter-relação do perfil nutricional, inflamatório, mineral-ósseo e cardiovascular em pacientes renais crônicos dialíticos. Propõe portanto, um estudo observacional do tipo transversal a ser realizado em quatro etapas: 1ª consiste na coleta de dados em prontuários, aplicação de questionários socioeconômicos e coleta de sangue; 2ª avaliação nutricional, incluindo testes de força/função muscular; 3ª mensuração de citocinas inflamatórias e 4ª avaliação cardiovascular. Refere ainda

que a amostra será selecionada por conveniência. Os pesquisadores farão o levantamento dos pacientes que estão em tratamento dialítico nos serviços citados e posteriormente farão uma busca inicial de dados por meio dos prontuários. Após a verificação inicial, os pesquisadores farão o convite e recrutamento dos participantes que foram selecionados previamente e que atendem aos critérios de elegibilidade. Na oportunidade será apresentado o projeto ao paciente, bem como os protocolos bioéticos de sua proteção, culminando na adesão através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário

Avaliar a inter-relação do perfil nutricional, inflamatório e cardiovascular em pacientes renais crônicosdialíticos.

Objetivos Secundários

Caracterizar o perfil socioeconômico, demográfico e clínico da população estudada;

Avaliar biomarcadores de controle glicêmico, perfil lipídico, função renal, filtração glomerular, microelementos nos grupos estudados;

Avaliar a adequacidade de diálise nos grupos estudados;

Avaliar os biomarcadores de inflamação, PCR, IL-1 beta, IL-6 e TNF-, nos grupos estudados;

Mensurar o perfil nutricional e a composição corporal nos grupos estudados;

Quantificar a força/função muscular nos grupos estudados; Avaliar a função cardiovascular nos grupos estudados;

Avaliar as correlações de alterações cardiovasculares com alterações de perfil nutricional e força/função muscular nos grupos estudados;

Associar os escores nutricionais, cardiovasculares e musculares com marcadores inflamatórios nos grupos estudados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Os incômodos e possíveis riscos à saúde física e/ou mental dos participantes são mínimos, no entanto, a coleta das amostras sanguíneas poderá causar algum desconforto, mas serão tomadas todas as medidas necessárias para reduzir a dor da retirada de sangue. Além disso, o participante poderá se sentir constrangido no momento da aplicação dos formulários e na avaliação da composição corporal, no entanto, ambas as etapas serão realizadas em um ambiente calmo e seguro para que o participante se sinta confortável. O exame ecocardiográfico seguirá todos os protocolos adequados, não incorrendo também em aumento da morbidade destes pacientes, sendo exames não invasivos.

BENEFÍCIOS

Os benefícios da pesquisa são diversos, visto que será possível avaliar vários aspectos clínicos e suas relações, que podem influenciar diretamente na morbimortalidade de pacientes em diálise. Sendo assim, ter conhecimento sobre essas circunstâncias, de alguma maneira pode proporcionar condições importantes para melhoria da qualidade de vida desse grupo de pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo encontra-se de acordo com a Resolução 466/12.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem óbices éticos.

Recomendações:

Sem óbices éticos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Uma pesquisadora, lembre-se que segundo as resoluções vigentes (Resolução CNS 466/12 e 510/16):

O Sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado e deve receber cópia do TCLE, na íntegra, por ele assinado, a não ser em estudo com autorização de declínio;

V.S^a. deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade por este CEP, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata;

O CEP deve ser imediatamente informado de todos os fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É responsabilidade do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas a evento adverso ocorrido e enviar notificação a este CEP e, em casos pertinentes, à ANVISA; Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer provatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial;

Seus relatórios parciais e final devem ser apresentados a este CEP, no decorrer da pesquisa (até no máximo 9 meses do seu início) e ao seu término. A falta de envio de, pelo menos, o relatório final da pesquisa implicará em não recebimento de um próximo protocolo de pesquisa de vossa autoria.

O cronograma previsto para a pesquisa será executado caso o projeto seja APROVADO pelo Sistema CEP/CONEP, conforme Carta Circular nº. 061/2012/CONEP/CNS/GB/MS (Brasília-DF, 04 de maio de 2012).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1767156.pdf	03/10/2021 20:10:19		Aceito
Outros	Carta_anuencia_laboratorio.pdf	03/10/2021 20:09:34	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Outros	Carta_resposta_CEP.pdf	03/10/2021 19:56:31	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_hospital_veredas.pdf	03/10/2021 19:53:39	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_unirim.pdf	03/10/2021 19:53:23	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Outros	POP_CEP_HUPAA.pdf	03/10/2021 19:52:54	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CEP_HUPAA.pdf	03/10/2021 19:51:27	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_DRC_2021_CEP_HUPAA.pdf	03/10/2021 19:51:10	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_HU.pdf	16/06/2021 20:01:48	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito

Declaração de Pesquisadores	EXPLICITACAO_RESPONSABILIDADE S.pdf	09/06/2021 18:21:43	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	MATERIAL_BIOLOGICO.pdf	09/06/2021 18:20:56	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO.pdf	09/06/2021 18:19:03	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MACEIO, 19 de Outubro de 2021

Assinado por: Janaina Salmos (Coordenadora)

ANEXO B – QUESTIONÁRIO DE RISCO CARDIOVASCULAR - SBC

MUITO ALTO RISCO CARDIOVASCULAR

PRESENÇA DE ATEROSCLEROSE SIGNIFICATIVA (OBSTRUÇÃO \geq 50%) COM OU SEM EVENTOS CLÍNICOS EM TERRITÓRIO CORONÁRIO, CEREBROVASCULAR OU VASCULAR PERIFÉRICO? () SIM () NÃO

ALTO RISCO CARDIOVASCULAR

PORTADOR DE DIABETES TIPOS 1 OU 2, COM LDL-C ENTRE 70 E 189 MG/DLE PRESENÇA DE ER* OU DASC () SIM () NÃO**

Estratificadores de Risco (ER)

- Homem \geq 48 anos de idade
- Mulher \geq 54 anos de idade
- Diabetes diagnosticada há mais de 10 anos
- Histórico familiar de parente de primeiro grau com DCV prematura ($<$ 55 anos para homem e $<$ 65 anos para mulher)
- Tabagismo (pelo menos um cigarro no último mês)
- Hipertensão Arterial
- Síndrome Metabólica
- TFG $<$ 60 ml/min/1,73m²
- Albuminúria $>$ 30 mg/g

Doença Aterosclerótica Sub-Clínica (DASC)

- Escore de Cálcio $>$ 10
- Placa na Carótida
- Angio-tomo com placa
- ITB $<$ 0,9

OU

PORTADOR DE ATEROSCLEROSE NA FORMA SUBCLÍNICA DOCUMENTADA POR METODOLOGIA DIAGNÓSTICA:

- Ultrassonografia de carótidas com presença de placa $>$ 1,5 mm;
- Índice tornozelo-braquial (ITB) $<$ 0,9;
- Escore de cálcio coronário (CAC) $>$ 10 unidades Agatston
- Presença de placas ateroscleróticas na angiotomografia de coronárias
- LDL-c entre 70 e 189 mg/dL, com escore de risco global do sexo masculino $>$ 20% e $>$ 10% para o sexo feminino () SIM () NÃO

OU

ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL () SIM () NÃO

OU

DCR DEFINIDO POR TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR $<$ 60 ML/MIN, EM FASE NÃO-DIALÍTICA () SIM () NÃO

OU

PACIENTES COM LDL-C \geq 190 MG/DL () SIM () NÃO

OU

HOMEM COM ESCORE DE RISCO GLOBAL $>$ 20% () SIM () NÃO

OU

MULHER COM ESCORE DE RISCO GLOBAL $>$ 10% () SIM () NÃO

INTERMEDIÁRIO RISCO CARDIOVASCULAR

PACIENTE COM DIABETES, MAS SEM FATORES ER OU DE DASC SIM

NÃO

OU

PACIENTES DO SEXO MASCULINO COM ESCORE DE RISCO GLOBAL DE 5 A

20% SIM NÃO

OU

PACIENTES DO SEXO FEMININO COM ESCORE DE RISCO GLOBAL DE 5 A

10% SIM NÃO

BAIXO RISCO CARDIOVASCULAR

HOMENS COM ESCORE DE RISCO GLOBAL < 5% SIM NÃO

OU

MULHERES COM ESCORE DE RISCO GLOBAL < 5% SIM NÃO