

FRANCIELI CRISTINA DELATIM VANNINI

Influência dos marcadores inflamatórios sobre a evolução do estado nutricional e progressão da calcificação cardiovascular em pacientes portadores de doença renal crônica tratados por hemodiálise.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Pasqual Barretti

Botucatu

2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Vannini, Francieli Cristina Delatim.

Influência dos marcadores inflamatórios sobre a evolução do estado nutricional e progressão da calcificação cardiovascular em pacientes portadores de doença renal crônica tratados por hemodiálise / Francieli Cristina Delatim Vannini. – Botucatu : [s.n.], 2012

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Pasqual Barretti

Capes: 40101002

1. Rins- Calcificação. 2. Desnutrição. 3. Hemodiálise.

Palavras-chave: Calcificação vascular; Desnutrição; Inflamação; Método de Adragão; Método de Kauppila.

Dedicatória

Ao meu amado filho, Pedro,
que veio iluminar à minha vida.

Ao meu marido, Rodrigo,
meu porto seguro ...
meu grande amor.

Aos meus pais, Alice e Luiz,
minha vida.....
A quem devo tudo que sei e que sou.

Ao meu irmão, Gustavo,
amor eterno....
meu grande amigo.

A Deus, sem ELE nada é possível...

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Pasqual Barretti,

meu orientador, sou inteiramente grata por essa orientação que ultrapassa a tese, bem como o imenso carinho nos momentos de dificuldades. Agradeço, sobretudo, o privilégio de haver trabalhado em um tema que foi um desafio e que o senhor confiou a mim a missão de desenvolvê-lo.

Ao Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin,

por sua intensa dedicação à pesquisa, tendo-me brindado com importante colaboração na discussão do trabalho, dosando as críticas com comentários de incentivo.

A Prof. Dra. Jacqueline Costa Teixeira Caramori,

minha admiração por você vai além do trabalho, uma mulher, esposa, mãe, médica, pesquisadora e administradora competente e perseverante.

A secretária Cecília,

pela sua solicitude, carinho e eficiência.

A todos da Unidade de Diálise,

enfermeiras, auxiliares de enfermagem e a equipe da secretaria, pelo carinho e apoio.

A equipe de nutricionistas da Unidade de Diálise,

pelo apoio e amizade.

A nutricionista Aline,

pelo companheirismo de todos estes anos tanto na pesquisa,
no trabalho e vida pessoal.

A todos os meus amigos,

pelo carinho, apoio e amizade.

A equipe do Departamento de Clínica Médica,

pelo carinho e presteza.

Aos pacientes da Hemodiálise,

sem os quais seria impossível a realização deste estudo.

*"A ciência humana de maneira nenhuma
nega a existência de Deus.*

*Quando
considera quantas e quão maravilhosas
coisas o homem compreende, pesquisa e
consegue realizar, então reconheço
claramente que o espírito humano é obra de
Deus, e a mais notável."*

Galileu Galilei

RESUMO

As doenças cardiovasculares são a causa mais frequente de morte em pacientes em hemodiálise (HD). A calcificação vascular (CV) é extremamente comum nesses pacientes, e está associada com vários desfechos clínicos, como isquemia cardíaca e mortalidade cardiovascular. A CV está associada com fatores de risco tradicionais como aterosclerose, idade, hipertensão arterial, diabetes mellitus (DM) e dislipidemia, e a fatores de risco não tradicionais, como inflamação, hiperfosfatemia e hiperparatireoidismo. Este estudo de coorte prospectivo observacional teve como objetivo avaliar em pacientes em HD a presença e progressão da CV e a evolução nutricional, assim como identificar variáveis associadas com a progressão da CV e depleção do estado nutricional. Também foi determinado, após 24 meses, o impacto da CV e de variáveis clínicas, demográficas e nutricionais sobre a ocorrência de eventos cardiovasculares e óbito. Quarenta e nove pacientes em HD por no mínimo 90 dias foram incluídos. Ao início do seguimento e após 12 meses foi estimado o escore de calcificação vascular (ECV) pelos métodos de Kauppila e de Adragão, assim como avaliados marcadores clínicos, nutricionais, dialíticos, bioquímicos, hemotológicos e inflamatórios. Duas análises foram realizadas, a primeira com todos os pacientes e a segunda, incluindo apenas aqueles com menos de 60 anos. O modelo de regressão logística foi utilizado para avaliar preditores independentes da presença, progressão e velocidade de progressão da CV, assim como da depleção do estado nutricional, definido pela variação negativa do ângulo de fase (\hat{A}) obtido pela bioimpedância ou mudança da classificação do estado nutricional de bem nutrido para desnutrido pela avaliação subjetiva global (SGA). O modelo múltiplo de regressão de Cox foi utilizado para identificar preditores independentes de eventos cardiovasculares e de óbito por todas as causas. Dos 49 pacientes incluídos, 55,1% eram do sexo masculino, 46,9% diabéticos e a média de idade foi de 59.5 ± 14.4 anos. Ao início do seguimento 83,6% dos pacientes apresentaram CV pelo método de Adragão com mediana de 2 (0-8) pontos e 65,3% pelo método de Kauppila com mediana de 4 (0-22) pontos. De acordo com a SGA, 37,5% dos indivíduos eram desnutridos, e a média de \hat{A} foi de $6,32 \pm 1,26$. A concentração do colesterol total (OR=1,03, $p=0,041$) e de ferritina (OR=0,99, $p=0,014$) foram associados com a presença de CV pelo método de Adragão, enquanto a água intracelular foi negativamente associada com a presença de CV (OR=0,78, $p=0,014$) e intensidade (OR=0,74, $p=0,008$), pelo método de Kauppila. Progressão da CV foi observada em 32 pacientes, pelo método de Kauppila. Piora do estado nutricional ocorreu em seis indivíduos, de acordo com a SGA, enquanto variação negativa do \hat{A} ocorreu em 21 indivíduos. A análise multivariada mostrou que apenas o ECV foi independentemente associado com o risco de progressão da CV (OR=1,58, $p=0,008$), enquanto que apenas a idade foi preditor independente da piora do estado nutricional, pela variação negativa do \hat{A} (OR=1,12, $p=0,01$). Dos pacientes que apresentaram progressão da CV, 17 progrediram de forma rápida e 15 de forma lenta. O ECV (OR=1,16, $p=0,026$) e os níveis séricos de ferro (OR=0,97, $p=0,03$) iniciais foram preditores independentes da progressão rápida. Água intracelular foi preditor independente da ausência e não progressão de CV (OR=1,31, $p=0,006$). Nenhuma variável se associou com a ocorrência de óbito, sendo que o Δ ECV (ECV final – ECV inicial) (OR=1,18, $p=0,02$) e a uréia sérica (OR=1,02, $p=0,03$) foram preditores independentes da ocorrência de eventos cardiovasculares. No grupo de pacientes com menos que 60 anos de idade apenas a presença de DM foi preditor

independente de progressão CV (OR=25,3, p=0,02) e progressão rápida da CV (OR=19,3, p=0,04), enquanto a circunferência muscular do braço foi inversamente associada com a intensidade do ECV inicial (OR=0,48, p=0,048), enquanto sexo feminino foi independentemente associado com a ausência da CV ao início e após 12 meses de seguimento (OR=14,1, p=0,047). Nestes pacientes, o equivalente protéico do aparecimento de nitrogênio (PNA) foi inversamente associado com a piora do estado nutricional (OR=0,01, p=0,004). Em resumo, idade e ingestão protéica foram associados com depleção nutricional, enquanto que estado nutricional e DM apresentaram forte associação com a presença de CV e sua progressão, e o Δ ECV foi preditor de eventos cardiovasculares. A inflamação poderia explicar a ligação entre estado nutricional com a CV, sendo necessários mais estudos e a utilização de marcadores mais sensíveis de inflamação para confirmar esta hipótese. Por sua vez, o método de Kauppila foi capaz de detectar a CV, assim como sua progressão, e pode ser uma ferramenta simples e útil na prática clínica diária.

Descritores: Calcificação vascular; Desnutrição; Inflamação; Método de Adragão; Método de Kauppila.

SUMMARY

Cardiovascular diseases are the most frequent causes of death in hemodialysis (HD) patients. Vascular calcification (VC) is very common in these patients, and it is associated with many adverse clinical outcomes, including ischemic cardiac events and subsequent cardiovascular mortality. VC has been associated with numerous 'traditional' risk factors to atherosclerosis such as aging, hypertension, diabetes or dyslipidemia, as well as with 'nontraditional' risk factors, such as inflammation, hyperphosphatemia, and hyperparathyroidism. This prospective observational cohort study was designed in order to evaluate HD patients regarding the presence and progression of VC, nutritional evolution, as well as to identify variables associated with VC progression rate and nutritional impairment. Also, we aimed to determine the impact of VC and nutritional characteristics on cardiovascular outcomes and death risk. Forty-nine patients on regular HD over at least 90 days were included. At baseline and after 12 months, VC scores (VCS) were estimated by Kauppila and Adragão methods; nutritional and clinical assessment were performed, dialytic, biochemical, hematologic, and inflammatory markers were obtained. After the follow-up, cardiovascular events and deaths from all causes were recorded over an additional 24 month period. Two analyses were performed, the first with all patients and the second involving those younger than 60 years old. Binary logistic regression models were constructed to evaluate independent predictors of VC presence, progression, and progression rate as well as nutritional impairment, defined by the negative variation of phase angle (A0) in the electrical bioimpedance or subjective global assessment (SGA) change from well-nourished to malnourished. The Cox proportional regression model was used to identify independent predictors of cardiovascular events and death from all causes. From 49 patients 55.1% were male, 46.9% diabetics, and the mean age was 59.5 ± 14.4 years. At baseline, 40 patients (83,6 %) presented VC by Adragão and 32 (65,3%) by Kauppila method. The median of VC score (VCS) by Adragão method was 2 (0-8) and by Kauppila method was 4 points (0-22). According to SGA 18 subjects (37,5%) were malnourished and the mean of A0 was $6,32 \pm 1,26$. Plasma total cholesterol (OR=1,03, $p=0,041$) and ferritin levels (OR=0,99, $p=0,014$) were associated to presence of VC by Adragão method, while intracellular water was negatively associated to VC presence (OR=0,078, $p=0,014$) and intensity (OR=0,74, $p=0,008$), by Kauppila method. VC progression was observed in 32 patients and non-progression in 17, by Kauppila method. Nutritional impairment occurred in six patients, according to SGA criteria, while negative change of A0 was found in 21. The multivariate analysis showed that VCS was the only variable independently associated to VC progression risk (OR=1,58, $p=0,008$) while age was the only independent predictor of nutritional impairment by A0 variation (OR=1,12, $p=0,01$). Among patients presenting VC progression, its rate was fast in 17 and slow in 15 patients; VCS (OR=1,16, $p=0,026$) and serum iron levels at baseline (OR=0,97, $p=0,03$) were the only factors independently associated with fast progression. Intracellular water was an independent predictor of VC absence at baseline and further non-progression (OR=1,31, $np=0,006$). No variable was associated with death risks; however, Δ VCS (final VCS- basal VCS) (1,8, $p=0,02$) and serum urea (1,02, $p=0,03$) were independent predictors of cardiovascular events. Among patients younger than 60 years old the presence of diabetes mellitus was an only independent predictor of VC progression (OR=25,3, $p=0,02$) and of fast CV

progression rate (OR=19,3, p=0,04), while CMB was inversely associated with ECV intensity at baseline (OR=0,48, p=0,048), and female gender was independently associated with VC absence at baseline and after 12 months (OR=14,1, p=0,047). In these patients protein equivalent of total nitrogen appearance (PNA) was inversely associated with nutritional impairment (OR=0,01, p=0,004). In summary, age and protein intake were associated with nutritional outcome, while nutritional state and diabetes mellitus were strongly associated to VC presence and progression, and VC progression rate was predictor of cardiovascular events. Inflammation could link nutritional state and VC, it is necessary more accurate tests and further studies to confirm this hypothesis. Moreover, Kauppila method was able to detect VC and its progression, and may be an important and simple tool to clinical routine.

Descriptors: Vascular Calcification, Malnutrition, Inflammation, Adragão method, Kauppila method.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Escore de CV classificado como presente (1 ponto) ou ausente (0 ponto) de calcificação paralela linear em cada quadrante.....	25
Figura 2	Escore de calcificação da aorta abdominal. O grau de calcificação foi pontuado pela aorta abdominal posterior e anterior das vértebras L1-L4.....	26
Figura 3	Progressão da calcificação avaliada pelo método de Kauppila.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados laboratoriais basais dos 49 pacientes tratados por hemodiálise.....	29
Tabela 2	Dados antropométricos basais de 49 pacientes tratados por hemodiálise.....	30
Tabela 3	Dados basais obtidos pela Bioimpedância em 49 pacientes tratados por hemodiálise.....	30
Tabela 4	Associação entre marcadores demográficos, clínicos, nutricionais, laboratoriais e de calcificação com a evolução do estado nutricional, avaliado pela variação (Δ) do ângulo de fase (\hat{A}), segundo análise de regressão logística.....	32
Tabela 5	Associações entre variáveis clínicas, demográficas, laboratoriais e nutricionais com a presença de calcificação avaliada pelo método de Adragão, ao início do seguimento, de acordo com análise de regressão logística.....	34
Tabela 6	Associações entre variáveis, clínicas, demográficas, laboratoriais e nutricionais com a presença de CV, ao início do seguimento, segundo o método de Kauppila, de acordo com análise de regressão logística.....	35
Tabela 7	Associações entre variáveis, clínicas, demográficas, laboratoriais e nutricionais com maior intensidade da CV, segundo o método de Kauppila, de acordo com análise de regressão logística.....	37
Tabela 8	Associações entre variáveis clínicas, demográficas, laboratoriais, nutricionais e calcificação inicial com o risco de progressão da CV, pela análise de regressão logística.....	38
Tabela 9	Associações entre variáveis clínicas, demográficas, laboratoriais, nutricionais de acordo com a progressão rápida da calcificação, de acordo com análise de regressão logística..	39
Tabela 10	Associações entre variáveis clínicas, demográficas, laboratoriais, nutricionais, ao início do seguimento, e ausência de calcificação e de progressão da CV, de acordo com análise de regressão logística.....	41
Tabela 11	Associação entre variáveis clínicas, demográficas, laboratoriais, nutricionais e CV e risco de óbito, de acordo com o modelo de regressão de Cox.....	42
Tabela 12	Associações entre variáveis, demográficas, laboratoriais, nutricionais e CV e risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, de acordo com o modelo de regressão de Cox.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS

DRC	Doença renal crônica
DCV	Doença cardiovascular
CV	Calcificação vascular
DM	Diabetes Mellitus
ECV	Escore de calcificação vascular
IECA	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
BRA	Bloqueadores do receptor da angiotensina II
MIA	Síndrome malnutrição-inflamação- aterosclerose
HD	Hemodiálise
Kt/V	Clearance fracional de uréia
PA	Pressão arterial
IL-6	Interleucina- 6
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
PTH	Paratormônio intacto
PCR	Proteína C reativa
BIA	Bioimpedância elétrica
ACT	Água corporal total
Â	Ângulo de fase
VH	Volume calculado pela fórmula de Hume
SGA	Avaliação subjetiva global
PNA	Equivalente protéico do aparecimento de nitrogênio
PCT	Prega cutânea tricípital
PCB	Prega cutânea bicipital
PSE	Prega cutânea sub-escapular
PSI	Prega cutânea supra-ilíaca
CMB	Circunferência muscular do braço
IMC	Índice de massa corporal

SUMÁRIO

I INTRODUÇÃO	14
II OBJETIVOS	18
III PACIENTES E MÉTODOS.....	19
IV ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	27
V RESULTADOS.....	28
VI DISCUSSÃO.....	44
VII REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
VIII ANEXOS.....	56

I INTRODUÇÃO

A terapia renal substitutiva por diálise, que inclui a hemodiálise (HD) e a diálise peritoneal são tratamentos consagrados para pacientes no estágio 5 da doença renal crônica (DRC), sendo que os avanços tecnológicos e científicos foram fatores que tornaram estas terapias seguras e mundialmente difundidas. No entanto, ainda se observa elevada mortalidade em pacientes, da ordem de 19,9% ao ano no Brasil (1) e de 20,5% nos Estados Unidos (2).

Cerca de quatro décadas foi reconhecido que pacientes tratado por diálise cursam com aterosclerose acelerada e elevada mortalidade cardiovascular (3), sendo as doenças cardiovasculares (DCV) uniformemente relatadas como a primeira causa de óbito nessa população de pacientes (4). O risco de óbito por DCV nessa população chega a ser 10 a 30 vezes maior quando comparado com a população geral (4).

Fatores de risco tradicionais para aterosclerose são fortemente associados à DRC, como o diabetes mellitus e a hipertensão arterial, as duas causas mais frequentes dessa doença, ao lado de complicações metabólicas da uremia como a dislipidemia (5) e condições frequentemente observadas na DRC como estado inflamatório, sedentarismo e idade avançada. Por outro lado, tem sido descrita, em pacientes com DRC, particularmente os tratados por diálise, a participação dos chamados fatores de risco “não tradicionais”, em geral, fatores associados à falência renal ou ao método dialítico, como desnutrição, distúrbios do metabolismo do cálcio e do fósforo, hiperomocisteinemia e outros (5).

A calcificação vascular (CV) é uma característica central da aterosclerose e tem sido considerado um processo dinâmico, influenciado por fatores clínicos e

intervenções terapêuticas (6,7). Vários métodos têm sido utilizados avaliação da CV, sendo a tomografia coronariana por feixe de elétrons ou tomografia computadorizada *multislice*, consideradas como métodos padrão-ouro, permitindo a quantificação da CV (8). Estas técnicas, no entanto, são de custos elevados e pouco disponíveis na maior parte dos serviços. Alternativamente, técnicas semiquantitativas, utilizando imagens radiográficas têm se mostrado úteis na detecção e quantificação da CV (8). O método de Adragão, um escore de calcificação simples avaliado por radiografia das mãos e pelve, foi capaz de prever mortalidade cardiovascular em pacientes em HD (9). Outro método de avaliação é o de Kauppila, realizado pela radiografia, em projeção lateral, da aorta abdominal, tendo sido aplicado na população geral do estudo de Framingham (10) e posteriormente nos indivíduos com DRC (11). Nestes, história pregressa de doença cardiovascular foi se associou de modo independente à presença e intensidade do escore de calcificação de Kaupila (11).

A CV é extremamente comum na população urêmica, estando fortemente associada a aumento de mortalidade (12) e ocorrendo geralmente em dois locais distintos, quais sejam as camadas íntima e média dos vasos (13). A CV localizada na íntima do vaso que ocorre dentro das placas ateroscleróticas, em decorrência da resposta inflamatória, enquanto a CV localizada na camada média do vaso ocorre na lâmina elástica das artérias é extremamente prevalente em pacientes com DRC, e tem sido associada aos distúrbios do metabolismo mineral (12,13). Ambos os tipos de calcificação se associam positivamente ao risco de óbito por DCV em pacientes dialisados (8).

Distúrbios do metabolismo mineral são extremamente comuns na DRC, sendo que níveis séricos elevados de fósforo, de cálcio e do produto cálcio e fósforo são

associados à CV e maior risco de óbito por doenças coronarianas e por morte súbita (14). Ainda que seja conhecido o papel da inflamação sobre a célula endotelial sobre o desenvolvimento e progressão das lesões ateroscleróticas, sua participação no processo de CV em pacientes com DRC é pouco relatada. Estudos *in vitro* mostraram que a progressão da calcificação depende da diferenciação fenotípica de células endoteliais em osteoblastos, induzida pelo excesso de fósforo intracelular (15). A proteína fetuína A, produzida no fígado é um inibidor da calcificação dos músculos vasculares induzida pelo excesso de fósforo e reage como a proteína de fase aguda negativa, sendo sua expressão suprimida em situações de inflamação, o que facilita a precipitação de fosfato de cálcio nas artérias (16). O TNF- α e a IL-6 são citocinas potencialmente capazes de reduzir a expressão de fetuína A pelo hepatócito (17).

A presença de depleção nutricional tem sido descrita de 13 a 51% (18) dos pacientes cronicamente dialisados, sendo condição fortemente associada ao risco de óbito (19) nesses pacientes, sendo que alguns autores conseguiram mostrar a contribuição independente da depleção nutricional sobre a mortalidade por todas as causas e por DCV (20).

Inflamação e depleção nutricional são fortemente associadas, sendo que marcadores dessas condições como elevada proteína C reativa (PCR) e hipoalbuminemia são preditivos independentes do risco de óbito por DCV (21). Stenvinkel et al (22) mostraram que 44% dos pacientes com DRC ainda na fase pré-dialítica apresentavam associação entre depleção nutricional, inflamação e aterosclerose, sendo que termo síndrome MIA (malnutrição, inflamação e aterosclerose) passou a ser utilizado para enfatizar a contribuição dessas condições no prognóstico desses pacientes (22,23).

A presença de inflamação pode causar tanto piora nutricional como aterosclerose, sendo que alguns autores postularam que o impacto negativo da desnutrição sobre o prognóstico dos pacientes dialisados fosse unicamente à inflamação subjacente (23). Níveis séricos elevados de citocinas pró-inflamatórias são bastante comuns em pacientes tratados por diálise, sendo que inúmeros fatores têm sido propostos para explicar o estado inflamatório crônico nesses pacientes como exposição ao circuito extracorpóreo, acidose metabólica, uso de cateteres venosos, hipervolemia, infecções não aparentes e outros. A inflamação pode causar redução do apetite, proteólise muscular e hipoalbuminemia e estar envolvida na gênese da aterosclerose (24).

Como CV e depleção nutricional influenciam o risco de óbito em pacientes com DRC tratados por diálise seu diagnóstico e a monitorização de sua evolução, assim como o conhecimento dos fatores associados a essas condições são aspectos cruciais para o manejo clínico desses pacientes.

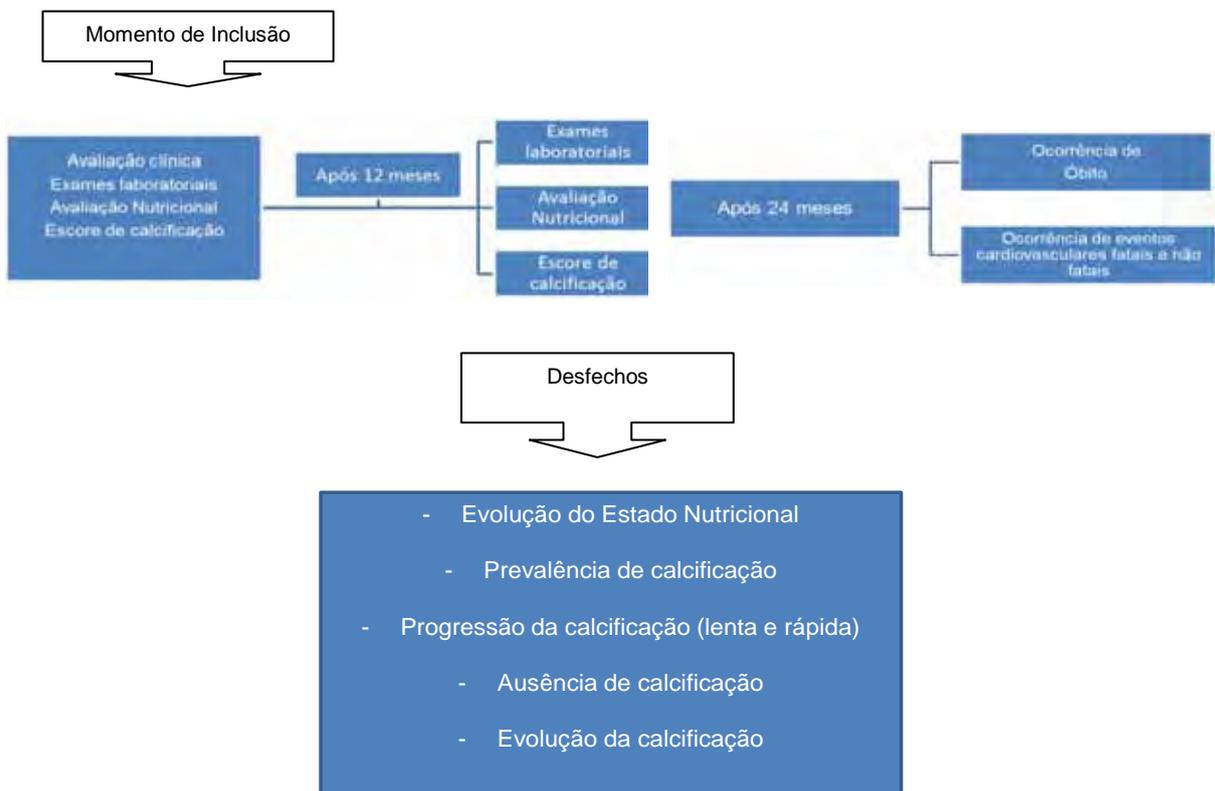
II OBJETIVOS

O presente estudo foi delineado com o objetivo geral de avaliar, em uma coorte prospectiva de pacientes portadores de DRC tratados por HD, a presença e a progressão de CV e a evolução do estado nutricional. Os objetivos específicos foram determinar os fatores associados à presença e progressão da CV e à piora do estado nutricional, assim como se a CV, sua progressão e a piora do estado nutricional foram preditivos do risco de óbito e de eventos cardiovasculares.

III PACIENTES E MÉTODOS

Delineamento

- Estudo de coorte prospectivo longitudinal e observacional.



Pacientes

Pacientes com idade igual ou superior a 18 anos em tratamento regular por HD por no mínimo três meses, três vezes por semana, na Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu prevalentes em agosto de 2008 e os pacientes incidentes entre setembro de 2008 e janeiro de 2009 foram considerados elegíveis para o estudo. Foram critérios de exclusão a presença de neoplasias malignas, sorologia positiva para o vírus HIV, diagnóstico clínico de infecção aguda ou aqueles com uso de antibióticos nos dois meses anteriores à coleta de dados, assim como portadores de lúpus eritematoso sistêmico e doença

pulmonar obstrutiva crônica.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu em 01/12/2008 (ofício: 530/08) e todos os indivíduos incluídos estudo assinaram termo de consentimento livre esclarecido.

Os dados demográficos (idade, sexo e raça), clínicos (doença renal de base, diagnóstico de diabetes mellitus (DM), dialíticos (tempo de tratamento em HD), correspondentes ao início do seguimento foram obtidos a partir dos prontuários médicos e registros da Unidade de Diálise). Antecedente de tabagismo foi avaliado durante a primeira entrevista com o paciente após a inclusão.

Os pacientes foram seguidos por tempo máximo de 12 meses e submetidos periodicamente a avaliações clínicas, laboratoriais, nutricionais e da prescrição dialítica.

Avaliações clínicas

Todos os pacientes realizaram consulta médica mensal, conforme rotina da Unidade de Diálise. A pressão arterial (PA) considerada para análise correspondeu à média das últimas dez aferições da pressão arterial realizada no início da sessão de HD. Foi considerada PA controlada a presença de PA sistólica < 140 mmHg ou PA diastólica < 90 mm Hg. O uso de estatinas, carbonato de cálcio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA) foi avaliado como presente ou ausente, o uso de sevelamer pelo número de comprimidos por dia e o de hidróxido de ferro por sua dose semanal (mg). A ocorrência de eventos cardiovasculares (angina instável, infarto agudo do miocárdio, parada cardiorrespiratória, arritmia cardíaca, acidente vascular cerebral) fatais e não fatais foi designada como presente ou ausente. Caso de morte súbita ocorrido no

intervalo interdialítico foi classificado como evento cardiovascular fatal. Para avaliação do risco de óbito e de evento cardiovascular foi considerado tempo máximo de seguimento de 24 meses.

Prescrição dialítica

Foram utilizados dialisadores de polissulfona e a dose prescrita de diálise foi correspondente a um clearance fracional de uréia (Kt/V) de pelo menos 1,3. Para tanto, o fluxo de sangue foi de pelo menos 300 ml/minuto, o da solução de diálise de 500 ml/min, com tempo de tratamento de pelo menos 4 horas por sessão. A concentração de cálcio na solução de diálise foi entre 2,5 e 3,5 mEq/L. O cálculo do Kt/V fornecido foi realizado mensalmente utilizando-se a fórmula de Daugirdas (25).

Avaliação nutricional

O estado nutricional foi avaliado no início e fim do período do seguimento pela quantificação da ingestão alimentar, antropometria, bioimpedância elétrica (BIA) e avaliação global subjetiva (SGA). A ingestão foi obtida pelo registro alimentar de 72 horas e o conteúdo dos nutrientes foi calculado a partir do programa Nutwin (UNIFESP, 1993). A ingestão protéica foi também estimada pelo equivalente protéico do aparecimento de nitrogênio (PNA), utilizando-se a concentração de uréia pré e pós-dialítica (26).

As medidas antropométricas foram realizadas no período pós-dialítico incluindo: peso corporal (Kg), altura (cm), pregas cutâneas tricipital (PCT), bicipital (PCB), subescapular (PCSE) e supra-ílica (PCTSI) (mm), e circunferência braquial (CB) (cm) (anexo 1). De acordo com fórmulas antropométricas (27) foram calculados: índice de massa corporal (IMC) (kg/m^2), circunferência muscular do

braço (CMB) (cm) e porcentagem de gordura corporal (%). Para determinação do volume de água corporal foi utilizada a fórmula de Hume(28).

A BIA de monofrequência foi realizada com o aparelho da marca *Biodynamics*, modelo 450 e considerados os valores de: resistência, reactância, ângulo de fase (\hat{A}), água corporal total (ACT), água intra e extracelular, tecido adiposo e muscular. Os procedimentos de preparo e de execução do exame são descritos a seguir.

O paciente foi orientado a não fazer exercícios físicos a menos de 24 horas do exame; a urinar, quando com função renal residual, pelo menos 30 minutos antes do teste; a não ingerir bebida alcoólica nas 48 horas anteriores ao teste, durante o exame permaneceu em decúbito dorsal.

A medida foi executada no lado contrário à fístula, com o indivíduo em decúbito dorsal em uma superfície não condutora. Foi feita limpeza da pele com álcool nos pontos de colocação dos eletrodos e aguardada a secagem do produto. Os eletrodos-sensores (proximais) foram fixados:

- 1) na superfície dorsal da articulação do punho de modo que a borda superior do eletrodo ficasse alinhada à cabeça da ulna.
- 2) na superfície dorsal do tornozelo, de modo que a borda superior do eletrodo se alinhasse aos maléolos mediais e laterais.

Os eletrodos-fontes (distais) foram colocados na base entre a segunda e terceira articulação metacarpo-falângica da mão e metatarso-falângica do pé. Os cabos vermelhos de ligação aos eletrodos foram conectados às articulações do punho e ao tornozelo, e os cabos pretos aos eletrodos distais. Foi verificado se as pernas não se tocavam e se os braços estavam afastados do tronco. Então, o aparelho foi ligado e nele foi registrados peso, altura, sexo e idade do indivíduo. Os

valores considerados foram os determinados pelo aparelho, sendo que as fórmulas empregadas para o cálculo da água corporal total e água intracelular são baseadas nas propostas por Kushner e Schoeller (29) e Cohn et al (30). A água intracelular foi determinada subtraindo-se a água corporal total e água intracelular, o \hat{A} me foi calculado por meio do arco-tangente da relação entre reactância e resistência. O exame foi feito com o paciente imóvel, sendo os resultados fornecidos pelo aparelho impressos após a conclusão do exame.

Quanto à avaliação global subjetiva (SGA) foi realizada utilizando-se escala de sete pontos (31) (anexo 2) e foi aplicada no mesmo dia das demais avaliações nutricionais. Para cada item avaliado serão atribuídos de 1 a 7 pontos. Foi observado se o paciente vem apresentando melhora ou piora do estado nutricional, dando maior ênfase à mudança de peso, aos sintomas gastrintestinais e ao exame físico. A pontuação predominante é a que foi considerada para a classificação geral, não sendo feita a média das pontuações obtidas; deste modo a pontuação 1 ou 2 foi classificada como desnutrição grave; 3 a 5 como desnutrição moderada, 6 como desnutrição leve ou estado nutricional normal e 7 como estado nutricional normal. A pontuação 6 corresponde à desnutrição leve, quando há pelo menos dois dos critérios piora do estado nutricional, piora dos sintomas gastrintestinais ou depleção nutricional ao exame físico.

A evolução do estado nutricional entre os início e o final do seguimento foi avaliada pela mudança da classificação da SGA e pela variação (Δ) do \hat{A} (\hat{A} final - \hat{A} inicial). Foram considerados marcador de piora do estado nutricional a mudança da classificação de bem nutrido à SGA para a classificação de desnutrido, assim como a variação negativa de Δ do \hat{A} .

Medidas laboratoriais

Amostras de sangue venoso foram coletadas no início e ao finalizar o estudo, no período pré-dialítico da 2ª sessão de diálise da semana. A partir dessas amostras foram determinadas mensalmente as dosagens dos marcadores bioquímicos: cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, albumina, colesterol total, triglicérides, creatinina, uréia, glicose, ferro e feritina séricos, saturação da transferrina e bicarbonato sanguíneo; inflamatório: concentração sérica da proteína C reativa (PCR); hematológicos (hematócrito, concentração de hemoglobina e contagem de linfócitos totais) e trimestralmente a concentração sérica do paratormônio (PTH) intacto, seguindo a rotina da Unidade de Diálise.

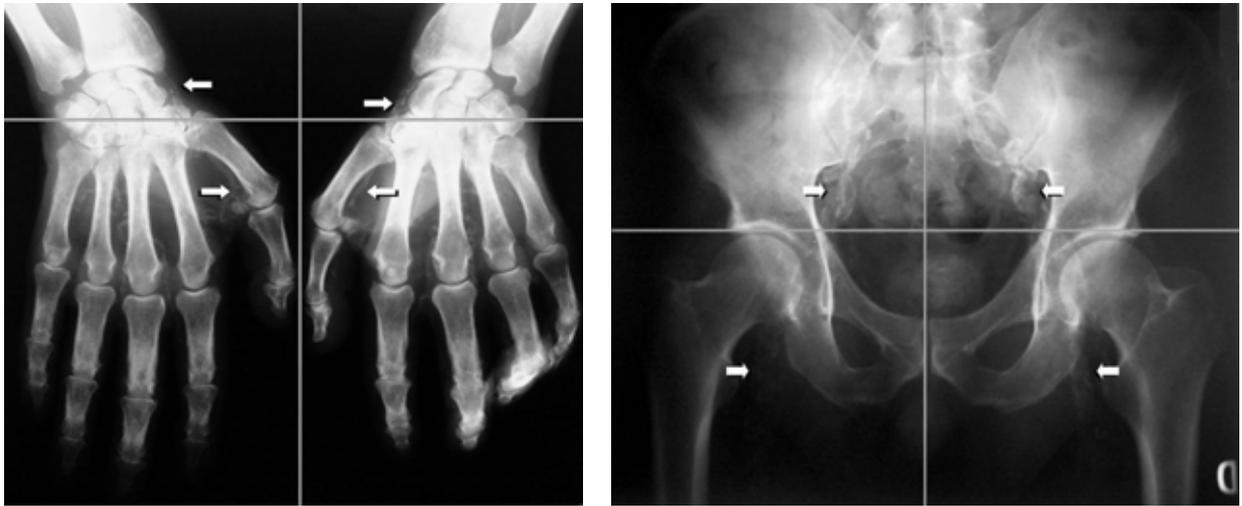
Os métodos laboratoriais e valores de referência acham-se no anexo 3.

Escore de CV (ECV)

Ao início e final do seguimento, foi avaliada a CV utilizando-se dois métodos:

- Método de Adragão (8): Radiografias simples de mãos e pelve são divididas em quadrantes; a presença de CV em cada quadrante é contada como um ponto na presença de calcificação, de modo que o ECV por este método varia de 0 a 8 pontos. A presença de calcificação foi considerada por $ECV \geq 1$.

Figura 1. Escore de CV classificado como presente (1 ponto) ou ausente (0 ponto) de calcificação paralela linear em cada quadrante



Escore das mãos

Escore da pelve

- Método de Kauppila (9): Utilizando-se radiografia simples da região lombar em projeção lateral, quantifica-se a extensão da calcificação da aorta abdominal, nas regiões correspondente à primeira, segunda, terceira e quarta vértebras lombares (posterior e anterior) com pontuação de 0 a 3, sendo:
 - 0 = nenhuma calcificação
 - 1 = pequena calcificação
 - 2 = moderada calcificação
 - 3 = grande calcificação

Os laudos das radiografias foram realizados por um radiologista do corpo docente da Faculdade de Medicina de Botucatu sem o conhecimento clínico do paciente.

Os ECV por este método variam de 0 a 24 pontos. A presença de calcificação foi considerada por $ECV \geq 1$. A intensidade da calcificação foi também categorizada em dois grupos ($ECV >$ e $ECV \leq$ à mediana do conjunto de pacientes).

Figura 2. Escore de calcificação da aorta abdominal. O grau de calcificação foi pontuado pela aorta abdominal posterior e anterior das vértebras L1-L4.



Vértebra	Segmento afetado	Escore do segmento		Soma dos escores (P e A)
		Posterior (P)	Anterior (A)	
L1	1	1	0	1
L2	1	2	1	3
L3	1	3	2	5
L4	1	3	3	6
Total	4	9	6	15
Máximo	4	12	12	24

Progressão da CV

A progressão da CV foi avaliada pela variação (Δ) do ECV entre a avaliação inicial e a realizada ao final do seguimento, (ECV final - ECV inicial), obtido pelo método de Kauppila, e classificada em:

- Progressão lenta (Δ ECV menor ou igual à mediana do conjunto de pacientes)
- Progressão rápida (Δ ECV maior que a mediana do conjunto de pacientes).
- Presença de progressão (Δ ECV ≥ 1)

IV ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram realizadas duas análises, a primeira referente ao conjunto de pacientes e a segunda ao grupo de pacientes com idade inferior a 60 anos.

Os dados foram expressos como média \pm desvio-padrão, mediana (intervalo interquartilico) ou porcentagem, quando apropriado. Diferença entre as medianas do ECV entre o início e final de seguimento foi analisada pelo teste de Wilcoxon. Os desfechos utilizados foram: piora do estado nutricional, presença de calcificação, velocidade da progressão da calcificação (ausente, lenta, rápida), óbito e presença de evento cardiovascular. O modelo múltiplo de regressão logística com procedimento *stepwise* foi utilizado para se identificar, entre as variáveis estudadas, preditores independentes da ocorrência dos desfechos. Inicialmente modelos univariados foram construídos, utilizando-se o teste do Qui-quadrado para variáveis categóricas e análise de regressão logística para as variáveis contínuas, sendo selecionada para o modelo múltiplo variável que tenha apresentado probabilidade estatística inferior a 20% de associação aleatória com os desfechos. O modelo de regressão de Cox com procedimento *stepwise* foi utilizado para avaliar os preditores independentes da ocorrência do desfecho evento cardiovascular fatal ou não fatal, sendo incluídos no modelo múltiplo variáveis que apresentaram na análise de regressão de Cox univariada, probabilidade estatística inferior a 20% de associação aleatória com o desfecho.

O critério de significância estatística para todas as análises corresponderam a um valor de $p < 0,05$.

V RESULTADOS

Noventa e dois pacientes preencheram os critérios de inclusão, dos quais foram excluídos 27 indivíduos, 12 que não aceitaram a participar do estudo, um com sorologia positiva para o vírus HIV, seis com sorologia positiva para o vírus da hepatite C e oito por tratamento antimicrobiano recente. Dos 65 pacientes incluídos, oito foram transplantados, dois foram a óbito, um mudou de método e cinco perderam o seguimento. Assim, 49 pacientes completaram os 12 meses de seguimento.

1. Características da população estudada ao início do seguimento

1.1 Dados demográficos

Entre os 49 pacientes estudados, a mediana do tempo de tratamento dialítico foi de 23 (5 -182) meses, a média de idade foi de $59,5 \pm 14,4$ anos; 27 (55,1%) eram do sexo masculino e 23 (46,9%) diabéticos. As doenças renais de base foram: nefropatia diabética, em 19 pacientes (38,8%); nefroesclerose hipertensiva, em 18 pacientes (36,8%); glomerulonefrite crônica, em cinco (10,2%), e indeterminada, em sete (14,2%).

1.2 Dados clínicos, laboratoriais e de prescrição dialítica.

Trinta pacientes (61,2%) apresentavam PA controlada, sendo que a média da pressão arterial sistólica foi de $136,5 \pm 21,4$ mmHg e a diastólica de $83,6 \pm 11,5$ mmHg. Tabagismo esteve presente em 12 pacientes (24,4%). A dose fornecida de diálise correspondeu a um índice Kt/V $1,34 \pm 0,23$. Quanto aos medicamentos, 14 pacientes (29,2%) faziam uso regular de calcitriol, 38 (75%) de IECA ou antagonista

do receptor da angiotensina II, 33 (68,7%) de estatinas, sete (14,6%) de carbonato de cálcio e 30 (62,5%) de sevelamer com uso entre 0 e 12 comprimidos por dia. Os resultados laboratoriais basais, referentes aos exames bioquímicos e hematológicos encontram-se expressos na tabela 1.

Tabela 1. Dados laboratoriais basais dos 49 pacientes tratados por hemodiálise.

Exame	Média ± desvio-padrão	Mediana (intervalo interquartilico 25 a 75%)
Hematócrito (%)	36,79 ± 5,46	
Hemoglobina (g/dl)	12,4 ± 3,40	
Saturação da Transferrina (%)	31,9 ± 15,3	
Ferro sérico (µg/dl)	67,08 ± 28,72	
Ferritina sérica (ng/ml)	623,57 ± 345,36	
Uréia sérica (mg/dl)	104,51 ± 32,27	
Creatinina sérica (mg/dl)	9,03 ± 2,94	
Colesterol sérico (mg/dl)	150,8 ± 40,08	
LDL sérico (mg/dl)	84,6 ± 18,9	
HDL sérico (mg/dl)	42,3 ± 9,85	
Triglicérides serico (mg/dl)	184 ± 102,31	
Fósforo sérico (mg/dl)	5,14 ± 1,47	
Fosfatase alcalina sérica (U/L)		129 (51 – 1043)
Albumina sérica (mg/dl)	3,8 ± 0,60	
PTH intacto sérico (pg/ml)		483,7 (14,1 – 1880)
Cálcio sérico (mg/dl)	8,99 ± 1,47	
PCR sérica (mg/dl)		0,8 (0,1- 17,4)
Bicarbonato sanguíneo (mEq/l)	23,9 ± 4,40	
Glicose sanguínea (mg/dl)	122,7 ± 57,9	

PCR: proteína C reativa, PTH (paratormônio)

2. Avaliação do estado nutricional

Ao início do seguimento a média da ingestão calórica dos pacientes estudados foi de $22,18 \pm 6,00$ kcal/kg/dia e da ingestão protéica, de $0,97 \pm 0,32$ g/kg/dia e pelo PNA de $0,90 \pm 0,231$ g/kg/dia. As medidas antropométricas basais encontram-se na tabela 2 e os dados aferidos pela BIA na tabela 3. Em relação à classificação do estado nutricional, segundo a SGA, 18 pacientes (37,5%) foram considerados desnutridos no momento inicial do estudo.

Tabela 2. Dados antropométricos basais de 49 pacientes tratados por hemodiálise.

Exame	Média \pm desvio-padrão
Peso atual (kg)	68,53 \pm 13,29
IMC (kg/m ²)	26,18 \pm 5,12
CMB (cm ²)	24,68 \pm 3,11
% Tecido adiposo	29,29 \pm 8,24
V H (l)	35,56 \pm 5,44

IMC: índice de massa corporal; CMB: circunferência muscular do braço; VH: volume corporal obtido através da fórmula de Hume.

Tabela 3. Dados basais obtidos pela Bioimpedância em 49 pacientes tratados por hemodiálise.

Variáveis	Média \pm desvio-padrão
Â (°)	6,32 \pm 1,26
Kg de Tecido adiposo	22,89 \pm 8,70
Kg de Tecido muscular	45,15 \pm 9,46
Massa celular (Kg)	21,21 \pm 4,92
Água corporal total (l)	32,98 \pm 5,62
Água intracelular (l)	17,59 \pm 3,84
Água extracelular (l)	15,48 \pm 3,08

Â (°): Ângulo de fase.

A evolução do estado nutricional no período considerado de acordo com a SGA mostrou que, após 12 meses de seguimento, seis (12,5%) pacientes apresentaram piora do estado nutricional mudando da classificação de bem nutrido para desnutrido. Não houve associação de nenhuma variável demográfica, clínicas, laboratoriais, nutricionais e dos escores de calcificação com esse desfecho. Quanto à evolução do estado nutricional em 12 meses pela variação do Δ , observou-se que sendo que 21 (42,8%) pacientes apresentaram variação negativa. À análise univariada, sexo feminino, tabagismo, idade, PCR se associaram positivamente com o desfecho piora do estado nutricional, enquanto os níveis triglicérides, % de gordura corporal e PNA se associaram negativamente. No entanto à análise multivariada, apenas a idade foi fator independentemente associado ao desfecho, de modo que maior idade foi associada o maior risco de piora nutricional (tabela 4).

Entre os pacientes com idade menor que 60 anos, de acordo com a análise univariada tabagismo se associou positivamente com o risco de piora do estado nutricional, enquanto os fatores concentração de hemoglobina, ingestão de fósforo e PNA se associaram negativamente. A análise multivariada mostrou que apenas o PNA se associou de modo significativo com o desfecho, de modo que quanto maior o PNA menor o risco de piora do estado nutricional ($p=0,004$, $OR=0,01$, $IC95\%= 0,001$ a $0,715$).

Tabela 4. Associação entre marcadores demográficos, clínicos, nutricionais, laboratoriais e de calcificação com a evolução do estado nutricional, avaliado pela variação (Δ) do ângulo de fase (\AA), segundo análise de regressão logística.

Variáveis	P (univariada)	P (multivariada)	OR	95%IC
Sexo feminino	0,10			
Tabagismo	0,12			
Idade (anos)	0,13	0,01	1,12	1,02-1,23
PCR (mg/dL)	0,19			
Triglicérides (mg/dL)	0,06			
% de gordura corporal	0,17			
PNA (g)	0,06			

PCR: proteína C reativa; PNA: equivalente protéico do aparecimento de nitrogênio, OR= odds ratio (razão de chance); 95% IC (intervalo de confiança 95%)

3. Avaliação da CV e velocidade de progressão.

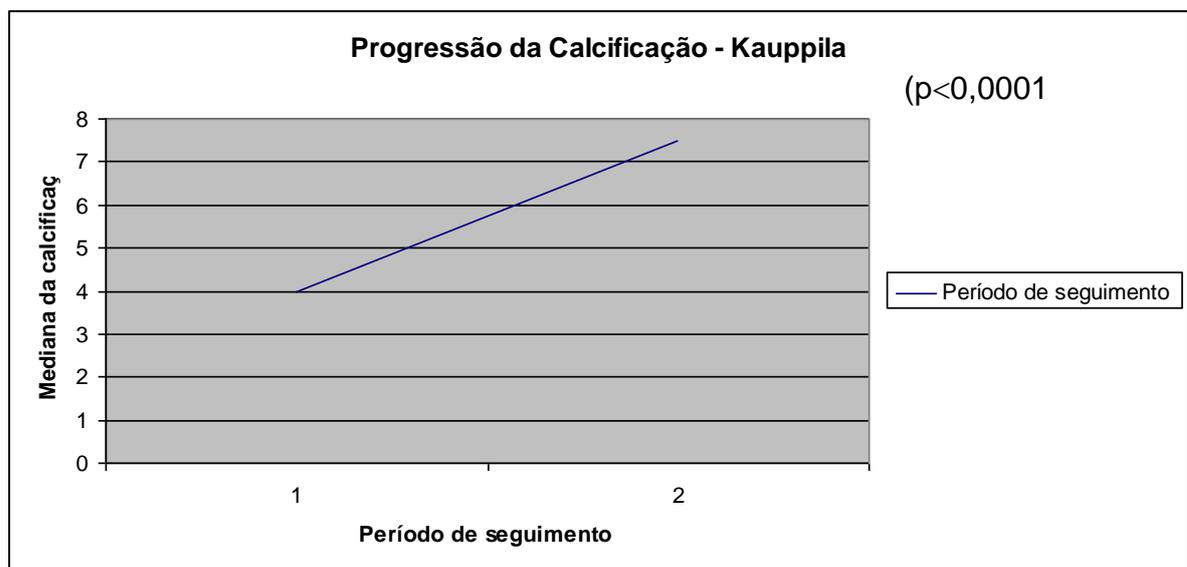
Segundo a avaliação pelo método de Adragão, ao início do seguimento, dos 49 pacientes incluídos 40 (83,6%), apresentaram calcificação com mediana de 2,0 [0-8] pontos. No final do seguimento 100% dos pacientes apresentaram calcificação com mediana de 4 [0-8] pontos.

A avaliação da calcificação pelo método de Kauppila mostrou que, ao início do seguimento, 32 (65,3%) pacientes apresentaram calcificação, com mediana foi de 4 [0-22] pontos. Após 12 meses 36 (73,4%) pacientes apresentaram calcificação com mediana de 7,5 [0-24] pontos. A mediana da calcificação significativamente maior no 12º mês que ao início do seguimento ($p < 0,0001$) (figura 3). Ausência de calcificação tanto ao início, quanto ao final do seguimento foi observada em 13

(26,5%) pacientes.

Quanto à velocidade de progressão observou-se que a mediana do Δ ECV entre o momento inicial e final foi de 2 [0-4,25], sendo que 17 (34,7%) dos indivíduos progrediram de forma rápida, 15 (30,6%) pacientes de forma lenta e 17 (34,7%) não apresentaram progressão.

Figura 3. Progressão da calcificação avaliada pelo método de Kauppila.



3.1 Associações entre as características demográficas, clínicas, laboratoriais, nutricionais e presença de calcificação ao início do seguimento.

3.1.1 Método de Adragão.

À análise univariada as variáveis diagnóstico de DM e colesterol sérico se associaram positivamente com a presença de calcificação, enquanto tempo de diálise, creatinina sérica, ferritina sérica, água intracelular, uso de estatinas e uso de IECA ou BRA se associaram negativamente. De acordo com a análise multivariada ferritina e colesterol séricos se associaram negativamente e de modo significativo com a presença de calcificação (tabela 5). Entre os pacientes com menos de 60

anos, à análise univariada as variáveis tempo de diálise e uso de sinvastatina se associaram negativamente com a presença de calcificação, enquanto pressão arterial diastólica, colesterol sérico e uso de estatinas se associaram negativamente. Nenhuma variável foi preditora do desfecho à análise multivariada.

Tabela 5. Associações entre variáveis clínicas, demográficas, laboratoriais e nutricionais com a presença de calcificação avaliada pelo método de Adragão, ao início do seguimento, de acordo com análise de regressão logística.

Variáveis	P (univariada)	P (multivariada)	OR	95%IC
Tempo de diálise (meses)	0,04	0,14		
Diabetes mellitus	0,009	0,97		
Creatinina sérica (mg/dl)	0,15	0,75		
Colesterol sérico (mg/dl)	0,094	0,041	1,028	1,001-1,056
Ferritina sérica (mg/dl)	0,07	0,014	0,996	0,992-0,999
Água intracelular (l)	0,18	0,12		
Uso de IECA	0,08	0,564		
Uso de sinvastatina	0,15	0,54		

IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina II ;OR= odds ratio (razão de chance); 95% IC (intervalo de confiança 95%)

3.1.2 Método de Kauppila.

À análise univariada, as variáveis uso de IECA ou BRA, ingestão de fósforo, água intracelular se associaram negativamente com a presença de calcificação, enquanto bicarbonato sérico e saturação da transferrina se associaram positivamente. De acordo com a análise multivariada, apenas a água intracelular se associou de modo independente ao desfecho, de modo que quanto maior a água

intracelular menor o risco de calcificação (tabela 6)

Entre os pacientes com menos de 60 anos houve à análise univariada, associação positiva entre a presença de DM e concentração de bicarbonato sérico e a presença de calcificação e associação negativa entre a água intracelular e esse desfecho. No entanto, à análise multivariada apenas a presença de DM mostrou tendência para associação positiva com o desfecho ($p=0,06$, $OR=10,9$, $IC95\% = 0,99-1,07$).

Tabela 6. Associações entre variáveis, clínicas, demográficas, laboratoriais e nutricionais com a presença de CV, ao início do seguimento, segundo o método de Kauppila, de acordo com análise de regressão logística.

Variáveis	P (univariada)	P (multivariada)	OR	95%IC
Uso de IECA ou BRA	0,16	0,17		
Bicarbonato sérico (mEq/l)	0,14	0,97		
Saturação da transferrina (%)	0,16	0,08		
Água intracelular (l)	0,007	0,014	0,78	0,63-0,95
Ingestão de fósforo(mg/d)	0,07	0,08		

IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina II. OR= odds ratio (razão de chance); 95% IC (intervalo de confiança 95%)

3.2 Associações entre as características demográficas, clínicas, laboratoriais, nutricionais e intensidade da calcificação ao início do seguimento.

Considerando a mediana dos ECV obtidos pelo método de Kauppila, ao início do seguimento, os pacientes foram divididos em duas categorias, quais sejam $ECV \leq 4$ e $ECV > 4$. À análise univariada observou-se que as variáveis idade e tempo de diálise se associaram positivamente à presença de $ECV > 4$, enquanto apetite, CMB, IMC e água intracelular (BIA) se associaram negativamente. A análise multivariada mostrou que apenas a água intracelular se associou significativamente à presença de $ECV > 4$, de modo que quanto maior o volume de água intracelular, menor o risco desse desfecho (tabela 7). Entre os pacientes com menos de 60 anos, à análise univariada pode-se observar que as variáveis sexo feminino, concentração da hemoglobina, IMC, CMB e água intracelular se associaram negativamente com a intensidade do ECV, sendo que nenhuma variável se associou positivamente. À análise multivariada, apenas a CMB se associou de modo significativo com o desfecho de modo que quanto maior a CMB, menor o risco de ECV mais intenso ($p=0,048$, $OR=0,48$, $IC95\% 0,23-0,99$).

Tabela 7. Associações entre variáveis, clínicas, demográficas, laboratoriais e nutricionais com maior intensidade da CV, segundo o método de Kauppila, de acordo com análise de regressão logística.

Variáveis	P (univariada)	P (multivariada)	OR	95%IC
Apetite	0,199	0,21		
CMB	0,06	0,73		
IMC (kg/m ²)	0,05	0,52		
Água intracelular (l)	0,012	0,008	0,74	0,59-0,92
Tempo de diálise (meses)	0,06	0,31		
Idade (anos)	0,08	0,52		

CMB: Circunferência muscular do braço; IMC: índice de massa muscular; *Escore de CV>4. OR= odds ratio (razão de chance); 95% IC (intervalo de confiança 95%)

3.3 Avaliação da Progressão da CV

3.3.1 Associações entre as características demográficas, clínicas, laboratoriais, nutricionais e intensidade da calcificação ao início do seguimento e o risco de progressão da CV.

As variáveis basais idade e ECV pelo método de Kauppila se associaram positivamente com a presença de progressão da CV ($ECV \geq 1$), à análise univariada; enquanto creatinina sérica, ingestão de fósforo, IMC, CMB e água intracelular se associaram negativamente. O modelo múltiplo mostrou que apenas o ECV no momento inicial foi independentemente associado ao risco de progressão (tabela 8). Considerando-se apenas os pacientes com menos de 60 anos, observou-se à análise univariada que as variáveis presença de DM, ECV inicial e concentração sérica de bicarbonato se associaram positivamente ao risco de progressão, enquanto água intracelular e uso de IECA ou BRA se associaram negativamente. A

análise multivariada mostrou que apenas a presença de DM foi preditor independente do risco de progressão da calcificação ($p=0,02$, $OR=25,3$, $IC95\%$ 1,6-404,6).

Tabela 8. Associações entre variáveis clínicas, demográficas, laboratoriais, nutricionais e calcificação inicial com o risco de progressão da CV, pela análise de regressão logística.

Variáveis	P (univariada)	P (multivariada)	OR	95%IC
Idade (anos)	0,09	0,41		
ECV inicial (pontos)	0,002	0,008	1,58	1,13-2,26
Creatinina sérica (mg/dl)	0,19	0,07		
IMC (kg/m^2)	0,07	0,19		
CMB (mm)	0,13	0,24		
Água Intracelular (l)	0,18	0,49		
Ingestão de fósforo (mg/d)	0,06	0,13		

ECV inicial: escore de calcificação vascular avaliado pelo método de Kauppila; IMC: índice de massa corporal; CMB: circunferência muscular do braço, OR= odds ratio (razão de chance); 95% IC (intervalo de confiança 95%)

3.3.2 Associações entre as características demográficas, clínicas, laboratoriais, nutricionais e intensidade da calcificação ao início do seguimento e o risco de progressão rápida da CV.

À análise univariada as variáveis basais idade, DM e ECV pelo método de Kauppila se associaram positivamente com o risco de calcificação rápida ($ECV \geq 4$), enquanto ferro sérico, água intracelular, ângulo de fase, uréia sérica, ingestão de fósforo, ingestão protéica e ingestão de sódio se associaram negativamente. Ingestão de sódio e ingestão protéica não foram incluídas no modelo múltiplo por

apresentarem colinearidade com a ingestão de fósforo, enquanto \hat{A} não foi incluído por apresentar colinearidade com água intracelular. O modelo múltiplo mostrou que o ECV inicial e a concentração do ferro sérico se associaram de modo significativo e independente com o risco de progressão rápida da calcificação, de modo que quanto maior o ECV inicial maior o risco desse desfecho e quanto maior a concentração do ferro sérico menor o risco (tabela 9). Entre os indivíduos com idade menor que 60 anos, observou-se à análise univariada que a presença de DM e o ECV inicial se associaram positivamente ao desfecho, enquanto a concentração do ferro sérico e a água intracelular se associaram negativamente. O modelo múltiplo de regressão logística mostrou que apenas a presença de DM foi independentemente associada ao risco de progressão rápida ($p=0,04$, $OR=19,3$, $IC95\%=1,1-339,4$).

Tabela 9. Associações entre variáveis clínicas, demográficas, laboratoriais, nutricionais de acordo com a progressão rápida da calcificação, de acordo com análise de regressão logística.

Variáveis	P (univariada)	P (multivariada)	OR	95%IC
Idade (anos)	0,02	0,24		
Diabetes mellitus	0,07	0,09		
ECV inicial (pontos)	0,04	0,026	1,16	1,116-1,33
Ingestão de fosforo (mg/d)	0,14	0,83		
Ferro sérico (mg/dl)	0,15	0,03	0,97	0,94-0,99
Água intracelular (l)	0,18	0,78	0,97	0,94 – 0,99
Uréia sérica (mg/dl)	0,11	0,52		

ECV inicial: escore de calcificação vascular avaliado pelo método de Kauppila, OR= odds ratio (razão de chance); 95% IC (intervalo de confiança 95%).

3.3.3 Associações entre as características demográficas, clínicas, laboratoriais e nutricionais ao início do seguimento e ausência de calcificação e de progressão da CV.

Considerando a ausência de calcificação ao início e ao final do estudo como variável dependente, observou-se à análise univariada que a variável tempo de diálise se associou negativamente com a ausência de calcificação e progressão da CV, enquanto uréia, albumina e triglicérides séricos, IMC, CMB, \hat{A} , água intracelular e ingestão de fósforo se associaram positivamente com esse desfecho. A variável \hat{A} não foi incluída no modelo múltiplo por colinearidade com a água intracelular. À análise multivariada pode-se observar que apenas a água intracelular se associou significante e independentemente com o desfecho, de modo que quanto maior o volume de água intracelular maior a chance de ausência de calcificação e de progressão da CV (tabela 10). Tomando-se o grupo de pacientes com idade menor que 60 anos, à análise univariada observou-se que a presença de DM, assim como as concentrações do PTH e do bicarbonato sérico se associaram negativamente com a ausência de calcificação e de progressão desta, enquanto sexo feminino se associou positivamente. A análise multivariada apenas o sexo feminino esteve associado de modo significativo à ausência de calcificação e de progressão da CV ($p=0,047$, $OR=14,1$, $IC95\%=1,04-192,9$).

Tabela 10. Associações entre variáveis clínicas, demográficas, laboratoriais, nutricionais, ao início do seguimento, e ausência de calcificação e de progressão da CV, de acordo com análise de regressão logística.

Variáveis	P (univariada)	P (multivariada)	OR	95%IC
Tempo de diálise (anos)	0,15	0,93		
Albumina sérica (g/dl)	0,15	0,09		
Uréia sérica (mg/dl)	0,08	0,51		
Triglicérides séricos (mg/dl)		0,17		
IMC (kg/m ²)	0,07	0,39		
CMB (mm)	0,13	0,81		
Água intracelular (l)	0,008	0,006	1,31	1,09-1,71
Ingestão de fósforo (mg/d)	0,19	0,37		

IMC: índice de massa corporal; CMB: circunferência muscular do braço, OR= odds ratio (razão de chance); 95% IC (intervalo de confiança 95%).

4. Associações entre variáveis, demográficas, laboratoriais, nutricionais e CV e risco de óbito.

Dos 49 pacientes que completaram os 12 meses de seguimento, seis pacientes faleceram durante o período total de 24 meses, cinco por causa cardiovascular e um por causa infecciosa. Entre as variáveis estudadas, à análise univariada, idade, ECV inicial pelo método de Kauppila e ingestão de sódio se associaram positivamente ao risco de óbito, enquanto apetite, ferritina sérica, saturação da transferrina, triglicérides séricos, piora do estado nutricional avaliado pela variação do A°, água intracelular, água extracelular e massa celular (BIA) se associaram negativamente. As variáveis ferritina sérica e saturação da transferrina, massa celular e água intracelular, assim como água extracelular e água intracelular

apresentaram colinearidade, não sendo incluídas no modelo as variáveis saturação da transferrina e água intracelular.

De acordo com o modelo de regressão de Cox, nenhuma variável se associou ao desfecho (tabela 11).

Tabela 11. Associação entre variáveis clínicas, demográficas, laboratoriais, nutricionais e CV e risco de óbito, de acordo com o modelo de regressão de Cox.

Variáveis	P (univariada)	P (multivariada)	HR	95%IC
Idade (anos)	0,19	0,21		
ECV (pontos)	0,12	0,71		
Apetite	0,14	0,27		
Ferritina sérica (mg/dl)	0,09	0,18		
Triglicéride séricos (mg/dl)	0,19	0,18		
Piora do estado nutricional*	0,07	0,33		
Massa celular (kg)	0,07	0,25		
Ingestão de sódio (g/d)	0,18	0,19		

ECV - Escore de calcificação vascular pelo método de Kauppila; * avaliação pela variação do ângulo de fase à bioimpedância elétrica, HR: hazard ratio (razão de risco); 95% IC (intervalo de confiança 95%)

5. Associações entre variáveis, demográficas, laboratoriais, nutricionais e CV e risco de evento cardiovascular.

Dos 49 pacientes que completaram os 12 meses de seguimento, 16 apresentaram eventos cardiovasculares, seis fatais (um edema agudo de pulmão, três acidentes vasculares cerebrais e duas mortes súbitas) e 10 não fatais, durante um período total de 24 meses. Entre as variáveis estudadas, à análise univariada, Δ ECV, pelo método de Kaupilla, apetite e uréia se associaram positivamente ao risco

de evento cardiovascular (fatal ou não fatal), enquanto a dose de sevelamer e o uso de calcitriol se associaram negativamente. A análise do modelo de regressão de Cox mostrou que o Δ ECV e a concentração sérica de uréia foram associados positiva e independentemente ao risco de evento cardiovascular (tabela 12).

Tabela 12. Associações entre variáveis, demográficas, laboratoriais, nutricionais e CV e risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, de acordo com o modelo de regressão de Cox.

Variáveis	P (univariada)	P (multivariada)	HR	95%IC
Δ ECV (pontos)	0,07	0,02	1,18	1,02-1,36
Apetite	0,16	0,43		
Uréia sérica (mg/dl)	0,17	0,03	1,02	1,01-1,04
Dose de sevelamer (cps/d)	0,09	0,41		
Uso de calcitriol	0,12	0,34		

Δ ECV: variação do escore de calcificação cardiovascular entre a avaliação inicial e final, pelo método de Kauppila; HR: hazard ratio (razão de risco); 95% IC: (intervalo de confiança 95%)

VI DISCUSSÃO

Depleção nutricional (“malnutrição”), inflamação e aterosclerose são achados comuns em pacientes com DRC avançada, compondo a chamada síndrome MIA, sendo que inúmeras evidências apontam cada componente dessa síndrome como preditor independente do risco cardiovascular nesses pacientes (32). O presente trabalho teve como objetivo determinar os fatores demográficos, clínicos, dialíticos e laboratoriais associados à piora do estado nutricional e à presença e progressão da CV, característica fundamental da aterosclerose, em pacientes tratados por HD, com ênfase na influência da inflamação sobre essas condições.

Em relação ao estado nutricional, observou-se que pelos critérios da SGA cerca de 40% dos pacientes ao início do seguimento apresentavam algum grau de depleção nutricional, resultado comparável a vários outros estudos, que apontam que a prevalência de desnutrição nessa população varia entre 13 e 51% (33). Entretanto, pela SGA não foi possível detectar fatores associados à piora nutricional no período de observação de 12 meses, o que pode ser decorrente de limitações do próprio método, utilizado classicamente para o diagnóstico nutricional (34). Alternativamente, a evolução do estado nutricional foi avaliada pela variação do \hat{A} , parâmetro da BIA que corresponde ao arco-tangente do valor da reatância sobre a resistência, medido em graus (35). Medidas da BIA têm sido amplamente utilizadas na avaliação nutricional de pacientes dialisados, tendo como grande vantagem ser um método reprodutível e não dependente do examinador, podendo assim ser usado com maior precisão para o diagnóstico e acompanhamento da evolução nutricional (35). O \hat{A} reflete a massa celular, tendo forte associação com a massa muscular e tem sido mostrado como preditor independente do risco de óbito de

pacientes em diálise crônica (20). No presente estudo, a idade se associou com o risco de sua variação negativa, indicativa de piora nutricional, o que é compatível com as alterações da composição corporal induzidas pelo envelhecimento, como descrito por Dittmar (36), que mostrou que o ângulo de fase tem relação negativa com a idade na população normal. Estudo prévio publicado por nosso grupo, relatou resultado semelhante em pacientes tratados por HD em nosso serviço (37). No entanto, quando se considerou apenas os pacientes com idade inferior a 60 anos, pode-se observar que a ingestão protéica estimada pelo PNA foi preditor da evolução do \hat{A} , de modo que maior PNA se associou à redução do risco de variação negativa desse parâmetro. Este achado reforça a importância da ingestão protéica sobre o estado nutricional de pacientes em HD, sendo que estratégias que visem assegurar adequada ingestão de proteína devem ser enfatizadas no manuseio nutricional dessa população. Reforça ainda a utilidade do PNA na estimativa da ingestão protéica, o que pode contribuir para superar as dificuldades inerentes aos métodos tradicionais de quantificação da ingestão alimentar.

Os métodos de Adragão (9) e de Kauppila (10,11), que se baseiam na avaliação radiológica das calcificações vasculares, foram os utilizados para avaliação da CV, não tendo sido possível neste estudo, por razões estruturais a utilização dos métodos considerados como padrão-ouro, quais sejam a tomografia coronariana computadorizada por feixe de elétrons ou tomografia computadorizada *multislice* (8). Os escores de CV baseados no método de Adragão mostraram correlação significativa com a calcificação coronariana e com a mortalidade cardiovascular em pacientes com DRC (9), enquanto estudo multicêntrico europeu (*Cord Study*) envolvendo 933 pacientes em diálise crônica mostrou que a presença e a intensidade da CV estimada pelo método descrito por Kauppila, se associaram à

história de DCV (11). Diferentemente do método de Adragão, o ECV de Kauppila foi utilizado ainda para avaliar a progressão da CV em coorte de 617 indivíduos de Framingham, seguidos por 25 anos, nos quais a média do ECV aumentou de 1,5 em homens e 1,3 em mulheres para 9,3 em homens e 10,3 em mulheres (10). Com base nessas publicações prévias, os métodos de Adragão e de Kauppila foram escolhidos para a avaliação da presença e gravidade da CV e apenas o método de Kauppila para avaliação da progressão da CV.

De acordo com esses métodos, pode-se observar elevada prevalência de CV entre os pacientes, que mostrou importante aumento após 12 meses de seguimento. Este resultado é semelhante aos descritos em estudos prévios que utilizaram os mesmos métodos (9,11) e àqueles que mostraram que pacientes em HD apresentam aceleração do processo de calcificação, comparados à população geral (38). Assim, pôde-se observar que em ambos os métodos foi possível detectar elevação estatisticamente significativa dos ECV em apenas 12 meses de observação, o que mostra ser possível a utilização desse método, de baixo custo e fácil execução, para o controle da progressão da CV em pacientes em HD.

Os resultados do presente estudo, em relação aos fatores associados à CV e analisados por modelo múltiplo de regressão logística se referem a cinco variáveis dependentes, quais sejam a presença, intensidade da CV e risco de progressão da CV, assim como a velocidade da progressão da CV e a ausência total de CV no momento inicial e após 12 meses de evolução.

Quanto à presença de CV, observou-se, pelo método de Adragão, que os níveis colesterol total se associaram positivamente ao risco de CV, resultado esperado desde que a hipercolesterolemia é um dos fatores de risco tradicionais para aterosclerose (5). Por sua vez, a concentração de ferritina sérica se associou

ao menor risco de calcificação, resultado aparentemente paradoxal. A exposição ao ferro tem sido considerada um fator de risco para a lesão vascular e calcificação, por indução de estresse oxidativo, com estímulo à transdiferenciação da célula muscular lisa para osteoblasto (39). Como não se observou associação entre dose semanal de ferro e risco de calcificação, pode-se especular que pacientes com maiores concentrações de ferritina tivessem estoques de ferro preservados e consequentemente tenham recebido menores doses de ferro. Por outro lado, tem sido mostrado experimentalmente que o ferro pode exercer efeitos opostos sobre a CV, sendo que o ferro liberado na circulação pode causar inibição direta da diferenciação osteoblástica da célula muscular lisa, inibindo o processo de CV (39).

Interessantemente, utilizando-se o método de Kauppila, observou-se que apenas a água intracelular, estimada pela BIA, se associou de modo independente à presença de CV, sendo que maior volume de água intracelular se associou à redução do risco de CV. De modo semelhante, avaliando-se o conjunto de pacientes, a água intracelular associou-se negativamente à intensidade da CV, estimada pelo mesmo método, enquanto a CMB se associou negativamente ao ECV no grupo de pacientes com idade inferior a 60 anos. Sendo a água intracelular fortemente associada à massa muscular, os resultados reforçam a possibilidade de que pacientes com melhor estado nutricional tem menor risco de CV.

O risco a velocidade da progressão da CV foi fortemente influenciado pelo ECV inicial, analisando-se todos os pacientes, resultado semelhante ao relatado por outros autores em pacientes cronicamente dialisados (40) e em indivíduos sem alterações da função renal (41). Entretanto, ao analisarmos somente o grupo de indivíduos com idade menor que 60 anos, observou-se que a presença de DM se associou fortemente ao risco de progressão e de progressão rápida. De modo

interessante, a concentração do ferro sérico se associou ao menor risco de calcificação rápida, o que reforça o papel paradoxalmente protetor do ferro sobre a CV.

A ausência de CV foi associada somente à água intracelular de modo que o maior volume de água intracelular se associou a maior chance de não haver CV, o que fortemente ressalta a associação entre estado nutricional e risco de aterosclerose e CV. Por outro lado, a ausência de CV poderia decorrer da participação de fatores inibidores da CV como a fetuína, osteopontina e osteoprotegerina (8,17), cuja determinação não foi possível no presente estudo. A análise do subgrupo de pacientes com idade inferior a 60 anos mostrou que o sexo feminino foi preditor independente da ausência de CV, dado concordante com estudos epidemiológicos clássicos que mostram menor risco de doença arterial coronária na população feminina (42).

A forte associação encontrada entre melhor estado nutricional e menor risco de CV poderia ser explicada pelo efeito da inflamação sistêmica, induzindo tanto CV como piora do estado nutricional. No entanto, o estado inflamatório avaliado pela concentração da PCR não se associou à evolução do estado nutricional, nem tampouco da presença e progressão da CV. Ainda que a ausência de associação entre CV e mediadores inflamatórios sistêmicos já tenha sido relatada por outros autores (43) deve-se considerar a possibilidade de que limitações inerentes ao método de dosagem da PCR possam ter influenciado os resultados.

De modo pouco esperado, não se observou associação entre os níveis e pressão arterial e a fosfatemia e CV, resultado semelhante ao relatado por Jean et al (43), que sugeriram que o adequado controle pressórico e das concentrações de fósforo tenham contribuído para o resultado. No presente estudo a média das

concentrações de fósforo ao início do seguimento foram compatíveis com bom controle dessa variável, assim como cerca de dois terços dos pacientes apresentavam PA controlada, o que pode ter atenuado o impacto dos fatores hipertensão arterial e hiperfosfatemia sobre o risco de CV.

Considerando-se as variáveis clínicas, laboratoriais, nutricionais e estimativas da CV, nenhuma se associou ao risco de morte, o que deve ser resultante do pequeno número de pacientes que evoluíram com óbito. Por sua vez, observou-se associação positiva entre o Δ ECV, que reflete a velocidade da progressão da CV e o risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais o que fortemente sugere que a avaliação da CV e de sua progressão pelo método de Kauppila, é método válido para o uso clínico de rotina em pacientes com DRC tratados por diálise. Observou-se ainda associação positiva entre a uréia sérica e risco de eventos cardiovasculares, o que pode ser decorrente de estado catabólico em pacientes com maiores concentrações de uréia, desde que a uréia se associa à ingestão protéica apenas em pacientes estáveis (44).

O presente estudo apresenta várias limitações, ressaltando-se o pequeno número de pacientes, o que pode reduzir seu poder estatístico, a inclusão de pacientes prevalentes e a ausência de métodos mais acurados para dosagem de mediadores inflamatórios, com a PCR ultra-sensível e a interleucina-6, assim como a ausência de dosagem de potenciais inibidores da CV, como a fetuína A. No entanto, reforçam seus achados o delineamento prospectivo e a avaliação sequencial realizada pelos mesmos observadores.

Em conclusão, os resultados do presente estudo mostraram que a idade e a menor ingestão protéica se associam à piora do estado nutricional, avaliada por parâmetro de BIA. Observou-se forte associação entre estado nutricional e risco de

calcificação, sendo que o volume de água intracelular, que reflete a massa muscular foi associado ao menor risco da presença e da intensidade de CV, assim como de sua ausência completa em um ano de seguimento. Em pacientes mais jovens a presença de DM, se associou fortemente à intensidade e ao risco de progressão, sugerindo que a DM favorece o processo de CV, o que é mais importante em pacientes com menor faixa etária, na qual o risco de CV ligado ao envelhecimento é atenuado. Interessantemente, maior estoque de ferro avaliado pela concentração da ferritina e do ferro sérico, se associaram à menor risco da presença e de evolução rápida da CV, o que ressalta que o ferro, em que pese sua ação classicamente descrita como indutor de estresse oxidativo e CV, pode induzir efeito oposto e benéfico, induzindo atenuação da transdiferenciação da célula muscular lisa em osteoblasto. Finalmente, pode-se observar a viabilidade do método de Kauppila, de realização simples e de baixo custo na avaliação da progressão da CV e na predição de eventos cardiovasculares em pacientes com DRC, tratados por HD.

VII REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Brasileira de Nefrologia <http://www.sbn.org.br/pdf/censo2011.pdf>, acessado em 18/08/2012
2. United States Renal Data System http://www.usrds.org/2011/pdf/v2_ch05_11.pdf, acessado em 18/08/2012
3. Lindner A, Charra B, SherrardDj, Scribner Bh: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance haemodialysis. N Engl J Med 1974; 290:697–701.
4. Foley RN, Parfrey OS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis. 1998; 32:S112-S119.
5. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. J Am SocNephrol. 2005 Feb;16(2):529-38.
6. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM; ASTEROID Investigators.. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA. 2006; 295: 1556-65.
7. Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, Rumberger J, Stanford W, White R, Taubert K. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association Writing Group. Circulation 1996; 94:1175-92.
8. Canziani MEF, Moyses RMA. Vascular calcification in CKD. J BrasNefrol 33; Supl1 (2011) S26-S30.
9. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Gonçalves M, Negrao AP. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in

- haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 1480-8.
10. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis*. 1997 25;132:245-50.
 11. Honkanen E, Kauppila L, Wikström B, Rensma PL, Krzesinski JM, Aasarod K, Verbeke F, Jensen PB, Mattelaer P, Volck B; CORD studygroup. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:4009-15.
 12. Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M, Fujimoto N, Higa N, Touma T, Takishita S. Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol*. 2004; 8:54-8.
 13. Goodman WG, London G, Amann K, Block GA, Giachelli C, Hruska KA, Ketteler M, Levin A, Massy Z, McCarron DA, Raggi P, Shanahan CM, Yorioka N; Vascular Calcification Work Group. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kid Dis*, 2004; 43:572-579.
 14. Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) Study Group. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:925-32.
 15. Jono S, Mckee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, Giachelli CM. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87:E10–E17
 16. Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, Lannuzel B, Rogez JP, Humbert G. Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: Evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest* 1979 64:1118–1129.

17. Wang H, Zhang M, Soda K, Sama A, Tracey KJ. Fetuin protects the fetus from TNF. *Lancet* 1997; 350:861–862
18. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Lindholm B, Bergström J. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int* 1998; 53:773-82.
19. Marcen R, Teruel JL, de la Cal MA, Gámez C. The impact of malnutrition in morbidity and mortality in stable hemodialysis patients. Spanish Cooperative Study of Nutrition in Hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2324-31.
20. Pupim LB, Caglar K, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status. *Kidney International*, 2004; 66: 2054–2060.
21. Zocalli C, Benedetto FA, Pruy A: Inflammation is association with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. *J Hypertens* 2000; 18: 1207-13.
22. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Dicfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney International* 1999; 55: 1899-1911.
23. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P: The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome – The heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17suppl 11: S28-S31.
24. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J: Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 953-60.
25. Daugirdas JT: Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/v: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1205-13.
26. National Kidney Foundation. NKF-DOQI clinical practice guidelines for

- hemodialysis adequacy. *Am J Kidney Dis.* 1997; 30 Suppl 2: S15-66.
27. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status *Am J Clin Nutr.* 1981;34:2540-2545.
 28. Hume R, Weyer E. Relationship between total body water and surface area and obese subject. *J Clin Pathol,* 1971; 24: 234-8.
 29. Kushner RF, Schoeller DA. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clinical Nutr,* 1986; 44: 417 – 24.
 30. Cohn SH, Vaswani AN, Yasumura S, Yuen K, Ellis KJ. Assessment of cellular mass and lean body mass by noninvasive nuclear techniques. *J Lab Clin Med,* 1985; 105: 305 – 11.
 31. CANADA-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of Dialysis and Nutrition in Continuous Peritoneal Dialysis: Association with Clinical Outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:198-207.
 32. Tonbul HZ, Demir M, Altintepe L, Güney I, Yeter E, Türk S, Yeksan M, Yildiz A. Malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) syndrome components in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Ren Fail.* 2006;28:287-94.
 33. Vegine PM, Fernandes AC, Torres MR, Silva MI, Avesani CM. Assessment of methods to identify protein-energy wasting in patients on hemodialysis. *J Bras Nefrol.* 2011 33:55-61.
 34. Cheng TH, Lam DH, Ting SK, Wong CL, Kwan BC, Chow KM, Law MC, Li PK, Szeto CC. Serial monitoring of nutritional status in Chinese peritoneal dialysis patients by Subjective Global Assessment and comprehensive Malnutrition Inflammation Score. *Nephrology (Carlton).* 2009;14):143-7.
 35. Chertow GM, Lazarus JM, Lew NL, Ma L, Lowrie EG. Bioimpedance norms for the hemodialysis population. *Kidney Int.* 1997 ;52:1617-21.
 36. Dittmar M. Reliability and variability of bioimpedance measures in normal adults: effects of age, gender, and body mass. *Am J Phys Anthropol.* 2003; 122:361-70.

37. Vannini FD, Antunes AA, Caramori JC, Martin LC, Barretti P. Associations between nutritional markers and inflammation in hemodialysis patients. *International Urology and Nephrology*. 2009; 41:1003-9.
38. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342: 1478–1483,
39. Neven E, De Schutter TM, Behets GJ, Gupta A, D'Haese PC. Iron and vascular calcification. Is there a link? *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1137-45.
40. Ammirati AL, Dalboni MA, Cendoroglo M, Draibe SA, Santos RD, Miname M, Canziani ME. The progression and impact of vascular calcification in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2007 ;27:340-6
41. Yoon HC, Emerick AM, Hill JA, Gjertson DW, Goldin JG. Calcium begets calcium: progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects. *Radiology*. 2002; 224:236–41.
42. Heller RF, Jacobs HS. Coronary heart disease in relation to between coronary risk and coronary mortality in women of age, sex and the menopause. *Br Med J* 1978; 1:472–4.
43. Jean G, Bresson E, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, Chazot C. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24:948-55.
44. Gotch FA, Sargent JA. A theoretical definition of minimal acceptable dialysis therapy. *Kidney Int Suppl*. 1978; 8:S108-11.

VIII ANEXOS

Anexo 1. Descrição e Fórmulas antropométricas

1. Descrição dos procedimentos de Avaliação Antropométrica (Heyward & Stolarczyk, 2000)

- PCT: A distância entre a projeção lateral do processo acromial da escápula e a margem inferior do processo olecraniano da ulna é medida no aspecto lateral do braço, com cúbito flexionado a 90° e, usando uma fita métrica, o ponto médio é marcado na lateral do braço. A prega é destacada, na vertical, 1 cm acima da linha marcada no aspecto posterior do braço. O adipômetro é aplicado no nível marcado.
- PCB: A prega é destacada verticalmente sobre o ventre do bíceps braquial ao nível da marcação para o tríceps e em linha com a borda anterior do processo acromial e fossa cubital anterior. O adipômetro é aplicado 1 cm abaixo dos dedos
- PSE: A prega é no sentido diagonal, logo abaixo do ângulo inferior da escápula, com o adipômetro aplicado 1 cm abaixo dos dedos.
- PSI: A prega é destacada no sentido oblíquo, posteriormente à linha média axilar e acima da crista ilíaca, com o adipômetro aplicado 1 cm abaixo dos dedos.
- CP: Com o cúbito flexionado e o antebraço supinado, é aplicada a fita métrica firmemente ao redor do punho, distal aos processos estilóides do rádio e da ulna.
- CB: Com os braços soltos para os lados e a palma das mãos viradas para as coxas, a fita é aplicada firmemente ao redor do braço, no nível marcado para a mensuração da PCT e PCB.
- P: O paciente, usando roupas leves e sem sapatos, deve ficar na plataforma da balança, com o peso do corpo igualmente distribuído entre os pés.
- A: O indivíduo deve estar descalço na base da balança, formando um ângulo de 90° com a haste vertical do estadiômetro. Os braços devem estar soltos ao lado do corpo, os calcanhares unidos tocando a haste vertical do estadiômetro e o peso deve estar distribuído entre os pés. A cabeça deve estar ereta, com os olhos fixos à frente. A altura deve ser medida na inspiração.

1. Fórmula para cálculo da Circunferência Muscular o Braço (CMB)

$$\text{CMB (cm)} = \text{CB (cm)} - \pi \times [\text{PCT (mm)} / 10]$$

2. Índice e Massa Corporal (IMC)

P = Peso (kg)

A = Altura (m)

$$\text{IMC} = \frac{P}{A^2}$$

3. Classificação do estado nutricional segundo IMC

IMC (Kg/m ²)	Classificação
< 16	Magreza grau III
16 - 16,9	Magreza grau II
17 - 18,4	Magreza grau I
18,5 - 24,9	Eutrofia
25 – 29,9	Pré-obeso
30 – 34,9	Obesidade grau I
35 – 39,9	Obesidade grau II
≥ 40	Obesidade grau III

OMS, 1997

1. Cálculo do Percentual de Gordura (%gordura)
2. Somatório das 4 pregas: $\Sigma = \text{PCT} + \text{PCB} + \text{PCSE} + \text{PCSI}$
3. Cálculo do %G (SIRI, 1961): $\%gordura = 4,95 - 4,50 \times 100 / \text{DC}$

Anexo 2. Avaliação Global Subjetiva do Estado Nutricional (AGS)

(CANUSA, 1996)

1. Peso/ Mudança de peso

Peso de 6 meses atrás: _____ Peso atual: _____ Mudança de peso: _____ %

- (7) sem alteração.
- (6) até 5%
- (5) 5-6%
- (4) 7-8%
- (3) 8-10%
- (2) >10%, que se estabilizou ou com mínima recuperação.
- (1) >10%, com redução persistente.

Classificação da sessão

2. Ingestão Dietética

- (7) Adequada.
- (6) Pequena redução, mudança recente.
- (5) Reduzida, mas normalmente adequada.
- (4) Reduzida, varia entre adequada e inadequada.
- (3) Ingestão menor do que habitual, mas adequada.
- (2) Reduzida, normalmente inadequada.
- (1) Reduzida, ingestão muito baixa.

Classificação da sessão

3. Sintomas Gastro – Intestinais

	Frequência	Duração	
<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	Anorexia	_____	_____
<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	Náusea	_____	_____
<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	Vômito	_____	_____
<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	Diarréia	_____	_____
<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	Nenhum	_____	_____

- (7-6) Ausência ou presença esporádica e alguns sintomas.
- (5) Um ou mais sintomas, mas não diariamente.
- (4) Mais de um sintoma, quase diariamente.
- (3) Maioria dos sintomas presentes quase diariamente.
- (2) Todos os sintomas presentes quase diariamente.
- (1) Todos os sintomas presentes diariamente.

Classificação da sessão

4. Capacidade Funcional

- (7-6) Mantém as atividades ou apresenta disfunções não relacionadas ao estado nutricional.
- (5-3) Diminuição recente das atividades normais, relacionadas ao estado nutricional.
- (2) Permanece sentado ou acamado em razão de piora do estado nutricional.
- (1) Acamado, incapaz de realizar atividades usuais.

Classificação da sessão

5. Enfermidades/Comorbidades que Aumentam as Necessidades Nutricionais

- (7-6) Nenhuma além da doença renal.
- (5-4) Comorbidades/ enfermidades como infecções, febre, peritonite e diabetes não controlado.
- (3-1) Comorbidades/ enfermidades severas como colite ulcerativa com diarreia.

Classificação da sessão

6. Exame Físico

- Diminuição de tecido adiposo subcutâneo:

abaixo dos olhos: _____ Tríceps: _____ Bíceps: _____ Peito: _____

- Redução da massa muscular

Fonte: _____ Clavícula: _____ Ombro: _____ Escápula: _____ Costelas: _____

quadríceps _____ panturrilha _____ joelho _____ entre o polegar e o dedo _____
indicador, na mão

Edema (relacionado com desnutrição, normalmente com albumina $<2,8\text{mg/dl}$) _____

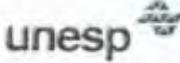
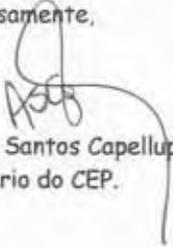
Classificação da sessão

Classificação geral:

Anexo 3. Métodos de análise e valores de normalidade dos marcadores laboratoriais

Marcador	Método	Valor de normalidade
Albumina	Colorimétrico, química seca com verde de bromocresol. Vitros 950	3,5- 5 g/dl
Ferro	Colorimétrico enzimático, química seca.	H: 49 - 181 µg/dl M: 37 - 170 µg/dl
Hematócrito	Citometria de fluxo	H: 40 - 57% M: 37 - 47%
Hemoglobina	Citometria de fluxo	H: 14 - 18 g/dl M: 12 - 16 g/dl
Transferrina	Nefelometria. Behring Nephelometer 100	2- 3,6 g/l
Linfócitos totais	Citoquímica, Impedância e Transmissão ótica. Pentra 120	1000 - 5000 cel/mm ³
Colesterol	Colorimétrico enzimático, química seca. Vitros 950	Desejado: < 200 mg/dl Limite: 200-239 mg/dl Aumentado: >239 mg/dl
Creatinina	Cinética enzimática, química seca. Vitros 950	H: 0,8-1,5 mg/dl M: 0,7 - 1,2 mg/dl
Uréia	Colorimétrico enzimático, química seca. Vitros 950	H: 19-42 mg/dl M: 15-37 mg/dl
Bicarbonato	Eletrodo íon-seletivo. Radiometer, ABL 700	>23 mmol/l
PTH (intacto)	Quimiluminescência	15-68,3 pg/ml
Fosfatase Alcalina	Colorimétrico enzimático, química seca.	38-126 U/L
Ferritina	Imuno ensaio enzimático. IMX System.	H: 15 - 200 ng/ ml M: 12 - 150 ng/ ml
PCR	Imuno químico de ponto fixo. Vitros 950	< 1 mg/dl

Anexo 4. Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa

	Universidade Estadual Paulista Faculdade de Medicina de Botucatu	
Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P. CEP: 18.618-970 Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143 e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br e-mail coordenação: tsarden@fmb.unesp.br		 Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997
Botucatu, 01 de dezembro de 2008		Of. 530/08-CEP
<p>Ilustríssimo Senhor Prof. Dr. Pasqual Barretti Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu</p>		
<p>Prezado Prof. Pasqual,</p>		
<p>De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa "Influência dos marcadores inflamatórios e nutricionais sobre a progressão da calcificação cardiovascular em pacientes portadores de doenças renal crônica tratados por hemodiálise", a ser conduzido por Francieli Cristina Delatim Vannini, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 01/12/2008.</p>		
<p>Situação do Projeto: APROVADO. Apresentar Relatório Final de Atividades ao final da execução deste projeto.</p>		
<p>Atenciosamente,</p>		
		
<p>Alberto Santos Capellupi Secretário do CEP.</p>		