

Sobrevida e Fatores Preditores de Letalidade em Hemodiálise: Polimorfismos D/I do Gene da Enzima Conversora da Angiotensina I e o M235T do Angiotensinogênio

Survival and Predictive Factors of Lethality in Hemodialysis: D/I Polymorphism of The Angiotensin I-Converting Enzyme and of the Angiotensinogen M235T Genes

Mauro Alves¹, Nelson Albuquerque de Souza e Silva¹, Lucia Helena Alvares Salis¹, Basilio de Bragança Pereira¹, Paulo Henrique Godoy¹, Emília Matos do Nascimento¹, Jose Mario Franco Oliveira²

Universidade Federal do Rio de Janeiro¹; Rio de Janeiro, RJ; Universidade Federal Fluminense², Niterói, RJ - Brasil

Resumo

Fundamento: Os pacientes em hemodiálise continuam tendo um significativo aumento na morbiletalidade, especialmente a causada por doenças cardiovasculares. A análise dos fatores genéticos ligados ao sistema renina-angiotensina que influenciam na sobrevivência destes pacientes poderá ajudar na busca por melhores resultados.

Objetivo: Avaliar a sobrevida em hemodialisados e sua associação com polimorfismo dos genes do sistema renina-angiotensina: deleção/inserção do gene que codifica a enzima conversora da angiotensina I e o M235T do angiotensinogênio.

Métodos: Estudo observacional desenhado para ver o papel dos genes do sistema renina-angiotensina. Foram analisados 473 pacientes tratados com hemodiálise crônica em quatro unidades de diálise do Estado do Rio de Janeiro. As taxas de sobrevida foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e as diferenças entre as curvas avaliadas pelos testes de: Tarone-Ware, Peto-Prentice e Log-rank. Foram utilizados também modelos de regressão logística e multinomial. Um valor de $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. O comitê de ética aprovou este estudo.

Resultados: A idade média dos pacientes foi de 45,8%. A taxa de sobrevida global foi de 48% em 11 anos. As principais causas de óbito foram: doenças do aparelho circulatório (34 %) e infecções (15%). A análise de regressão logística encontrou significância estatística para as seguintes variáveis: idade, o TT do angiotensinogênio e a renda familiar acima de cinco salários mínimos, esta última como fator de proteção (p valor: 0,000038, 0,08261 e 0,03089, respectivamente).

Conclusões: Nossos dados sugerem que o risco de letalidade em pacientes em hemodiálise pode ser influenciado também pelo polimorfismo TT do angiotensinogênio. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(3):209-218)

Palavras-chave: Análise de Sobrevida; Letalidade; Diálise Renal; Polimorfismo Genético; Peptidil Dipeptidase A; Falência Renal Crônica.

Abstract

Background: End-stage kidney disease patients continue to have markedly increased cardiovascular disease morbidity and mortality. Analysis of genetic factors connected with the renin-angiotensin system that influences the survival of the patients with end-stage kidney disease supports the ongoing search for improved outcomes.

Objective: To assess survival and its association with the polymorphism of renin-angiotensin system genes: angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion and angiotensinogen M235T in patients undergoing hemodialysis.

Methods: Our study was designed to examine the role of renin-angiotensin system genes. It was an observational study. We analyzed 473 chronic hemodialysis patients in four dialysis units in the state of Rio de Janeiro. Survival rates were calculated by the Kaplan-Meier method and the differences between the curves were evaluated by Tarone-Ware, Peto-Prentice, and log rank tests. We also used logistic regression analysis and the multinomial model. A p value ≤ 0.05 was considered to be statistically significant. The local medical ethics committee gave their approval to this study.

Results: The mean age of patients was 45.8 years old. The overall survival rate was 48% at 11 years. The major causes of death were cardiovascular diseases (34%) and infections (15%). Logistic regression analysis found statistical significance for the following variables: age ($p = 0.000038$), TT angiotensinogen ($p = 0.08261$), and family income greater than five times the minimum wage ($p = 0.03089$), the latter being a protective factor.

Conclusions: The survival of hemodialysis patients is likely to be influenced by the TT of the angiotensinogen M235T gene. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(3):209-218)

Keywords: Survival Analysis; Lethality; Renal Dialysis; Polymorphism, Genetic; Peptidyl-Dipeptidase A; Kidney Failure, Chronic.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Mauro Alves •

Rua Paraim, 54/201, Freguesia, Ilha do Governador. CEP 21911-050, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: malves@cardiol.br, mauroalves0308@gmail.com

Artigo recebido em 12/10/13; revisado em 16/02/14; aceito em 27/03/14.

DOI: 10.5935/abc.20140105

Introdução

A prevalência de pacientes em terapia de substituição renal vem aumentando progressivamente em todo o mundo, inclusive no Brasil¹⁻³. O número de pacientes mantidos em programa crônico de diálise no nosso país mais que triplicou quando comparamos 1994 com 2009. Em 1994, tínhamos 24.000 pacientes em programa dialítico e em 2009, segundo dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia de janeiro de 2009, o número estimado de pacientes com Insuficiência Renal Crônica Terminal em diálise foi de 77.589³. Destes, 89,6% estavam em hemodiálise³.

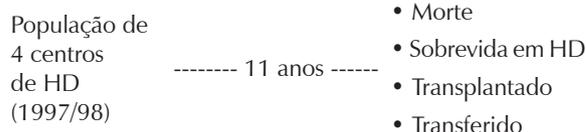
Em 1 de julho de 2010, o número de pacientes em diálise foi de 92.091. A taxa anual bruta de letalidade de pacientes em Insuficiência Renal Crônica Terminal no Brasil foi de 17,1% em 2009³ e de 17,9% em 2010⁴. Apesar dos grandes avanços tecnológicos das últimas décadas no tratamento da doença renal crônica, a doença cardiovascular continua sendo a principal causa de morbidade e letalidade nestes pacientes, sobretudo na população em diálise. A letalidade cardiovascular de pacientes hemodialisados é elevada (40% a 50% da população de renais crônicos), sendo bem superior à da população geral^{5,6}. Assim, ao contrário do que vem acontecendo na população geral, na qual a mortalidade cardiovascular vem diminuindo a cada ano, nos pacientes hemodialisados, a letalidade por doença cardiovascular aumenta⁴⁻⁸.

Apenas os fatores de risco cardiovasculares tradicionais não são capazes de explicar a alta taxa de letalidade da população com doença renal crônica dialítica. Outros fatores precisam ser pesquisados. A nosso ver, a chave para uma maior sobrevida passa por um melhor conhecimento dos fatores de risco, tradicionais ou não, associados ao prognóstico dessa população.

Este estudo teve como objetivo primário avaliar, num intervalo de 11 anos, a sobrevida de pacientes com Insuficiência Renal Crônica Terminal submetidos à hemodiálise em quatro centros do Estado do Rio de Janeiro, comparando com a população geral, e analisar a correlação da letalidade global da população do estudo com os fatores de risco cardiovascular e com os polimorfismos D/I e M235T dos genes da enzima de conversão da angiotensina I e do angiotensinogênio, respectivamente. Como objetivo secundário, analisar as causas de morte desta população, por sexo e faixa etária.

Métodos

Diagrama do Estudo:



A coorte inicial deste estudo foi de 473 pacientes hemodialisados crônicos provenientes de quatro Centros de hemodiálise, três do município de Niterói e um do município de Rio Bonito. Este universo representou todos os pacientes elegíveis naqueles centros de hemodiálise no período de 15 de julho de 1997 a 15 de julho de 1998.

Crítérios de Inclusão: Foram estudados todos os pacientes adultos (com idade igual ou maior do que 18 anos quando do recrutamento para este estudo), independente da sua idade quando do início do tratamento hemodialítico, dos Centros mencionados, que estavam há pelo menos um mês em hemodiálise crônica no período entre 15 de julho de 1997 a 15 de julho de 1998.

Crítérios de Exclusão: Foram considerados critérios para exclusão a Insuficiência Renal Aguda; recusa em participar deste estudo; e o fato de que os pacientes já tivessem sido submetidos a transplante renal antes do recrutamento.

Registros de Óbitos: Utilizamos o Sistema de Informação sobre Mortalidade. Foi realizado o relacionamento probabilístico entre as informações dos bancos de dados da população deste estudo e das Declarações de Óbito (1998 a 2008) do Estado do Rio de Janeiro, com o objetivo de identificar os indivíduos que faleceram e determinar as causas destes óbitos. Este procedimento foi executado com o uso do programa *RecLink III*. O relacionamento probabilístico consistiu nas seguintes etapas:

1. padronização do formato das variáveis dos bancos;
2. blocagem para criação de conjuntos comuns de registros conforme a chave de identificação;
3. aplicação de algoritmos para comparações entre as cadeias de caracteres;
4. cálculo dos escores que resumiram o grau de concordância global entre os registros de um mesmo par;
5. pareamento com a definição de limiares para o relacionamento dos pares de registros relacionados em verdadeiros, duvidosos ou limítrofes e não pares; e
6. revisão manual dos pares duvidosos ou limítrofes por decisão do pesquisador, visando a uma possível reclassificação em pares verdadeiros ou não pares.

Duração do Estudo: Seguimento: 11 anos; recrutamento: 15 de Julho de 1997 a 15 de Julho de 1998; e término: 31 de Dezembro de 2008.

As variáveis estudadas e as suas respectivas definições foram:

1. Pressão Arterial Sistólica pré-sessão de hemodiálise. Utilizou-se a primeira medida registrada em prontuário quando do recrutamento para este estudo.
2. Tempo de hemodiálise em meses quando do recrutamento. A partir desta variável foi calculada a data de início do tratamento hemodialítico e, a partir deste dado, o Tempo de Sobrevida em Hemodiálise que era calculado através da soma do tempo de hemodiálise no início do tratamento com o tempo até o evento (óbito, transplante renal ou término do estudo).
3. Índice de Massa Corporal, através da fórmula peso em Kg dividido pelo quadrado da altura em metros, onde o peso era obtido na pré-sessão de hemodiálise (em Kg).
4. Renda Familiar Mensal, através da informação dada pelo paciente quando da sua entrada no centro de hemodiálise. Esta informação estava registrada no prontuário ou coletada através de informação com o paciente. A variável era medida em quantidade de salário mínimo federal vigente na época do início do seu tratamento no centro de

hemodiálise e foi, posteriormente, categorizada por nós em: menos de 2 salários mínimos; de 2 a 5 salários mínimos e acima de 5 salários mínimos.

5. Idade quando do início da hemodiálise (em anos).
6. Gênero.
7. Causa básica do óbito: utilizando o Banco de Dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade da Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio de Janeiro, verificamos a causa básica de óbitos registrada no Sistema de Informações sobre Mortalidade, através das regras de seleção.
8. Triglicérideo: dosado por método enzimático quando da época do recrutamento.
9. Colesterol total: dosado por método enzimático, quando da época do recrutamento.
10. Lipoproteína de alta densidade: dosado por método enzimático, quando do recrutamento.
11. Hematócrito: Porcentagem ocupada pelas hemácias no volume total de sangue, quando da época do recrutamento.
12. Diabetes melito, diagnóstico registrado em prontuário quando da sua entrada no centro de hemodiálise e coletadas por nós quando do recrutamento.
13. História de Doença Isquêmica Cardíaca, caracterizada por Infarto Agudo do Miocárdio, Angina do peito ou por algum procedimento invasivo coronariano prévio. Informações estas retiradas do prontuário médico.
14. História de Acidente Vascular Encefálico - informação retirada do prontuário médico.
15. História de tabagismo ou de ex-tabagismo, registrada em prontuário quando da sua entrada no centro de hemodiálise.
16. Polimorfismo dos genes da Enzima Conversora da Angiotensina I (I/D) e do Angiotensinogênio (M235T). Amostras de 5 ml de sangue foram retiradas dos pacientes quando do recrutamento e armazenadas em tubos contendo o ácido etileno diamino tetrocético e enviadas para São Paulo. O polimorfismo genético da enzima de conversão da angiotensina I (I/D) foi determinado utilizando ensaio padronizado com três primers. A variante M235T do gene do angiotensinogênio foi determinada pelo método de reação de polimerase em cadeia seguido de digestão enzimática. A equipe que realizou as avaliações genotípicas não teve acesso às informações clínicas dos pacientes do estudo.

Foram censurados nas suas respectivas datas os pacientes que sofreram transplante renal e os pacientes vivos em 31/12/2008 quando do término do estudo.

Os desfechos estudados foram: primário, tempo de sobrevida; e secundário, causa básica da morte.

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro aprovou este estudo.

Análise Estatística

Foram construídas distribuições de frequências das variáveis do estudo e calculadas as médias e os desvios-padrão pertinentes. Para as variáveis categóricas, o teste utilizado

foi o Qui-Quadrado e, para as variáveis quantitativas, o utilizado foi o teste T de Student não pareado (as variáveis quantitativas tinham uma distribuição normal e o número amostral era suficientemente grande). Foi adotado em ambos o grau de significância de 5%. Foram realizados os modelos de regressão logística e o cálculo de Razão de Chances, modelo logístico multinomial e o modelo de Cox, além das árvores de classificação e de sobrevida, tendo como base as variáveis escolhidas e permitindo com isso uma análise visual entre a letalidade e as variáveis associadas a ela.

As curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas para visualizar a sobrevida dos pacientes segundo a variável escolhida. Os testes Tarone-Ware, Peto-Prentice e Log-rank foram utilizados para avaliar a diferença entre as curvas. O grau de significância estatística adotado para as curvas foi de 5%. As análises foram feitas com o uso do software R. As curvas de sobrevida foram aferidas a partir da data estimada para o início da hemodiálise de cada paciente. Foi calculado o Equilíbrio de Hardy-Weinberg. Fluxograma estatístico utilizado (Figura 1) e as suas respectivas finalidades, a seguir descritas:

1. Análises univariadas exploratórias dos dados;
2. Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier com os polimorfismos do estudo e comparando os óbitos por doença do aparelho circulatório, que foi a principal causa de letalidade encontrada, com as demais causas de morte. A fim de identificar se as diferenças observadas nas curvas de Kaplan-Meier são significantes, no nosso estudo foram escolhidos os testes de Tarone-Ware e Peto-Prentice. O teste Log-rank, também conhecido como teste Mantel-Cox, é o método mais amplamente utilizado para a comparação de curvas de sobrevida e também foi utilizado por nós. Esses testes diferem apenas pela ponderação adotada;
3. Árvore de classificação com o objetivo de buscar entender quais variáveis, ou interações de variáveis, são responsáveis pelo fenômeno em análise;
4. Árvore de sobrevida foi utilizada com a mesma finalidade descrita para a anterior;
5. Em seguida foi feita a regressão logística, utilizando-se, para todos os pacientes, como variável dependente, óbito por qualquer causa e apenas a seleção das variáveis que tinham relevância clínica e/ou estatística demonstrada;
6. Modelo logístico multinomial para todos os pacientes usando todas as variáveis, mas agora utilizando como variável dependente óbito por doença aterotrombótica vascular (doença isquêmica cardíaca mais acidente vascular encefálico), que foi a principal causa de óbito dentro das doenças do aparelho circulatório. Os modelos multinomiais constituem uma extensão dos modelos logísticos, sendo usados nos casos em que a variável resposta é nominal com mais de duas categorias, como era o caso.

Resultados

1) Características clínicas e demográficas: Apenas um paciente, dos 474 casos que preencheram os critérios de seleção, recusou-se a participar do estudo. Dos 473 casos nos quais se obteve os dados, 237 (50,1%) eram do sexo masculino. A idade média quando do início da hemodiálise foi de 46 anos. O tempo médio de hemodiálise (HD) no

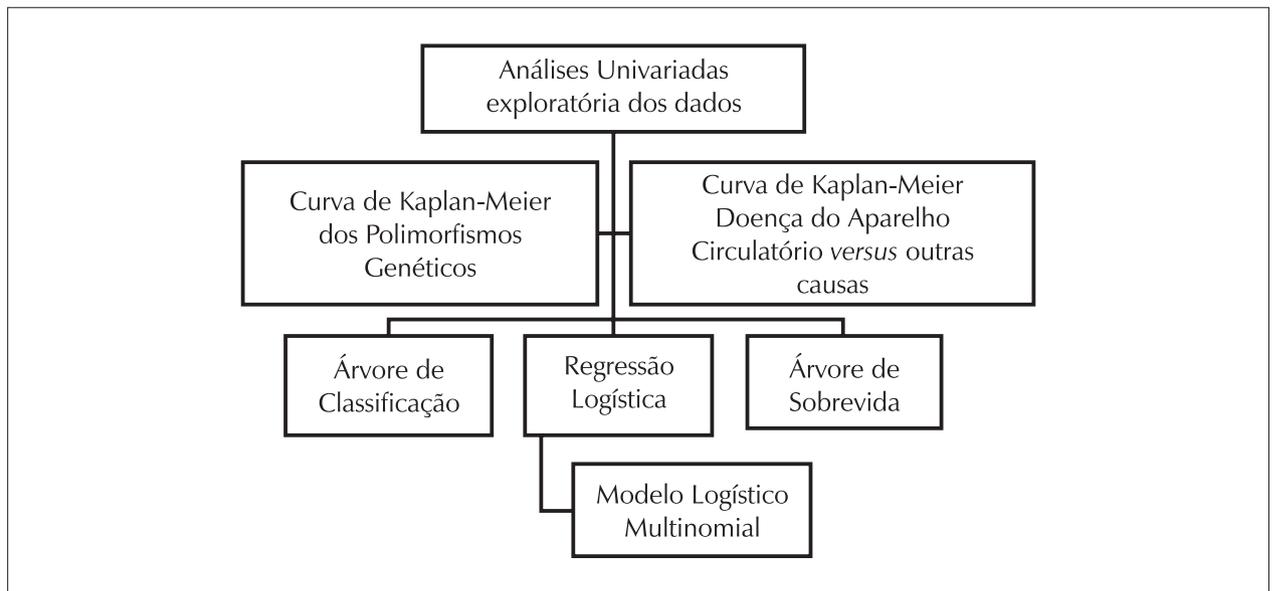


Figura 1 – Diagrama das etapas estatísticas efetuadas.

recrutamento era de 52 meses (4,4 anos). O tempo médio de vida em hemodiálise foi de 144 meses. A média do índice de massa corpórea foi de 22,6 Kg/m² e apenas 6,5% dos pacientes tinham índice de massa corporal > 30 kg/m². Metade da população era Tabagista ou ex-tabagista. Em relação à renda familiar, quase metade dos casos (43,4%) tinham uma renda mensal inferior a dois salários mínimos. A média da pressão arterial sistólica foi de 150 mmHg, sendo a grande maioria dos casos (81,6%) classificados como hipertensos. Diabetes melito estava presente em 15% dos casos, em geral associado à hipertensão. O genótipo DI do gene da enzima conversora da angiotensina I (50,5%) e o genótipo MT do angiotensinogênio (39,3%) foram os mais prevalentes. Na história patológica pregressa da nossa população, a doença cardíaca isquêmica estava presente em 26% e o acidente vascular encefálico em 7% (Tabela 1). Em relação aos dados bioquímicos e hematológicos, não observamos, considerando as variáveis estudadas, grandes alterações na taxa de normalidade, com exceção da média do hematócrito baixa (29%) (Tabela 2) (Figura 2).

2) Sobrevida: A taxa bruta de óbito em 11 anos desta população de 473 pacientes foi de 52%. Sobrevida de 48% em 11 anos. A média da idade quando do óbito foi de 57 anos (± 15).

A curva de sobrevivência de Kaplan-Meier não mostrou diferença entre os polimorfismos genéticos do gene da enzima conversora (D/I) (Figura 3). Construímos também a curva de Kaplan-Meier para o polimorfismo do angiotensinogênio. Nesta, podemos observar, embora com uma população restante já menor, uma tendência de separação da curva para o genótipo TT em relação ao tempo de sobrevivência (Figura 4). Essa tendência é também confirmada quando separamos na curva de sobrevida de Kaplan-Meier o genótipo TT do angiotensinogênio dos demais e aplicamos o teste de Tarone-Ware obtendo um p valor de 0,0976.

3) Probabilidade de óbito e sua associação com as variáveis utilizadas nos modelos estatísticos: O modelo de regressão logística utilizando como variável dependente óbito por qualquer causa encontrou para a idade, TT do angiotensinogênio (em relação ao MM) e renda mensal superior a 5 salários mínimos (este como fator protetor) os valores respectivos de p: 0,000038, 0,08261 e 0,03089. E, para um intervalo de confiança de 95%, as seguintes Razões de Chances foram encontradas, respectivamente: 1,027; 1,534 e 0,600.

Utilizando o modelo logístico multinomial para todos os pacientes e usando todas as variáveis, mas agora utilizando como variável dependente óbito por doença aterotrombótica vascular (Doença isquêmica cardíaca mais Acidente vascular encefálico), que foi a principal causa de óbito desses pacientes, encontramos com significância estatística, além da idade com um p valor de 0,019802, o polimorfismo TT do angiotensinogênio com um p valor de 0,001394. Esta significância, em relação ao TT, ocorreu tanto para os homens (p valor de 0,039402) quanto para as mulheres (p valor de 0,01518).

Em virtude da população do estudo (473) no recrutamento estar com os mais diferentes tempos de hemodiálise, assim como encontrar-se em desequilíbrio de Hardy-Weinberg para o polimorfismo do angiotensinogênio (p valo < 0,0001), resolvemos estudar também aqueles pacientes que, no recrutamento, tivessem com tempo de hemodiálise de até um ano, a fim de que pudéssemos comparar os resultados deste subgrupo com o da população total (473). Esta coorte mais homogênea, em relação ao tempo de doença, era constituída por um subgrupo de 82 pacientes, ao qual descreveremos, analisaremos e compararemos com a população total em um próximo artigo.

Tabela 1 – Dados demográficos e características clínicas e genéticas dos 473 pacientes no recrutamento (julho 97/julho 98) ou no início da hemodiálise

Número de pacientes	473
Gênero (M/F) - n	237/236
Idade em anos no início da hemodiálise média ± DP	45,8 ± 16
Tempo de vida em HD (meses) – média ± DP	144 ± 59
IMC (Kg/m ²) – média ± DP	22,6 ± 4,7
PAS (mmHg) – média ± DP	150 ± 19
Tabagismo ou ex-tabagismo - n (%)	237 (50,1%)
Renda Familiar Mensal, n (%):	
< 2 SM	204 (43,4%)
≥ 2 a 5 SM	139 (29,6%)
> 5 SM	127 (27%)
IGN	3 (0,6%)
Genótipos dos Polimorfismos:	
Do Gene da ECA- n (%):	
DD	156 (33%)
DI	239 (50,5%)
II	78 (16,5%)
Do Gene do AGT – n (%):	
MM	139 (29,4%)
MT	186 (39,3%)
TT	148 (31,3%)
Combinações dos genótipos dos polimorfismos dos genes da ECA e do AGT - n (%):	
DD + TT	46 (9,7%)
DD + MT	62 (13,1%)
DD + MM	48 (10,2%)
DI + TT	79 (16,7%)
DI + MT	91 (19,2%)
DI + MM	69 (14,6%)
II + TT	23 (4,9%)
II + MT	33 (6,9%)
II + MM	22 (4,7%)
Comorbidades presentes no recrutamento - n (%):	
HAS (total)	386 (81,6%)
Diabetes Melito (total)	70 (14,8%)
HAS com Diabetes associado	59 (12,5%)
HAS sem Diabetes	327 (69%)
Diabetes Melito sem HAS	11 (2,3%)
Doenças do Aparelho Circulatório, n (%):	
Doença Isquêmica Cardíaca (DIC)	122 (26%)
Acidente Vascular Encefálico (AVE)	31(7%)

n: número de pacientes; M: Sexo masculino; F: Sexo Feminino; DP: Desvio-padrão; Tempo de Vida em HD: Tempo de Vida em Hemodiálise a partir da entrada na hemodiálise até o evento (óbito, término do estudo ou transplante renal); PAS: Pressão arterial sistólica; IMC: Índice de massa corporal; SM: Salário mínimo federal vigente no recrutamento; IGN: Informação ignorada; ECA: Enzima de conversão da angiotensina I; AGT: angiotensinogênio; HAS: Hipertensão arterial sistêmica.

Discussão

Em nosso trabalho, o sexo masculino foi um pouco mais prevalente (50,1%) que o feminino, o que concorda com o censo de 2008, da Sociedade Brasileira de Nefrologia, que identificou este sexo como o mais prevalente (57%) na população com doença renal crônica terminal¹. Um estudo na Bahia encontrou 56,6% de prevalência para o sexo masculino⁹. Um estudo transversal realizado em seis clínicas de hemodiálise do Estado do Rio de Janeiro encontrou também prevalência para o sexo masculino (56%)¹⁰.

A média de idade da população deste estudo foi de 46 anos, que é inferior à encontrada no estudo do Estado do Rio de Janeiro¹⁰ (54 anos) e também inferior a outro estudo transversal de um único centro de diálise do Estado do Rio de Janeiro, onde a média foi de 52 anos¹¹. Porém, ficou próxima ao levantamento realizado na Bahia⁹, que foi de 49 anos. No censo de 2010 da Sociedade Brasileira de Nefrologia, 30,7% apresentavam idade maior ou igual a 65 anos⁴.

A prevalência de hipertensão arterial no nosso estudo (82%) foi superior ao estudo realizado na Bahia (71%)⁹, e ao estudo das seis clínicas de hemodiálise (61%) do Estado do

Rio de Janeiro¹⁰ e também superior ao encontrado no estudo unicêntrico do Estado do Rio de Janeiro (55%)¹¹.

A prevalência de diabetes melito (15%) foi bem inferior à prevalência obtida no censo de 2010 da Sociedade Brasileira de Nefrologia, que foi de 28%⁴, ao estudo da Bahia (21%)⁹ e também ao estudo unicêntrico do Estado do Rio de Janeiro (20%)¹¹, mas próximo ao estudo das seis clínicas de hemodiálise do Estado do Rio de Janeiro (17%)¹⁰.

A taxa de sobrevida global encontrada neste trabalho foi de 48% em 11 anos. Essa taxa é maior do que a encontrada em estudos com grandes séries de pacientes, como os encontrados nos países da Associação Europeia de Diálise e Transplante onde mostram uma taxa de sobrevida de 50% em cinco anos¹². E também superior à encontrada nos Estados Unidos das Américas, onde a taxa de sobrevivência em cinco anos é de apenas 36%¹³. Nossos resultados de sobrevida foram também superiores aos encontrados em hemodialisados diabéticos no Japão¹⁴, que foi de 28%, em 10 anos. Essas diferenças de sobrevida podem ser explicadas pela população mais jovem e a menor prevalência de diabetes da população de nosso estudo.

Em relação aos dados demográficos dos pacientes deste estudo, vale comentar que a média de 46 anos de idade representa um dado social significativo, pois ela atinge uma população em plena idade economicamente ativa.

A expectativa de vida da população brasileira geral alcançou 73,48 anos (73 anos, 5 meses e 24 dias) em 2010, sendo 77,32 anos para o sexo feminino e 69,73 anos para o sexo masculino, segundo a pesquisa Tábuas Completas de Mortalidade, divulgada em 01/12/2011 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística¹⁵. A esperança de vida da população brasileira em 2009, segundo o mesmo instituto¹⁵, aos 60 anos de idade, para ambos os sexos: + 21,27 anos, sendo para homens + 19,55 anos e para mulheres + 22,83 anos.

Tabela 2 – Dados laboratoriais (bioquímicos e hematológicos), no recrutamento (julho 97/julho 98) dos pacientes em HD

Variável laboratorial	Média ± DP
Colesterol Total (mg/dl)	189,1 ± 43
HDL-colesterol (mg/dl)	37,7 ± 12
Triglicerídeo (mg/dl)	184,6 ± 96
Hematócrito (%)	29,2% ± 4,9

HDL-colesterol (High Density Lipoprotein - lipoproteína de alta densidade); DP: Desvio-padrão.

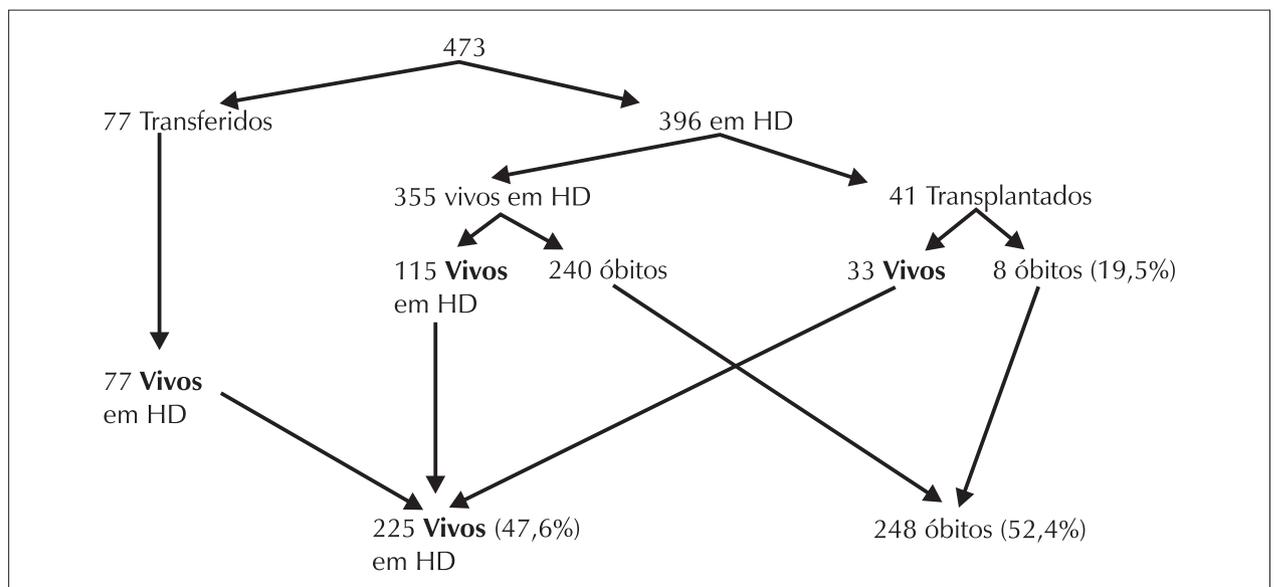


Figura 2 – Seguimento dos pacientes: Fluxograma.

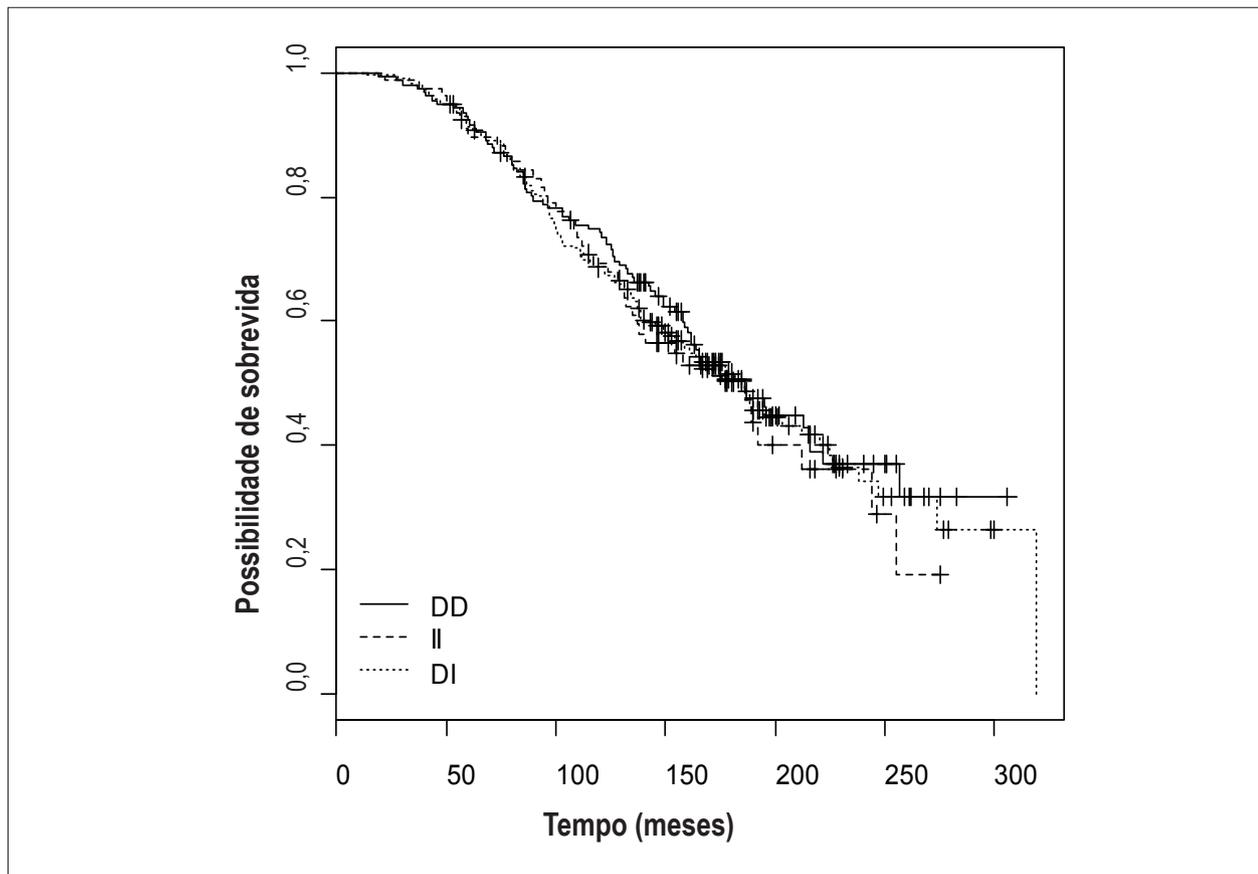


Figura 3 – Curva de Kaplan-Meier para o polimorfismo D/I do gene da ECA.

Logo, apesar de termos tido uma boa taxa de sobrevida na nossa coorte, podemos inferir que a sobrevida dela continua menor do que da população geral brasileira da mesma idade.

Excelente taxa de sobrevida que tem sido publicado pelo grupo de Tassin, na França, com hemodiálise lenta prolongada que encontrou 73% de sobrevida em cinco anos¹⁶.

Outro estudo brasileiro, com uma coorte de 3.082 pacientes incidentes em hemodiálise, distribuída por sete estados brasileiros, encontrou uma sobrevida em cinco anos de 58,2%¹⁷. Um estudo nacional de sobrevida em hemodiálise crônica de uma coorte de 1.009 pacientes, em 25 anos, provenientes de três unidades de diálise de Santa Maria no Rio Grande do Sul, obteve uma taxa global de sobrevida em cinco anos de 64% e de 41% em 10 anos¹⁸.

Quanto ao sexo, a nossa pesquisa mostrou uma semelhança na letalidade dos pacientes masculinos em relação aos femininos, resultado diferente ao encontrado no estudo da coorte dos sete estados brasileiros¹⁷, que encontrou uma maior letalidade no sexo masculino.

Neste estudo, os pacientes diabéticos tiveram uma letalidade superior aos não diabéticos, com significância estatística ($p = 0,0432$). A menor sobrevida nos diabéticos em hemodiálise também tem sido encontrada em outros estudos^{18,19}.

O índice de massa corporal não foi associado à letalidade no nosso estudo. Resultado semelhante foi obtido por De Matos e cols.¹⁷. Porém, esse achado difere do publicado por Kalantar-Zadch e cols.²⁰.

Nossos achados mostraram que a maioria das mortes foi devida a doenças do aparelho circulatório, com 34%, seguidas pelas doenças infecciosas, com o percentual de 15%. Das doenças do aparelho circulatório, as principais causas foram decorrentes das doenças aterotrombótica vascular (Doença Isquêmica Cardíaca mais Acidente Vascular Encefálico), com 48%. As causas infecciosas podem estar relacionadas com o acesso vascular e com o estado de imunossupressão associada à uremia. É interessante destacar que, enquanto é observado declínio por mortes cardiovasculares na população geral, o mesmo fato não ocorre em pacientes em diálise²¹. Essa diferença é, em parte, devida às condições demográficas destes indivíduos ao iniciarem o tratamento dialítico. Em nosso estudo, 15% eram diabéticos, 82% eram hipertensos, 26% já possuíam doença isquêmica cardíaca e 7% tinham acidente vascular encefálico como comorbidades prévias. O estudo⁹ realizado na cidade de Salvador sobre letalidade global e cardiovascular e fatores de risco de pacientes em hemodiálise também mostrou uma letalidade cardiovascular (41,7%) elevada.

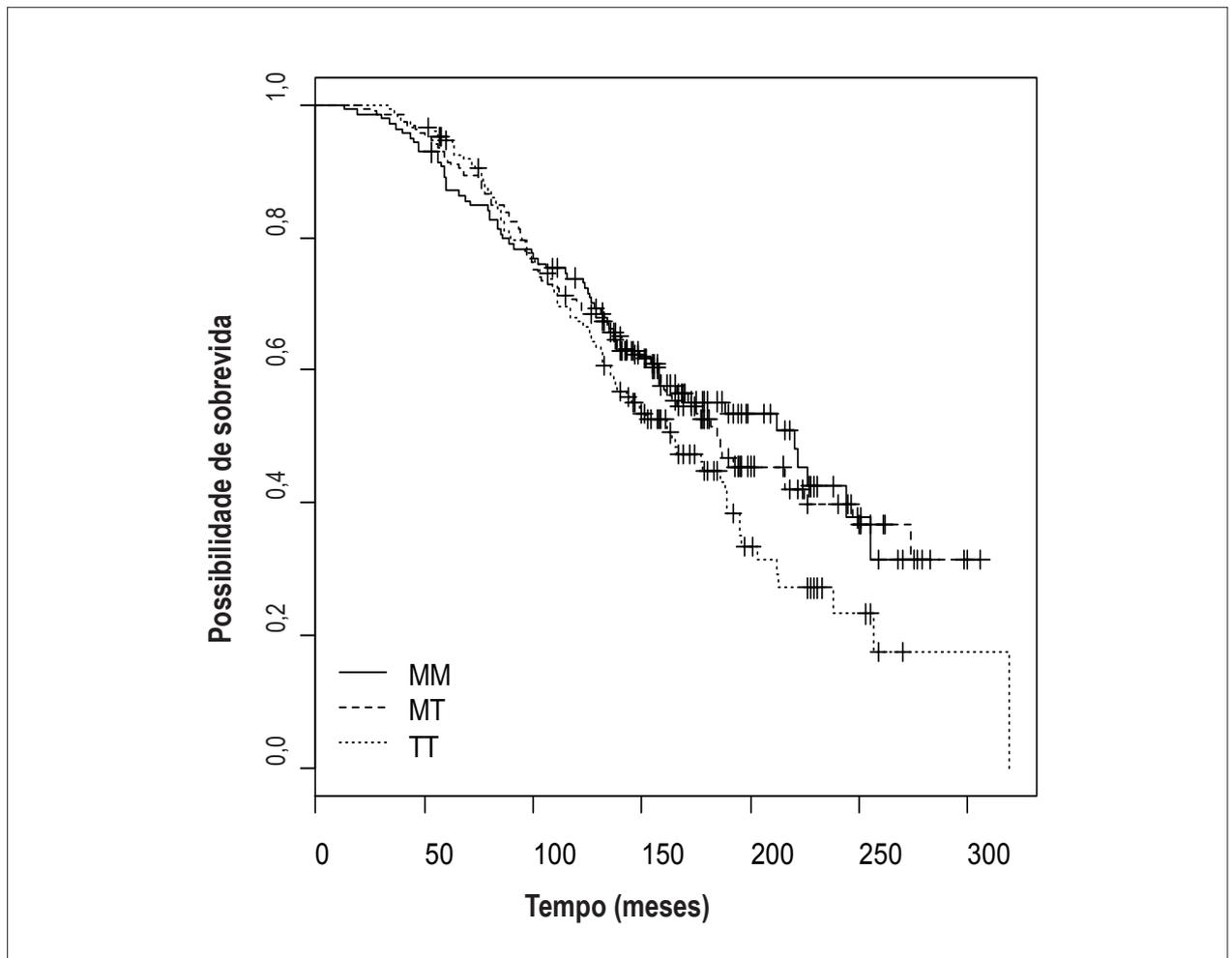


Figura 4 – Curva de Kaplan-Meier para o polimorfismo M235T do angiotensinogênio.

Nós analisamos também os polimorfismos genéticos da enzima conversora da angiotensina I e do angiotensinogênio com a letalidade em hemodiálise.

Os resultados do estudo de Inácio e cols.²², em pacientes teoricamente “sadios” e colhidos praticamente no mesmo período da coleta dos nossos pacientes hemodialisados de Niterói e Rio Bonito, diferem dos nossos em relação aos polimorfismos homocigóticos do D/I do gene da enzima conversora da angiotensina I estudados por aqueles autores.

Em relação à letalidade em hemodiálise e sua associação com os polimorfismos do gene da enzima conversora da angiotensina I e/ou do angiotensinogênio, existe pouca coisa publicada. A maioria, dentre os poucos, dos estudos existentes sobre a associação dos polimorfismos genéticos da enzima conversora da angiotensina I e do angiotensinogênio e a letalidade em hemodiálise crônica, ocorreu em populações de causas selecionadas, sendo a diabetes a maior prevalência etiológica.

Nosso estudo tentou mostrar a possível associação prognóstica de alguns polimorfismos do sistema renina angiotensina em hemodialisados crônicos de duas cidades importantes do Estado do Rio de Janeiro. Encontramos

uma menor sobrevida apenas para o polimorfismo TT do angiotensinogênio, não havendo diferença na sobrevida em relação ao polimorfismo D/I da enzima conversora da angiotensina I. Tais resultados de pior prognóstico para o genótipo TT se assemelham aos resultados encontrados nos estudos de Buraczynska e cols.²³, de Lovati e cols.²⁴, e diferem dos estudos publicados por Bzoma e cols.²⁵, Yoshida e cols.²⁶ e por Padró-Miguel e cols.²⁷. As diferenças encontradas destes dois últimos podem ser decorrentes de terem sido realizados em uma população selecionada de diabéticos. O estudo de Bzoma e cols.²⁵ foi desenhado para avaliar complicações da hipertensão arterial. Em relação aos polimorfismos D/I da enzima conversora da angiotensina I, não encontramos associação deles com um pior prognóstico, ao contrário do encontrado nos estudos de Sakka e cols.²⁸, Losito e cols.²⁹, van der Sman- de Beer e cols.³⁰, Yoshida e cols.²⁶, Pérez-Oller e cols.³¹; Lovati e cols.²⁴. Estes estudos encontraram uma diminuição na sobrevida para o genótipo DD da enzima conversora da angiotensina I e muitos foram de curto segmento em população selecionada de diabéticos. Outros estudos³²⁻³⁴ não encontraram nenhuma associação nem para os polimorfismos da enzima conversora da

angiotensina I nem para os do angiotensinogênio. Nestes, a crítica também é a mesma, ou seja, foram estudos de curto segmento e realizados em população específica de nefropatia diabética.

Limitações do estudo

O estudo de apenas dois polimorfismos genéticos de um sistema altamente complexo e múltiplo como é o sistema renina angiotensina pode ser um fator limitante. A ausência de outras variáveis importantes para análise de sobrevida em hemodialisados, como a hemoglobina, o cálcio, a vitamina D, o paratormônio, a eritropoietina, o fósforo, a proteína C-reativa e a albumina sérica também pode ser um limitador, além da ausência de informações quanto às associações e as dosagens dos medicamentos usados por esses pacientes.

Conclusões

A sobrevida da nossa população foi considerada baixa quando comparada à população geral da mesma idade. Porém, a sobrevida desta coorte foi alta quando comparada a outros estudos de hemodialisados crônicos brasileiros, norte-americanos e na maioria dos estudos europeus. A principal causa de morte foram as doenças do aparelho circulatório, em ambos os sexos, e principalmente na faixa etária mais elevada, seguida das doenças infecciosas e do Diabetes Mellito. No presente estudo não foi possível

demonstrar associação entre os polimorfismos do gene que codifica a enzima conversora da angiotensina I (D/I) com a letalidade em hemodialisados. O polimorfismo TT do angiotensinogênio M235T, a idade e a renda familiar mensal foram as variáveis que sinalizaram para esta associação.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Alves M, Silva NAS, Salis LHA; Obtenção de dados: Alves M, Oliveira JMF; Análise e interpretação dos dados: Alves M, Silva NAS, Salis LHA, Godoy PH; Análise estatística: Pereira BB, Nascimento EM; Redação do manuscrito: Alves M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Alves M, Silva NAS, Salis LHA, Oliveira JMF.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Mauro Alves pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Referências

1. Sesso R, Lopes AA, Thomé FS, Bevilacqua JL, Romão Junior JE, Lugon J. Relatório do censo brasileiro de diálise, 2008. *J Bras Nefrol.* 2008;30(4):233-8.
2. National Institutes of Health (NIH). National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. U.S. Renal Data System. 2009 USRDS Annual Data Report. Bethesda. [Accessed on 2010 Feb 10]. Available from: <http://www.usrds.org>
3. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Burdmann EA. Brazilian dialysis census, 2009. *J Bras Nefrol.* 2010;32(4):374-8.
4. Sociedade Brasileira de Nefrologia, Censo 2010. [Acesso 2011 dez 20]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/censo.asp>
5. Silva Júnior AC, Lopes H, Lotaif LD, Amodeo C, Piegas LS. Novos fatores de risco cardiovascular. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2007;17(1):50-9.
6. Canziane ME. Doenças cardiovasculares na doença renal crônica. *J Bras Nefrol.* 2005;26(supl. 1):20-1.
7. Romão Junior JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol.* 2004;26(3 supl.1):1-5.
8. Sesso R, Gordon P. Dados disponíveis sobre a doença renal crônica no Brasil. *J Bras Nefrol.* 2007;29(1, supl. 1):9-12.
9. Almeida FA, Machado FC, Moura JA Jr, Guimarães AC. Mortalidade global e cardiovascular e fatores de risco de pacientes em hemodiálise. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(2):187-92, 201-6, 190-5.
10. Miguel JB, Strogoff de Matos JP, Ruzany F, Miguel CS, Miguel SJ, Naveiro LT, et al. Associação do índice tornozelo-braço com inflamação e alterações minerais ósseas em pacientes em hemodiálise. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(5):405-9.
11. Miguel SB, Miguel JB, Velarde LG, Sampaio Ede A, Matos JP, Lugon JR. Prevalência e correlatos de doença vascular no exame de ultrassom em pacientes em hemodiálise. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(4):260-5.
12. European Renal Association. European Dialysis and Transplant Association. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry 2006 Annual Report. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam; 2008.
13. United States Renal Data System (USRDS) 2008. U.S. Renal Data System, USRDS 2008. Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. National Institutes of Health. (HHS); 2008.
14. Imai E, Yamagata K, Iseki K, Iso H, Horio M, Mckino H, Hishida A, et al. Kidney disease screening program in Japan: history, outcome and perspectives. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(6):1360-6.
15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade. [Acesso em 2012 jan 6]. Disponível: <http://www.ibge.gov.br>
16. Innes A, Charra B, Burden RP, Morgan AC, Laurent G. The effect of long, slow haemodialysis on patient survival. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(4):919-22.
17. De Matos JP, Almeida JR, Guinsburg A, Marelli C, Barra AB, Vasconcellos MS, et al. Avaliação da sobrevida de cinco anos em hemodiálise no Brasil: uma coorte de 3.082 pacientes incidentes. *J Bras Nefrol.* 2011;33(4):436-41.
18. Da Silva LA, Mezzomo NF, Pansard HM, Arantes LC, Rempel W, Argenta LC, et al. Sobrevida em hemodiálise crônica: estudo de uma coorte de 1.009 pacientes em 25 anos. *J Bras Nefrol.* 2009;31(3):190-7.
19. Peres LA, Matsuo T, Delfino VD, Peres CP, Almeida Netto JH, Ann HK, et al. [Increase in prevalence of diabetes mellitus as a cause of dialytic end-stage renal disease: analysis of 20 years in the west regional of Paraná]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(1):111-5.

20. Kalantar-Zadch K, Streja E, Kovesdy CP, Oreopoulos A, Noori N, Jing J, et al. The obesity paradox and mortality associated with surrogates of body size and muscle mass in patients receiving hemodialysis. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(11):991-1001.
21. Mailloux LU, Henrich WL. Patient survival and maintenance dialysis. *Up To Date*, 2005. [Access in 2011 Mar 20]. Available from: <http://www.uptodate.com/subscribers/tutorial/index.asp>
22. Inácio J, Goulart Filho LR, Vieira GS. Frequência genotípica e alélicas do gene do polimorfismo da ECA I/D na população brasileira. *Biosci J.* 2004;20(1):47-51.
23. Buraczynska M, Ksiazek P, Drop A, Zaluska W, Spasiewicz D, Ksiazek A. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(4):979-83.
24. Lovati E, Richard A, Frey BM, Frey FJ, Ferrari P. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2001;60(1):46-54.
25. Bzoma B, Debska-Slizień A, Dudziak M, Raczyńska K, Slizień W, Bryłowska A, et al. [Genetic predisposition to systemic complications of arterial hypertension in maintenance haemodialysis patients]. *Pol Merkur Lekarski.* 2008;25(147):209-16.
26. Yoshida H, Kuriyama S, Atsumi Y, Tomonari H, Mitarai T, Hamaguchi A, et al. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1996;50(2):657-64.
27. Padró-Miguel A, Alía-Ramos P, González-Alvarez MT, Navarro-Moreno MA. Survival in type 2 diabetic patient in dialysis and the number of risk alleles in polymorphisms of the renin-angiotensin system genes. *Clin Biochem.* 2009;42(1-2):5-11.
28. Sakka Y, Babazono T, Sato A, Ujihara N, Iwamoto Y. ACE gene polymorphism, left ventricular geometry, and mortality in diabetic patients with end-stage renal disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;64(1):41-9.
29. Losito A, Parente B, Cao PG, Jeffery S, Afzal AR. ACE gene polymorphism and survival in atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(2):211-5.
30. van der Sman-de Beer F, Verhagen C, Rombach SM, Boorsma P, van Manen JG, Korevaar JC, et al; NECOSAD Study Group. ACE I/D is associated with mortality in a cohort study of patients starting with dialysis. *Kidney Int.* 2005;68(5):2237-43.
31. Pérez-Oller L, Torra R, Badenas C, Milà M, Darnell A. Influence of the ACE gene polymorphism in the progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(2):273-8.
32. Aucella F, Margaglione M, Vigilante M, Gatta G, Grandone E, Forcella M, et al. PAI-1 4G/5G and ACE I/D gene polymorphisms and the occurrence of myocardial infarction in patients on intermittent dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(6):1142-6.
33. Wetmore JB, Johansen KL, Sen S, Hung AM, Lovett DH. An angiotensin converting enzyme haplotype predicts survival in patients with end stage renal disease. *Hum Genet.* 2006;120(2):201-10.
34. Higashiuesato Y, Tana T, Tozawa M, Iseki C, Iseki K, Fukiyama K, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) insertion/deletion polymorphism and survival in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2002;58(5):370-5.