

## Avaliação dos fatores de risco de aterosclerose e disfunção endotelial em pacientes com glomerulopatias primárias

Assessment of atherosclerosis and endothelial dysfunction risk factors in patients with primary glomerulonephritis

### Autores

Rodrigo Hagemann<sup>1,2</sup> 

Marcela Tatiana Watanabe<sup>1</sup>

João Carlos Hueb<sup>1</sup>

Luis Cuadrado Martín<sup>1</sup> 

Vanessa dos Santos Silva<sup>1</sup>

Jacqueline do Socorro Costa

Teixeira Caramori<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Clínica Médica, Botucatu, São Paulo, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal do Paraná, Complexo Hospital de Clínicas, Departamento de Clínica Médica, Curitiba, Paraná, Brasil.

Data de submissão: 11/07/2022.

Data de aprovação: 29/11/2022.

Data de publicação: 13/01/2023.

### Correspondência para:

Rodrigo Hagemann.

E-mail: rodhagemann@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0116pt>

### RESUMO

**Introdução:** Glomerulopatias são a terceira causa de doença renal crônica (DRC) com necessidade de diálise no Brasil. Distúrbio mineral e ósseo (DMO) é uma das complicações da DRC e está presente já nos estágios iniciais. A avaliação da espessura médio-intimal de carótidas (EMIC) e da vasodilatação fluxo-mediada (VFM) são maneiras não invasivas de avaliação do risco cardiovascular. **Hipótese:** Pacientes com glomerulopatias primárias (GP) apresentam alta prevalência de aterosclerose e disfunção endotelial, não explicada totalmente pelos fatores de risco tradicionais, mas provavelmente influenciada pela instalação precoce do DMO. **Objetivo:** Avaliar os principais marcadores de aterosclerose em pacientes com GP. **Método:** Estudo clínico, observacional, transversal e controlado. Foram incluídos portadores de GP e excluídos menores de 18 anos, gestantes, menos de três meses de seguimento e os com glomerulopatia secundária. Também foram excluídos aqueles que, no momento da coleta, apresentavam proteinúria maior que 6 gramas/24 horas e uso de prednisona em doses superiores a 0,2 mg/kg/dia. **Resultados:** 95 pacientes foram incluídos, 88 colheram os exames, 1 foi excluído e 23 não realizaram a ultrassonografia. Os pacientes com GP apresentaram maior EMIC média em relação ao controle (0,66 versus 0,60),  $p = 0,003$ . Após análise multivariada, mantiveram relevância estatística a idade e os valores de pressão arterial sistólica (PAS), VFM e TFG ( $p = 0,02$ ) e VFM e ácido úrico sérico ( $p = 0,048$ ). **Discussão e conclusão:** Pacientes com GP apresentaram maior risco cardiovascular, entretanto esse risco não foi explicitado pelo DMO precoce. Estudos clínicos randomizados e multicêntricos são necessários para melhor determinação dessa hipótese.

**Descritores:** Glomerulonefrite; Insuficiência Renal Crônica; Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica; Doenças Cardiovasculares.

### ABSTRACT

**Introduction:** Glomerulonephritis are the third cause of chronic kidney disease (CKD) requiring dialysis in Brazil. Mineral and bone disorder (MBD) is one of the complications of CKD and is already present in the early stages. Assessment of carotid intima-media thickness (CIMT) and flow-mediated vasodilatation (FMV) are non-invasive ways of assessing cardiovascular risk. **Hypothesis:** Patients with primary glomerulonephritis (PG) have high prevalence of atherosclerosis and endothelial dysfunction, not fully explained by traditional risk factors, but probably influenced by the early onset of MBD. **Objective:** To evaluate the main markers of atherosclerosis in patients with PG. **Method:** Clinical, observational, cross-sectional and controlled study. Patients with PG were included and those under 18 years of age, pregnant, those with less than three months of follow-up and those with secondary glomerulonephritis were excluded. Those who, at the time of exams collection, had proteinuria higher than 6 grams/24 hours and using prednisone at doses higher than 0.2 mg/kg/day were also excluded. **Results:** 95 patients were included, 88 collected the exams, 1 was excluded and 23 did not undergo the ultrasound scan. Patients with PG had a higher mean CIMT compared to controls (0.66 versus 0.60),  $p = 0.003$ . After multivariate analysis, age and values for systolic blood pressure (SBP), FMV and GFR ( $p = 0.02$ ); and FMV and serum uric acid ( $p = 0.048$ ) remained statistically relevant. **Discussion and conclusion:** The higher cardiovascular risk in patients with PG was not explained by early MBD. Randomized and multicentric clinical studies are necessary to better assess this hypothesis.

**Keywords:** Glomerulonephritis; Renal Insufficiency, Chronic; Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder; Cardiovascular diseases.



## INTRODUÇÃO

Glomerulopatias cursam com diferentes formas de apresentação clínica e laboratorial. Podem se manifestar como síndromes nefrítica ou nefrótica, hematúria microscópica isolada, hematúria macroscópica, proteinúria isolada ou, em alguns raros casos, até com perda rápida da função renal<sup>1</sup>. Podem ser classificadas como secundárias, quando decorrentes de doenças sistêmicas, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), ou primárias, quando se originam no próprio rim. Os principais padrões histológicos de glomerulopatias primárias são: nefropatia por imunoglobulina A (NlgA), glomerulopatia de lesões mínimas (GLM), glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), nefropatia membranosa (NM) e glomerulonefrite membranoproliferativa.

Segundo o Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, glomerulopatia é a terceira doença de base que mais leva pacientes a necessitarem de terapia renal substitutiva<sup>2</sup>.

Uma das complicações da doença renal crônica (DRC) é o desenvolvimento do distúrbio mineral e ósseo (DMO)<sup>3</sup>. Hiperfosfatemia é um dos principais promotores de calcificação vascular em pacientes com DRC em estádios mais avançados e está associada à maior mortalidade nesses pacientes<sup>4</sup>.

A associação entre concentrações séricas elevadas de PTH, cálcio, fosfato e o aumento da mortalidade em pacientes em hemodiálise já é bem documentada na literatura<sup>5</sup>. Recentes estudos mostram também essa associação em pacientes com diferentes graus de DRC e até mesmo em indivíduos com função renal normal<sup>6,7</sup>.

O fato de que mesmo indivíduos com valores normais de cálcio, fosfato e PTH podem apresentar aumento de calcificação vascular e de mortalidade levou à busca de marcadores precoces do DMO. Pesquisadores japoneses, no ano 2000, identificaram um novo fator da família dos fatores de crescimento de fibroblastos, denominado FGF-23<sup>8</sup>. O tecido ósseo, em razão dos altos níveis de expressão de FGF-23 pelos osteócitos, é considerado sua principal fonte de produção.

Além dos valores elevados de FGF-23, pacientes com DRC em estágios mais avançados apresentam baixas concentrações séricas de klotho solúvel. Essa deficiência está associada a calcificação vascular, fibrose cardíaca e hipertrofia ventricular<sup>9</sup>.

O processo de formação de placas ateromatosas é estudado há muito tempo e considerado um processo inflamatório crônico, de resposta do endotélio a uma série de agressores, como HAS, diabetes melito (DM), tabagismo, obesidade e dislipidemia<sup>10</sup>. Esses agressores são conhecidos como fatores de risco tradicionais e já foram amplamente avaliados em estudos prospectivos e com grande número de participantes, como o estudo de Framingham, realizado nos Estados Unidos da América<sup>11</sup>.

Mais recentemente foram apontados outros fatores de risco para aterosclerose, denominados fatores de risco não tradicionais, pois os tradicionais sozinhos não explicam totalmente o aumento do risco cardiovascular nos pacientes com DRC<sup>12</sup> e nem nos pacientes com glomerulopatias primárias<sup>13</sup>.

A síndrome nefrótica, associada a perfil lipídico adverso e risco aumentado de eventos trombóticos, aumenta o risco de doença cardiovascular (DCV)<sup>14</sup>. Proteinúria isolada, mesmo sem os demais componentes da síndrome nefrótica, já é um marcador de risco cardiovascular bem definido<sup>15</sup> e, além dela, a própria DRC é um fator de risco para eventos cardiovasculares adversos<sup>16</sup>.

Doenças inflamatórias crônicas, como algumas doenças reumatológicas autoimunes, favorecem o processo de aterosclerose, e a causa mais comum de óbito em portadores dessas enfermidades está ligada a eventos cardiovasculares adversos<sup>17</sup>. Inflamação, portanto, é um fator de risco não tradicional para o desenvolvimento de aterosclerose.

O FGF-23 parece estar envolvido na inflamação crônica, pois sua formação é estimulada pelo fator de transcrição pró-inflamatório NF-kB e por outras citocinas<sup>18</sup>.

Cozzolino et al.<sup>19</sup> postularam uma hipótese ligando dois fatores tradicionais de progressão da DRC, altos valores pressóricos e proteinúria, ao metabolismo do fosfato. Segundo esses autores, o sistema FGF-23/klotho é fortemente conectado ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, e valores séricos elevados de fosfato podem reduzir o efeito nefroprotetor dos inibidores desse sistema.

Arteriografia é o exame padrão-ouro para diagnóstico de aterosclerose, porém é invasivo e oferece riscos ao paciente. Por outro lado, a espessura médio-intimal de carótidas (EMIC) é um marcador válido e com bom valor preditivo para eventos cardiovasculares adversos na população geral<sup>20</sup> e nos pacientes com

DRC<sup>21</sup>. O aumento da EMIC ocorre antes da formação da placa aterosclerótica, e indivíduos com aumento mais rápido da EMIC apresentam risco cardiovascular mais elevado<sup>22</sup>. Valores de EMIC maiores que 0,9 mm são fortes preditores de eventos cardiovasculares adversos<sup>23</sup>.

Além da análise da EMIC, outra forma de avaliar a disfunção endotelial é através da vasodilatação fluxo-mediada (VFM)<sup>24</sup>. Indivíduos com valores de VFM inferiores a 10% apresentam risco cardiovascular aumentado. Dogra et al.<sup>25</sup> avaliaram 38 pacientes (19 com síndrome nefrótica e 19 do grupo controle) e reportaram que os com síndrome nefrótica apresentaram valores menores de VFM, com relevância estatística ( $p = 0,02$ ).

Faltam investigações, até o presente momento, relacionando distúrbio mineral e ósseo precoce com desenvolvimento de aterosclerose e disfunção endotelial em pacientes com glomerulopatias primárias.

Pacientes com glomerulopatias primárias apresentam alta prevalência de aterosclerose e disfunção endotelial, não explicada totalmente pelos fatores de risco tradicionais, mas possivelmente influenciada pela instalação precoce do distúrbio mineral ósseo, marcado pelo aumento da concentração sérica de FGF-23 e pela inflamação crônica que apresentam.

O objetivo do presente estudo foi avaliar os principais marcadores de aterosclerose em pacientes portadores de glomerulopatias primárias, incluindo os fatores de risco não tradicionais, além de comparar os valores de EMIC entre pacientes com glomerulopatias primárias e voluntários saudáveis e investigar quais fatores de risco cardiovascular estão associados a maior EMIC e pior VFM.

## MÉTODOS

Estudo clínico, observacional, transversal e controlado, com avaliação quantitativa e estatística de dados clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos.

A pesquisa foi realizada no Ambulatório de Glomerulopatias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Foram convidados a participar desta pesquisa todos os pacientes acompanhados no Ambulatório de Glomerulopatias, portadores de glomerulopatia primária, documentada por biópsia renal. Foram excluídos pacientes com menos de 18 anos de idade, gestantes, em acompanhamento há menos de três meses e aqueles com glomerulopatias secundárias.

Também foram excluídos aqueles que, no momento da inclusão, apresentavam proteinúria maior que 6 gramas em 24 horas e uso de prednisona em doses superiores a 0,2 mg/kg/dia nos últimos três meses.

O grupo controle foi formado por voluntários que participaram de estudo prévio, quando foram selecionados entre doadores de sangue do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, passaram por avaliação clínica, coleta de exames laboratoriais e avaliação ultrassonográfica<sup>26</sup>. Vale ressaltar que a avaliação da EMIC foi realizada pelo mesmo examinador e com o mesmo aparelho utilizado no presente estudo. Trata-se, portanto, de um grupo controle histórico<sup>27</sup>.

Participaram do estudo somente pacientes que, após contato inicial, manifestaram desejo de participar da pesquisa voluntariamente e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp.

Os pacientes foram avaliados em três momentos distintos: avaliação clínica, avaliação nutricional com coleta de exames e avaliação ultrassonográfica.

Foi realizada a anamnese pelo próprio pesquisador, que levantou dados referentes ao tempo de tratamento, à doença de base, medicação utilizada, carga total de corticoide, carga total de cálcio recebido e suplementação de vitamina D. Também foram investigados quanto à história de doença arterial coronariana (DAC), evento vascular encefálico e doença vascular periférica. Para o presente estudo, foi considerado como DAC a ocorrência de IAM, eventos coronarianos confirmados por cateterismo cardíaco e revascularização cirúrgica. Eventos vasculares encefálicos foram tanto os isquêmicos quanto os hemorrágicos. Doença vascular periférica foi definida como necessidade de tratamento com angioplastia para isquemia de membros inferiores, amputação de membros inferiores e claudicação intermitente. Para aferição da pressão arterial sistêmica foram realizadas medidas nos dois membros alguns minutos após o paciente permanecer sentado. Caso houvesse discrepância maior que 4 mmHg entre os valores, uma terceira medida era realizada no membro com maior valor de pressão arterial, e o valor registrado foi uma média dessas medidas.

Em um segundo momento, os pacientes compareceram, com horário marcado, à Unidade de Pesquisa Clínica da Faculdade de Medicina de

Botucatu (Upeclin), onde foram submetidos à coleta de exames laboratoriais e à uma avaliação nutricional. A taxa de filtração glomerular foi estimada pela equação do CKD-EPI<sup>28</sup>. O método utilizado para dosagem de PTH foi o da quimioluminescência, e a unidade utilizada, pg/mL. Dois tubos foram separados, centrifugados e armazenados. Para análise da vitamina D, foi dosado a 25(OH)D3 utilizando a técnica de HPLC (cromatografia líquida de alta eficiência). As dosagens de FGF-23 foram realizadas no final do período de coleta. A técnica utilizada foi ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) sanduíche, e as dosagens da molécula intacta foram realizadas em duplicata, sendo anotadas então as médias dos valores medidos, expressas em pg/mL. A avaliação nutricional foi realizada por nutricionista experiente da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Os exames ultrassonográficos foram realizados por um único examinador experiente e devidamente habilitado. A EMIC foi obtida pelo método automatizado, com determinação da espessura máxima e média. As imagens foram obtidas e analisadas seguindo as recomendações do Consensus Statement from the American Society of Echocardiography<sup>29</sup> e do Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus<sup>30</sup>.

Para avaliar a VFM, os exames foram realizados de acordo com as recomendações do Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery<sup>31</sup>. Valores de VFM menores que 10% são indicativos de disfunção endotelial.

#### PROCEDIMENTO PARA ANÁLISE DOS DADOS

Para o cálculo do tamanho amostral foi utilizada a fórmula de Fisher e Belle<sup>32</sup>, com as seguintes variáveis: prevalência de aterosclerose em pacientes com LES e TFG maior que 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (em torno de 40%)<sup>33</sup>, intervalo de confiança 95% e erro amostral de 10%. O resultado foi de 96 pacientes.

As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando apropriado. As variáveis contínuas e de distribuição paramétrica foram comparadas por teste t para amostras independentes e as de distribuição não paramétrica pelo teste de Mann-Whitney.

Para verificar a distribuição de cada variável, foram realizados testes de normalidade, utilizando os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk.

Os dados foram expressos como média ± desvio-padrão, mediana, primeiro e terceiro quartis ou porcentagem, quando apropriado. Foi considerado com significância estatística o valor de  $p < 0,05$ .

As variáveis que diferiram ao nível de 10% foram submetidas a uma análise multivariada. Devido ao fato de a maioria delas apresentarem distribuição não paramétrica, foi utilizado um modelo linear generalizado<sup>34</sup>. Esse tipo de modelo é uma extensão dos modelos de regressão simples e múltipla e permite utilizar outras distribuições para os erros e uma função de ligação relacionando a média da variável resposta à combinação linear das variáveis explicativas. Com esses modelos lineares generalizados é possível modelar variáveis de interesse que assumam forma de contagem, contínuas simétricas e assimétricas, binárias e categóricas. Foi utilizado a regressão gama, que modela dados positivos e assimétricos.

Para as variáveis de distribuição paramétrica foi utilizada correlação de Pearson e para as não paramétricas a de Spearman.

A análise dos dados de cada participante foi realizada no programa SPSS 22.

## RESULTADOS

Entre março de 2016 e novembro de 2017 foram atendidos 378 pacientes no Ambulatório de Glomerulopatas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Destes, 134 apresentavam os critérios de inclusão para o estudo e 95 aceitaram participar. Deste grupo, 88 colheram os exames laboratoriais e 64 foram submetidos também à avaliação ultrassonográfica. Entre os que não completaram a avaliação, 23 não se submeteram ao exame ultrassonográfico e um paciente foi excluído por apresentar proteinúria de 10,51 gramas/24 horas no momento da coleta.

A glomerulopatia mais frequente no grupo de 64 pacientes que completaram a avaliação foi podocitopatia, representada por GLM/GESF, com 32 pacientes (50% dos casos). Nefropatia membranosa foi a segunda mais frequente, com 19 pacientes (30%), e NIGa a terceira (20%), com 13 pacientes.

As características clínicas e laboratoriais dos 64 pacientes que completaram a avaliação e dos 23 que não realizaram os exames ultrassonográficos foram semelhantes.

A Tabela 1 mostra o perfil de DMO de acordo com a glomerulopatia primária. Não foram observadas diferenças estatisticamente relevantes entre o tipo histológico e os parâmetros avaliados.

Características dos participantes do grupo controle e dos pacientes com glomerulopatias estão apresentadas na Tabela 2. Destacamos que os pacientes com glomerulopatias apresentaram valores maiores de EMIC média ( $0,66 \pm 0,12$  versus  $0,60 \pm 0,12$ ,  $p = 0,03$ ).

Como a maioria das variáveis apresentadas foram de distribuição não paramétrica, foi utilizado um modelo linear generalizado, com regressão gama para análise (Tabela 3). As variáveis que mantiveram relevância estatística foram idade e pressão arterial sistólica.

Os 64 pacientes que completaram a avaliação foram divididos em quatro quartis, de acordo com valores da EMIC. Valores inferiores a 0,575 mm constituíram o primeiro quartil, com 15 pacientes; valores entre 0,576 e 0,65 constituíram o segundo quartil, com 17 pacientes; valores entre 0,651 e 0,734 formaram o terceiro quartil, com 16 pacientes; e valores superiores a 0,734 formaram o quarto quartil, com 16 pacientes.

Para esta análise foram considerados dois grupos: o primeiro incluindo os casos com EMI <

**TABELA 1** CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES DE ACORDO COM A DOENÇA DE BASE

	Idade	PTH	Vitamina D	FGF-23	EMIC média	VFM
<b>GLM/GESF</b> n = 32	45,39 ± 15,51	26,4 (15,6;40,7)	40,51 ± 11,38	238,7 (63,3; 488,6)	0,66 ± 0,13 N = 32	8,2 (5,5; 12,9) N = 32
<b>NM</b> n = 19	50,6 ± 15,11	13,3 (7,6;21,2)	39,06 ± 11	282,8 (77; 655,6)	0,68 ± 0,14 N = 19	11,1(6,6; 14,8) N = 19
<b>NlgA</b> n = 13	44,3 ± 10,59	33,45 (29,72;50,75)	43,69 ± 9,32	157,2 (39,2; 564,8)	0,61 ± 0,08 N = 13	8,8 (6,7; 13,8) N = 13

PTH: hormônio da paratireoide; FGF: fator de crescimento de fibroblasto; EMIC: espessura médio-intimal de carótida; VFM: vasodilatação fluxo-mediada; GLM: glomerulonefrite de lesões mínimas; GESF: glomerulosclerose segmentar e focal; NM: nefropatia membranosa; NlgA: nefropatia por imunoglobulina A.  
 $p > 0,05$ .

**TABELA 2** DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DOS GRUPOS

	Grupo controle (n = 70)	Grupo glomerulopatia (n = 64)	p
<b>Idade (anos)</b>	42,03 ± 11,07	45,61 ± 15,26	0,13
<b>Sexo feminino (n,%)</b>	48 (68,58)	38 (59,38)	0,27
<b>Branco (n,%)</b>	57 (81,43)	56 (87,5)	0,163
<b>Negro (n,%)</b>	1 (1,43)	3 (4,69)	
<b>Pardo (n,%)</b>	12 (17,14)	5 (7,81)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,59 (24,35; 29,70)	28,76 (25,29; 31,40)	0,07
<b>Tabagistas (n,%)</b>	9 (12,86)	19 (29,68)	0,33
<b>HAS (n,%)</b>	<b>10 (14,29)</b>	<b>50 (78,12)</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>DM (n,%)</b>	6 (8,57)	11 (17,19)	0,13
<b>Uso de estatina (n,%)</b>	<b>6 (8,57)</b>	<b>38 (59,37)</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>PAS (mmHg)</b>	<b>120 (110; 130)</b>	<b>130 (118; 142)</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>PAD (mmHg)</b>	<b>80 (70; 80)</b>	<b>82 (73,50; 90)</b>	<b>0,01</b>
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	<b>0,80 (0,70; 1)</b>	<b>0,95 (0,80; 1,32)</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>TFG (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>98,70 (85,62; 111,37)</b>	<b>80,30 (48; 105,12)</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Ureia (mg/dL)</b>	<b>30 (23,50; 34,80)</b>	<b>40 (31,25; 52,50)</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	86 (79,25; 97,50)	85 (79,75; 91,25)	0,52
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	189,54 ± 33,66	178,77 ± 41,25	0,10
<b>HDL colesterol (mg/dL)</b>	51 ± 13,29	48,65 ± 11,74	0,28
<b>LDL colesterol (mg/dL)</b>	110,90 ± 30,12	101,68 ± 36,68	0,12
<b>Triglicérides (mg/dL)</b>	109 (77,25; 169,50)	114,50 (77; 182)	0,69
<b>EMIC média (mm)</b>	<b>0,60 ± 0,12</b>	<b>0,66 ± 0,12</b>	<b>0,003</b>

IMC: índice de massa corpórea; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; TFG: taxa de filtração glomerular; HDL: *high density lipoproteins*; LDL: *low density lipoproteins*; EMIC: espessura médio-intimal de carótida.

**TABELA 3** ANÁLISE MULTIVARIADA (REGRESSÃO GAMA) PARA EMIC MÉDIA (ESQUERDA E DIREITA)

Parâmetro	$\beta$	Intervalo de confiança 95%		P
		Inferior	Superior	
<b>Idade</b>	<b>0,004</b>	<b>0,002</b>	<b>0,007</b>	<b>0,001</b>
<b>PAS</b>	<b>0,003</b>	<b>0,001</b>	<b>0,005</b>	<b>0,001</b>
<b>Uso estatina</b>	-0,056	-0,129	0,018	0,140
<b>TFG estimada</b>	<0,001	-0,001	0,002	0,707
<b>IMC</b>	<0,001	-0,004	0,005	0,851

EMIC: espessura médio-intimal de carótida; PAS: pressão arterial sistólica; TFG: taxa de filtração glomerular; IMC: índice de massa corpórea.

0,734 (três primeiros quartis) e o segundo incluindo os casos com EMI  $\geq$  0,734 (quarto quartil). Os grupos foram comparados em relação a idade, FGF23, proteinúria, TFG, dilatação fluxo-mediada e disfunção endotelial.

Para variáveis que atenderam à condição de normalidade (idade, Log FGF23 e TFG estimada), utilizou-se o test t de Student. Para variáveis que não atenderam à condição de normalidade (proteinúria, FGF23 e dilatação fluxo mediada), foi utilizado o teste de Mann-Whitney (Tabela 4). Pacientes com EMIC  $\geq$  0,734 foram associados a maior idade ( $p < 0,01$ ) e menor vasodilatação fluxo-mediada (0,03), conforme mostrado na Tabela 4.

Variáveis de distribuição normal foram avaliadas usando a correlação de Pearson, com os seguintes resultados: idade com EMIC média ( $r = 0,607$ ;  $p < 0,001$ ) e vitamina D com EMIC média ( $r = 0,218$ ;  $p = 0,091$ ).

Para as variáveis de distribuição não paramétrica, foi utilizada a correlação de Spearman, e os valores estão na Tabela 5, destacando-se: PAS com EMIC média ( $r = 0,388$ ;  $p = 0,002$ ), IMC com VFM ( $r = -0,262$ ;  $p = 0,036$ ), TFG com EMIC média ( $r = -0,247$ ;  $p = 0,049$ ) e com VFM ( $r = 0,317$ ;  $p = 0,011$ ), tempo de HAS com VFM ( $r = -0,262$ ;  $p = 0,036$ ), concentração sérica de ácido úrico e VFM ( $r = -0,347$ ;  $p = 0,005$ ), glicemia e EMIC média ( $r = 0,382$ ;  $p = 0,002$ ) e triglicérides e VFM ( $r = -0,425$ ;  $p < 0,001$ ).

Para análise multivariada dessas correlações foi utilizado modelo de regressão gama, e apenas a variável idade manteve correlação significativamente estatística com as medidas de EMIC média ( $p < 0,01$ ). Em relação à VFM, mantiveram relevância estatística apenas a taxa de filtração glomerular ( $p = 0,02$ ) e a concentração sérica de ácido úrico ( $p = 0,048$ ).

## DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que pacientes com glomerulopatias primárias apresentaram maior risco cardiovascular em relação à população geral, marcado por uma maior EMIC média. Entretanto, esse risco aumentado não foi associado aos marcadores investigados, que ainda estavam pouco alterados pela

**TABELA 4** COMPARAÇÃO ENTRE OS TRÊS PRIMEIROS E O QUARTO QUARTIL DE ESPESSURA MÉDIO-INTIMAL DE CARÓTIDAS

Variável	Grupo	n	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	AIQ	$p^*$
Idade (anos)*	<0,734	48	41,0	12,7	41	18	78	19	<0,001
	$\geq$ 0,734	16	59,5	14,0	59,5	25	86	18	
Proteinúria**	<0,734	48	1,09	1,13	0,64	0,05	4,68	1,26	0,264
	$\geq$ 0,734	16	0,86	1,09	0,37	0,09	3,98	1,08	
FGF23**	<0,734	47	2783	10872	211	6,35	68780	443	0,201
	$\geq$ 0,734	16	869	1302	321	39,6	5044	998	
Log FGF23*	<0,734	47	5,41	1,89	5,35	1,85	11,1	2,04	0,373
	$\geq$ 0,734	16	5,87	1,43	5,77	3,68	8,53	2,66	
Dilat Flux Med (VFM)**	<0,734	48	12,8	8,98	9,45	3,77	40,7	8,02	0,033
	$\geq$ 0,734	16	8,35	5,99	6,45	1,96	23,3	7,77	
TFGe*	<0,734	48	80,9	32,8	86,4	21	132	59,3	0,076
	$\geq$ 0,734	16	64,2	29,6	59,7	20	118	44,8	

AIQ: amplitude interquartilica.

\*Teste t de Student para variáveis paramétricas.

\*\*Teste de Mann-Whitney para variáveis não paramétricas.

**TABELA 5** CORRELAÇÕES ENTRE VARIÁVEIS CLÍNICAS E OS DESFECHOS EMIC E VFM

		EMIC média	VFM
FGF-23	r	0,126	0,057
	p	0,325	0,655
Vitamina D	r	0,218*	0,034
	p	0,091*	0,791
Idade	r	<b>0,607*</b>	-0,139
	p	<b>&lt;0,01*</b>	0,274
PAS	r	<b>0,388</b>	-0,126
	p	<b>0,002</b>	0,320
IMC	r	0,212	<b>-0,262</b>
	p	0,092	<b>0,036</b>
TFG	r	<b>-0,247</b>	<b>0,317</b>
	p	<b>0,049</b>	<b>0,011</b>
Proteinúria	r	-0,218	-0,007
	p	0,084	0,954
Tempo de seguimento	r	<b>0,312</b>	-0,182
	p	<b>0,012</b>	0,150
Tempo de HAS	r	0,133	<b>-0,262</b>
	p	0,293	<b>0,036</b>
Ácido úrico	r	0,003*	<b>-0,347</b>
	p	0,980*	<b>0,005</b>
Glicemia	r	<b>0,382</b>	-0,137
	p	<b>0,002</b>	0,281
Triglicérides	r	0,116	<b>-0,425</b>
	p	0,362	<b>&lt;0,001</b>
Ingestão de fósforo	r	0,013	-0,224
	p	0,923	0,096

EMIC: espessura médio-intimal de carótidas; VFM: vasodilatação fluxo-mediada; FGF: fator de crescimento de fibroblasto; PAS: pressão arterial sistólica; IMC: índice de massa corpórea; TFG: taxa de filtração glomerular; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

\*coeficiente de correlação de Pearson, por se tratar de dados de distribuição normal; as demais correlações são de Spearman.

instalação precoce do distúrbio mineral ósseo, não dando o respaldo esperado na hipótese deste trabalho.

Os pacientes com glomerulopatias primárias apresentaram maior EMIC média em relação ao grupo controle, indicando um maior risco cardiovascular nessa população<sup>20</sup>. Ainda é incerto na literatura se esse risco aumentado é atribuível à própria doença glomerular ou à presença concomitante de outros fatores de risco cardiovascular e da própria DRC.

Para avaliar essa questão, Hutton et al.<sup>35</sup> conduziram um estudo observacional a partir de uma coorte canadense de 2.544 pacientes com DRC (TFG entre 15 e 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) acompanhados por três anos. Os pacientes foram divididos em dois grupos: com glomerulopatias (excluídos aqueles em

tratamento imunossupressor no período) e aqueles com DRC secundária a outras etiologias. Houve pareamento quanto a idade, sexo, raça, presença de DM, evento cardiovascular prévio, TFG, PAS, uso de estatina e perfil lipídico, resultando 272 em cada grupo. O desfecho primário foi a ocorrência de evento cardiovascular, definido como IAM fatal e não fatal, revascularização miocárdica, AVE isquêmico ou surgimento de insuficiência cardíaca congestiva. O risco cardiovascular foi semelhante entre os dois grupos, sugerindo influência maior dos fatores de risco prévios e da baixa TFG do que da etiologia da DRC.

No presente estudo, o número de pacientes com DM foi equivalente em ambos os grupos, que também não diferiram quanto a sexo, raça, tabagismo e perfil lipídico. No grupo glomerulopatias houve maior prevalência de hipertensos e de portadores de DRC. Após a análise multivariada, apenas a idade e os valores de PAS mantiveram relevância estatística em relação à EMIC. Quando o parâmetro analisado foi a VFM, no grupo de pacientes com glomerulopatias observou-se correlação inversa com TFG e concentração sérica de ácido úrico.

Neste estudo transversal conseguimos mostrar relevância da TFG e dos fatores de risco tradicionais, corroborando os achados descritos por Hutton et al.<sup>35</sup>.

Uma vez que a própria glomerulopatia não esteve associada a risco cardiovascular aumentado, pela exclusão dos pacientes com proteinúria nefrótica e conseqüentemente maior atividade da doença, é necessário identificar e tratar os demais fatores de risco, como os valores elevados de ácido úrico.

No presente estudo foi observado que, quanto maiores os valores de ácido úrico sérico, menor a VFM, ou seja, maior o risco cardiovascular nos pacientes com glomerulopatias primárias.

O aumento da concentração sérica de ácido úrico no interior das células está associado a uma redução dos metabólitos do óxido nítrico, podendo explicar a disfunção endotelial observada nesses pacientes<sup>36</sup>. Vale ressaltar que existe ainda uma relação entre ácido úrico elevado e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>37</sup>.

Em relação a pacientes com glomerulopatias primárias, existe um estudo com 353 portadores de nefropatia por IgA<sup>38</sup>, com tempo de seguimento médio de cinco anos; na fase do estudo piloto foram recrutados 40 pacientes com NIGa e hiperuricemia e avaliou-se o efeito da redução do ácido úrico com alopurinol

na preservação da função renal e no uso de anti-hipertensivos. O grupo alopurinol foi formado por 21 pacientes e o controle, pelos outros 19. Nenhum dos pacientes usava IECA/BRA. As análises do estudo retrospectivo mostraram que hiperuricemia é um fator de risco para progressão da DRC em pacientes com NIgA, independentemente da TFG, diferentemente, portanto, do que se observa nas causas gerais de DRC. O estudo clínico não mostrou benefício da redução do ácido úrico na evolução da DRC e nem na proteinúria, porém mostrou benefício no controle da pressão arterial sistêmica, com redução da dose de anti-hipertensivos no grupo alopurinol. Foi reportado ainda uma queda da TFG no primeiro mês de tratamento com alopurinol, semelhante ao efeito hemodinâmico observado no início do tratamento com IECA/BRA, reforçando a associação de valores elevados de ácido úrico com ativação do SRAA.

É indiscutível que faltam estudos clínicos e randomizados para avaliar a influência da concentração sérica do ácido úrico nos pacientes com glomerulopatas primárias.

A hipótese de que o DMO precoce, marcado pelo aumento da concentração plasmática de FGF-23, influenciaria o processo de aterosclerose em pacientes com glomerulopatas primárias não foi confirmada em nossa avaliação, que foi transversal.

Explicações possíveis poderiam ser a heterogeneidade de valores de FGF-23 dosados, fato já observado em outros trabalhos<sup>39</sup>, a diversidade de *kits* laboratoriais e o fato de alguns estudos, como o presente, dosarem a molécula intacta enquanto outros apenas a porção ativa. Outra questão importante seria o desfecho utilizado. Há evidência de associação entre valores elevados de FGF-23 e hipertrofia ventricular esquerda<sup>40</sup>, porém pouca evidência da associação com EMIC e VFM.

O presente estudo foi transversal e realizado em único Centro, e contou com grupo controle histórico. O número de pacientes necessário não foi atingido, portanto não há como excluir a ocorrência de erro tipo II. Isso reforça a importância da realização de estudos multicêntricos no futuro, para recrutamento de maior número de pacientes. Conforme discutido anteriormente, pode ter havido influência do tipo de dosagem de FGF-23 realizado e dos desfechos clínicos escolhidos. Importante mencionar a falta de dados quanto ao tempo que cada paciente esteve exposto à proteinúria, informação importante que deverá constar nos próximos estudos referentes a esse assunto.

Outras limitações do presente estudo foram a heterogeneidade da amostra, pois foram incluídos pacientes com estádios diferentes de DRC e com diferentes glomerulopatas primárias, e também a ausência da quantidade total de corticoide utilizada pelos pacientes ao longo do tempo. Há de se levar em conta ainda que as doenças com padrão mais nefrótico, como GLM, GESF e NM, podem apresentar desfechos diferentes das com padrão mais nefrítico, como NIgA. O pequeno número de pacientes do presente estudo não mostrou diferença, porém planejamos fazer uma análise de desfecho da presente amostra após um período de 10 anos, para então verificar se houve diferença de desfecho entre esses grupos.

Entretanto, trata-se de estudo pioneiro sobre alguns aspectos. Poucos trabalhos avaliaram distúrbio mineral ósseo e doenças glomerulares. Dias et al.<sup>41</sup> mostraram que pacientes com glomerulopatas primárias apresentavam baixa formação e alta reabsorção óssea, além de baixa proliferação de osteoblastos. O presente trabalho concluiu que pacientes com glomerulopatas primárias formam um grupo com características heterogêneas exposto a vários fatores de risco cardiovascular. Observamos associação entre risco cardiovascular aumentado e valores elevados de PAS e de ácido úrico sérico, entretanto são necessários estudos clínicos randomizados e de intervenção para avaliar o benefício do controle rigoroso da pressão arterial sistêmica e do controle dos valores séricos de ácido úrico nos pacientes com glomerulopatas primárias.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

RH elaboração do projeto de pesquisa, coleta de dados, análise estatística, elaboração do manuscrito. MTW avaliação nutricional dos pacientes e auxílio na redação do manuscrito. JCH avaliação ultrassonográfica dos pacientes e auxílio na redação do manuscrito. LCM análise estatística dos dados levantados e auxílio na redação do manuscrito. VSS auxílio na elaboração do projeto de pesquisa, seleção de pacientes e revisão do manuscrito. JSCTC orientação do projeto de pesquisa e revisão final do manuscrito.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado à publicação deste manuscrito.

## REFERÊNCIAS

1. Silva V S, Hagemann R, Viero RM. Glomerulonefrites primárias. In: Riella MC, editor. Princípios de nefrologia e distúrbios hidreletrolíticos. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018. p. 361–84.



2. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo de diálise da Sociedade Brasileira de Nefrologia [Internet]. 2020 [citado 2021 nov 14]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/pdf/censo2020.pdf>
3. Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009;76(Suppl 113):S1-130.
4. Dellegrottaglie S, Sanz J, Rajagopalan S. Vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2006;24(1):56-62. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000089438>. PubMed PMID: 16361842.
5. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(8):2208-18. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000133041.27682.A2>. PubMed PMID: 15284307.
6. Foley RN. Phosphate levels and cardiovascular disease in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(6):1136-9. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01660309>. PubMed PMID: 19423568.
7. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation.* 2009;119(21):2765-71. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808733>. PubMed PMID: 19451355.
8. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;277(2):494-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.2000.3696>. PubMed PMID: 11032749.
9. Xie J, Yoon J, An SW, Kuro-o M, Huang CL. Soluble Klotho protects against uremic cardiomyopathy independently of fibroblast growth factor 23 and phosphate. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(5):1150-60. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014040325>. PubMed PMID: 25475745.
10. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105(9):1135-43. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/hc0902.104353>. PubMed PMID: 11877368.
11. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham Study. *Am Heart J.* 2000;139(2 Pt 1):272-81. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703\(00\)90236-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703(00)90236-9). PubMed PMID: 10650300.
12. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(90010, Suppl. 1):S77-80. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000093240.84097.FE>. PubMed PMID: 14684678.
13. Mackinnon B, Deighan CJ, Ferrell WR, Sattar N, Fox JG. Endothelial function in patients with proteinuric primary glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract.* 2008;109(1):c40-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000135632>. PubMed PMID: 18509248.
14. Ordoñez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1993;44(3):638-42. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1993.292>. PubMed PMID: 8231039.
15. Bello AK, Hemmelgarn B, Lloyd A, James MT, Manns BJ, Klarenbach S, et al. Associations among estimated glomerular filtration rate, proteinuria, and adverse cardiovascular outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(6):1418-26. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.09741110>. PubMed PMID: 21527648.
16. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1285-95. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa041365>. PubMed PMID: 15385655.
17. Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, Cohen Tervaert JW, Curran S, Goodyear CS, et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2013;12(10):1004-15. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.03.013>. PubMed PMID: 23541482.
18. Lang F, Leibrock C, Pandya AA, Stourmaras C, Wagner CA, Föller M. Phosphate homeostasis, inflammation and the regulation of FGF-23. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(6):1742-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000495393>. PubMed PMID: 30504710.
19. Cozzolino M, Gentile G, Mazzaferro S, Brancaccio D, Ruggenti P, Remuzzi G. Blood pressure, proteinuria and phosphate as risk factors for progressive kidney disease: a hypothesis. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(5):984-92. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.02.379>. PubMed PMID: 23664548.
20. Nambi V, Chambless L, He M, Folsom AR, Mosley T, Boerwinkle E, et al. Common carotid artery intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Eur Heart J.* 2012;33(2):183-90. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr192>. PubMed PMID: 21666250.
21. Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Shlipak M, Katz R, Rosas SE, et al. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(2):439-47. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014020173>. PubMed PMID: 25145930.
22. Desbien AM, Chonchol M, Gnahn H, Sander D. Kidney function and progression of carotid intima-media thickness in a community study. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(4):584-93. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.11.026>. PubMed PMID: 18371534.
23. Tenders M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, et al., European Stroke Organisation, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J.* 2011;32(22):2851-906. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr211>. PubMed PMID: 21873417.
24. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340(8828):1111-5. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)93147-F](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(92)93147-F). PubMed PMID: 1359209.
25. Dogra GK, Herrmann S, Irish AB, Thomas MA, Watts GF. Insulin resistance, dyslipidaemia, inflammation and endothelial function in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(12):2220-5. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/17.12.2220>. PubMed PMID: 12454236.
26. Salmazo PS, Bazan SGZ, Shiraishi FG, Bazan R, Okoshi K, Hueb JC. Frequency of subclinical atherosclerosis in Brazilian HIV-infected patients. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(5):402-10. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20180058>. PubMed PMID: 29641646.
27. Amatuzzi MLL, Barreto MCC, Litvoc J, Leme LEG. Linguagem metodológica: Parte 1. *Acta Ortop Bras.* 2006;14(1):53-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-78522006000100012>.
28. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al., CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12. doi: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>. PubMed PMID: 19414839.
29. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al., American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force, Endorsed by the Society for Vascular Medicine. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the

- American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):93–111. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2007.11.011>. PubMed PMID: 18261694.
30. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium. 13th and 15th European Stroke Conferences. Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(1):75–80. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000097034>. PubMed PMID: 17108679.
  31. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257–65. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01746-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01746-6). PubMed PMID: 11788217.
  32. Fisher LD, Belle GV. *Biostatistics: a methodology for health science.* New York: John Wiley; 1993.
  33. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349(25):2399–406. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa035471>. PubMed PMID: 14681505.
  34. ABG Consultoria Estatística. O que são Modelos Lineares Generalizados? [Internet]. 2017 [citado 2018 jul 14]. Disponível em: <http://www.abgconsultoria.com.br/blog/modelos-lineares-generalizados/>
  35. Hutton HL, Levin A, Gill J, Djurdjev O, Tang M, Barbour SJ. Cardiovascular risk is similar in patients with glomerulonephritis compared to other types of chronic kidney disease: a matched cohort study. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):95. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-017-0511-z>. PubMed PMID: 28320366.
  36. Kanbay M, Huddam B, Azak A, Solak Y, Kadioglu GK, Kirbas I, et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(8):1887–94. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.11451210>. PubMed PMID: 21784838.
  37. Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang DH, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart.* 2013;99(11):759–66. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302535>. PubMed PMID: 23343689.
  38. Shi Y, Chen W, Jalal D, Li Z, Chen W, Mao H, et al. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(3):153–60. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000331453>. PubMed PMID: 22116196.
  39. Wagner CA, Rubio-Aliaga I, Egli-Spichtig D. Fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease: what is its role in cardiovascular disease? *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(12):1–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfz044>. PubMed PMID: 30903187.
  40. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4393–408. doi: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI46122>. PubMed PMID: 21985788.
  41. Dias CB, Reis LM, Caparbo VF, Gracioli FG, Moysés RM, Barros RT, et al. Decreased in vitro osteoblast proliferation and low bone turnover in nonuremic proteinuric patients. *Kidney Int.* 2007;71(6):562–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002084>. PubMed PMID: 17228363.