



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Rodrigo Hagemann**

**AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO DE  
ATEROSCLEROSE E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL EM  
PACIENTES COM GLOMERULOPATIAS PRIMÁRIAS**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Associada Jacqueline Teixeira Caramori  
Coorientadora: Dr<sup>a</sup>. Vanessa dos Santos Silva

**Botucatu  
2019**

Rodrigo Hagemann

**AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO DE  
ATEROSCLEROSE E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL  
EM PACIENTES COM GLOMERULOPATIAS  
PRIMÁRIAS**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Associada Jacqueline Teixeira Caramori  
Coorientadora: Dr<sup>a</sup>. Vanessa dos Santos Silva

Botucatu  
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABROADA PELA SESSÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO – CAMPUS DE BOTUCATU – UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE – CRB 8/5651

Hagemann, Rodrigo.

Avaliação dos fatores de risco de aterosclerose e disfunção endotelial em pacientes com glomerulopatias primárias / Rodrigo Hagemann. – Botucatu, 2019

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Jacqueline Teixeira Caramori

Coorientador: Vanessa dos Santos Silva

Capes: 40101134

1. Rins – Doenças. 2. Glomérulos renais – Doenças.  
3. Insuficiência renal crônica. 4. Glomerulonefrite.  
5. Aterosclerose – Fatores de risco.

Palavras-chave: Distúrbio mineral e ósseo; Doença renal crônica; Doenças cardiovasculares; Glomerulonefrite.

*Dedicatória*

*À minha esposa Paula, eterna namorada, que está sempre ao meu lado em todos os momentos, dividindo comigo as alegrias, angústias, tristezas e conquistas. Sou imensamente feliz porque minha melhor amiga é o meu amor;*

*Ao meu filho Pietro, que me ensina cada dia que um amor imenso pode aumentar sempre mais;*

*Aos meus dois filhos que não tiveram a oportunidade de nascer, mas que deixaram marcas profundas de amor no meu coração;*

*Aos meus pais, João e Ivete, que através do exemplo e dos ensinamentos permitiram que eu chegasse até aqui.*

# *Agradecimentos*

*Realizar essa pesquisa de Doutorado foi um redirecionamento de vida para mim. Voltar para o caminho que me realiza, que me faz feliz. Muito obrigado Professora Jacqueline Teixeira Caramori, minha orientadora, por prontamente ter me acolhido nessa guinada de vida e por sempre ter acreditado no meu trabalho. Agradeço também à minha coorientadora Vanessa dos Santos Silva, que topou participar desse projeto e abriu as portas do seu ambulatório para eu fazer minha coleta. Obrigado ainda por sempre ter sido um exemplo de dedicação e cuidado aos pacientes, a quem também agradeço e que são a razão do nosso empenho.*

*Meus agradecimentos ainda para: Minha esposa Paula, que sempre esteve ao meu lado e que muito ajudou com a formatação final dessa tese;*

*Professora Bertha F. Polegato, amiga desde os tempos da Residência Médica, que sempre se colocou à disposição para me auxiliar, principalmente quando não pude estar pessoalmente na FMB e que também sempre me incentivou;*

*Professor Marcos Minicucci, pela ajuda inicial quanto ao desenho do estudo e quanto à análise estatística (cálculo do número amostral) e pelos ensinamentos ao longo do Curso de Pós-Graduação e da Residência Médica;*

*Natalia, Paola, Mirelle, Daniela, Silvana e toda equipe da Upeclin, pelo apoio na coleta de exames dos pacientes;*

*Professor João Carlos Hueb, por ter realizado os exames de ultrassonografia dos pacientes;*

*Nutricionista Marcela que, juntamente com a aluna Laura, realizaram as avaliações nutricionais dos pacientes, e que me auxiliou no cuidado das amostras dos pacientes;*

*Toda equipe da Unipex, especialmente a Maria Regina, por ter realizado as dosagens de FGF-23;*

*Professor Luis Cuadrado Martin, por ter auxiliado na análise dos dados coletados e ter sido sempre um exemplo de pessoa, médico, professor e pesquisador;*

*Professor Pasqual Barretti, pelas contribuições no Exame de Qualificação;*

*Professor Sergio Alberto Rupp de Paiva, por sempre me enviar artigos interessantes e por também ter contribuído no Exame de Qualificação;*

*Professora Suzana, por prontamente ter aceitado me auxiliar na análise estatística dos dados, auxiliando com a análise de agrupamentos;*

*Professora Daniela Ponce, que apoiou e incentivou minha busca por experiência no exterior e que também sempre me inspirou a buscar objetivos mais desafiadores.*

*Por fim e mais importante, agradecer ao Senhor Deus que proporcionou que tudo isso acontecesse e sempre iluminou meu caminho, corrigindo-o quando necessário.*



*Há um tempo em que é preciso  
Abandonar as roupas usadas  
Que já têm a forma do nosso corpo  
E esquecer os nossos caminhos que  
Nos levam sempre aos mesmos lugares  
É o tempo da travessia  
E se não ousamos fazê-la  
Teremos ficado para sempre  
À margem de nós mesmos*

*Fernando Teixeira de Andrade*

# *Sumário*

# SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS UTILIZADAS.....	12
LISTA DE FIGURAS.....	13
LISTA DE TABELAS.....	14
RESUMO.....	15
ABSTRACT.....	16
1 INTRODUÇÃO.....	17
1.1 Glomerulopatias primárias e doença renal crônica.....	19
1.2 Doença renal crônica e distúrbio mineral e ósseo.....	20
1.3 Fatores de risco cardiovascular.....	22
1.4 Espessura médio-intimal e vasodilatação fluxo-mediada.....	23
1.5 Análise de agrupamento.....	24
1.6 Justificativa.....	25
2 HIPÓTESE.....	26
3 OBJETIVOS.....	28
3.1 Objetivo geral.....	29
3.2 Objetivos específicos.....	29
4 MÉTODO.....	30
4.1 Delineamento.....	31
4.2 Local.....	31
4.3 Participantes.....	31
4.3.1 Critérios de inclusão.....	31
4.3.2 Critérios de exclusão.....	31
4.3.3 Grupo controle.....	31
4.4 Procedimentos éticos.....	32
4.5 Procedimentos para coleta de dados.....	32
4.5.1 Avaliação clínica.....	33
4.5.2 Avaliação nutricional e coleta de exames laboratoriais.....	33
4.5.3 Avaliação ultrassonográfica.....	35
4.6 Procedimento para análise dos dados .....	36
5 RESULTADOS.....	38
5.1 Avaliação da espessura médio-intimal entre controle e glomerulopatia.....	43
5.2 Caracterização clínica e laboratorial dos pacientes com glomerulopatias primárias.....	44
5.3 Análise de agrupamento.....	49

<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>53</b>
<b>Presença de aterosclerose silenciosa nos pacientes com glomerulopatias primárias</b> .....	<b>54</b>
<b>Parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes com glomerulopatias primárias</b> .....	<b>55</b>
<b>Importância do controle pressórico</b> .....	<b>55</b>
<b>Papel do ácido úrico sérico</b> .....	<b>56</b>
<b>Distúrbio mineral e ósseo precoce e risco cardiovascular</b> .....	<b>58</b>
<b>Avaliação de fenótipos para o risco cardiovascular</b> .....	<b>59</b>
<b>Considerações finais e limitações da pesquisa</b> .....	<b>61</b>
<b>Conclusões</b> .....	<b>62</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>63</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>71</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS UTILIZADAS

AAS: ácido acetilsalicílico  
AVC: acidente vascular cerebral  
BRA: bloqueador do receptor de angiotensina  
DAC: doença arterial coronariana  
DAOP: doença arterial obstrutiva periférica  
DCV: doença cardiovascular  
DM: diabetes melito  
DMO: distúrbio mineral e ósseo  
DRC: doença renal crônica  
ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*  
EMIC: espessura médio-intimal de carótida  
FGF: fator de crescimento de fibroblasto  
GESF: glomerulosclerose segmentar e focal  
GLM: glomerulonefrite de lesões mínimas  
HAS: hipertensão arterial sistêmica  
HDL: *high density lipoproteins*  
HPLC: cromatografia líquida de alta eficiência  
IAM: infarto agudo do miocárdio  
IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina  
IMC: índice de massa corpórea  
LDL: *low density lipoproteins*  
LES: lúpus eritematoso sistêmico  
NIgA: nefropatia por imunoglobulina A  
NM: nefropatia membranosa  
PAS: pressão arterial sistêmica  
PTH: hormônio da paratireoide  
TFG: taxa de filtração glomerular  
Upeclin: unidade de pesquisa clínica  
VFM: vasodilatação fluxo-mediada

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Momentos da avaliação dos pacientes.....	32
<b>Figura 2</b>	Diagrama de inclusão dos pacientes no estudo.....	39

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Classificação da DRC de acordo com a TFG.....	19
<b>Tabela 2</b>	Classificação da DRC de acordo com a albuminúria.....	19
<b>Tabela 3</b>	Comparação entre os parâmetros clínicos dos pacientes.....	41
<b>Tabela 4</b>	Comparação entre os parâmetros laboratoriais dos pacientes.....	42
<b>Tabela 5</b>	Dados clínicos e laboratoriais dos grupos.....	43
<b>Tabela 6</b>	Análise multivariada (regressão gama) para EMIC média (esquerda e direita).....	44
<b>Tabela 7</b>	Características dos pacientes de acordo com a doença de base.....	44
<b>Tabela 8</b>	Características dos pacientes de acordo com a função renal.....	45
<b>Tabela 9</b>	Grupo glomerulopatias segundo o FGF-23.....	46
<b>Tabela 10</b>	Correlações entre variáveis clínicas e os desfechos EMIC e VFM.....	47
<b>Tabela 11</b>	Análise multivariada para espessura médio-intimal de carótida média (esquerda e direita).....	48
<b>Tabela 12</b>	Análise multivariada para vasodilatação fluxo-mediada.....	48
<b>Tabela 13</b>	Distribuição em <i>clusters</i> segundo características clínicas e demográficas.....	50
<b>Tabela 14</b>	Dados laboratoriais e ultrassonográficos.....	51

## RESUMO

**Introdução:** Glomerulopatias cursam em diferentes formas de apresentação clínica e laboratorial, podendo ser classificadas como primárias ou secundárias e são a terceira causa de doença renal crônica (DRC) com necessidade de diálise no Brasil. Distúrbio mineral e ósseo (DMO) é uma das complicações da DRC e está presente já nos estágios iniciais, quando as concentrações séricas de fosfato e de hormônio da paratireoide (PTH) podem ainda estar normais, porém já há aumento da concentração sérica do fator de crescimento de fibroblasto (FGF) 23. Essa instalação precoce do DMO contribui para aumento do risco cardiovascular. O processo de aterosclerose é uma resposta inflamatória a uma série de agressores, conhecidos como fatores de risco, classificados em tradicionais e não tradicionais. Os pacientes com glomerulopatias primárias estão expostos a uma série desses fatores, formando um grupo bastante heterogêneo. A avaliação da espessura médio-intimal de carótidas (EMIC) e da vasodilatação fluxo-mediada (VFM) são maneiras não invasivas de avaliação do risco cardiovascular.

**Hipótese:** Pacientes com glomerulopatias primárias apresentam alta prevalência de aterosclerose e disfunção endotelial, não explicada totalmente pelos fatores de risco tradicionais, mas provavelmente influenciada pela instalação precoce do DMO.

**Objetivo geral:** Avaliar os principais marcadores de aterosclerose em pacientes portadores de glomerulopatias primárias, incluindo os fatores de risco não tradicionais.

**Método:** Estudo clínico, observacional, transversal e controlado. Foram incluídos portadores de glomerulopatia primária e excluídos os menores de 18 anos de idade, as gestantes, aqueles com menos de três meses de seguimento e os com glomerulopatia secundária. Também foram excluídos aqueles que, no momento da coleta, apresentavam proteinúria maior que 6 gramas/24 horas e uso de prednisona em doses superiores a 0,2 mg/kg/dia. Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, nutricional, laboratorial e ultrassonográfica. Foi utilizado um grupo controle histórico, formado por doadores de sangue e utilizado análise por agrupamento, para definir fenótipos de pacientes.

**Resultados:** Foram atendidos 378 pacientes entre março de 2016 e novembro de 2017. Destes, 95 foram incluídos, 88 colheram os exames, um foi excluído e 23 não realizaram a ultrassonografia. Os pacientes com glomerulopatia apresentaram maior EMIC média em relação ao controle (0,66 *versus* 0,60),  $p=0,003$ . Após análise multivariada, mantiveram relevância estatística a idade e os valores de pressão arterial sistólica (PAS). O grupo glomerulopatia não apresentou diferença nos parâmetros avaliados em relação à mediana de FGF-23 (252,79). Análise de correlações mostrou relação entre idade e EMIC média ( $r=0,607$ ;  $p<0,01$ ), PAS e EMIC média ( $r=0,388$ ;  $p=0,002$ ), índice de massa corpórea (IMC) e VFM ( $r=-0,262$ ;  $p=0,036$ ), taxa de filtração glomerular (TFG) e EMIC média ( $r=-0,247$ ;  $p=0,049$ ), TFG e VFM ( $r=0,317$ ;  $p=0,011$ ), tempo de seguimento e EMIC média ( $r=0,312$ ;  $p=0,012$ ), tempo de HAS e VFM ( $r=-0,262$ ;  $p=0,036$ ); ácido úrico e VFM ( $r=-0,347$ ;  $p=0,005$ ), glicemia e EMIC média ( $r=0,3882$ ;  $p=0,002$ ) e triglicérides e VFM ( $r=-0,425$ ;  $p<0,001$ ). Após análise multivariada, mantiveram relevância estatística apenas EMIC média e idade, VFM e TFG e VFM e ácido úrico. A análise de agrupamento revela pacientes em 5 *clusters* e associou maior EMIC aos idosos. No cluster da DRC teve suas consequências, como hiperfosfatemia, hiperhomocisteïnemia e anemia, além do maior número de diabéticos. Outro agrupamento mostrou uma maior excreção de sódio, maior porcentagem de tabagistas e maior concentração sérica de FGF-23 culminando em disfunção endotelial e um comportamento intrigante foi observado no conjunto de homens, jovens, com hiperuricemia e alto valor de fósforo urinário no contexto da hipovitaminose D, possivelmente implicada na disfunção endotelial. Ainda vimos que o cluster mais representativo mostra o espectro de um grupo “protegido”, diante de dois aspectos, ser constituído por mulheres (82%) e com as maiores concentrações de HDL colesterol.

**Discussão e conclusão:** Os pacientes com glomerulopatias primárias apresentaram maior risco cardiovascular, marcado por uma maior EMIC. Entretanto, esse risco não foi claramente explicitado pelo DMO precoce. Isso pode ser decorrente da grande heterogeneidade de valores séricos do FGF-23 e/ou dos desfechos utilizados no presente estudo não serem os mais adequados para sua avaliação. Entre os fatores de risco não tradicionais nessa população, apenas a DRC mostrou relevância estatística. São necessário estudos clínicos, randomizados e de intervenção para melhor avaliação da PAS e da concentração sérica de ácido úrico nesses pacientes. Até o nosso conhecimento, trata-se do primeiro estudo que avaliou DMO precoce em pacientes com glomerulopatias primárias e primeiro que realizou análise de agrupamento para esta população.

**Palavras-chave:** glomerulonefrite; doença renal crônica; distúrbio mineral e ósseo; doenças cardiovasculares.



## ABSTRACT

**Introduction:** Glomerulonephritis can present in different clinical and laboratory ways, can be classified as primary or secondary and are the third cause of chronic kidney disease (CKD) requiring dialysis in Brazil. Mineral and bone disorder (MBD) is one of the CKD complications and is already present in the early stages of the disease. At these stages, serum phosphate and parathyroid hormone (PTH) concentrations may still be normal, but there is an increase in serum concentration of fibroblast growth factor (FGF) 23. This early onset of MBD contributes to increase cardiovascular risk. Atherosclerosis is an inflammatory response of the endothelium to a number of aggressors, known as risk factors, classified into traditional and nontraditional. Patients with primary glomerulonephritis are exposed to a number of these factors, composing a heterogeneous group. Evaluation of carotid intima-media thickness (CIMT) and flow-mediated vasodilation (FMV) are noninvasive ways of assessing cardiovascular risk.

**Hypothesis:** There is a high prevalence of atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients with primary glomerulonephritis not totally explained by traditional risk factors, but probably influenced by early onset of MBD.

**Objective:** Evaluate the markers of atherosclerosis in patients with primary glomerulonephritis, including nontraditional risk factors.

**Method:** Clinical, observational, cross-sectional and controlled study that included patients with primary glomerulonephritis. Patients under 18 years-old, with secondary glomerulonephritis, pregnant women and with less than three months of follow-up were excluded. Patients with proteinuria higher than 6 grams/24 hours and in use of prednisone in doses higher than 0,2 mg/kg/day in the last three months also were excluded. The patients underwent clinical, nutritional, laboratory and ultrasound evaluation. A historical control group of blood donors was used and cluster analysis was used to define patient phenotypes.

**Results:** Between March 2016 and November 2017, 378 outpatients were followed. Of these, 95 were included, 88 collected the exams, one was excluded and 23 did not undergo ultrasound exam. Patients with glomerulonephritis had higher mean CIMT than control group (0.66 versus 0.60),  $p = 0.003$ . After multivariate analysis, age and systolic blood pressure (SBP) remained statistically significant. Correlation analysis showed a relationship between age and mean CIMT ( $r = 0.607$ ;  $p < 0.01$ ), SBP and mean CIMT ( $r = 0.388$ ;  $p = 0.002$ ), body mass index (BMI) and FMV ( $r = -0.262$ ;  $p = 0.036$ ), glomerular filtration rate (GFR) and mean CIMT ( $r = -0.247$ ;  $p = 0.049$ ), GFR and FMV ( $r = 0.317$ ;  $p = 0.011$ ), time of follow-up and mean CIMT ( $r = 0.312$ ;  $p = 0.012$ ), serum uric acid and FMV ( $r = -0.347$ ;  $p = 0.005$ ), serum glucose and mean CIMT ( $r = 0.3882$ ;  $p = 0.002$ ) and serum triglycerides and FMV ( $r = -0.425$ ;  $p < 0.001$ ). After multivariate analysis, only mean CIMT and age, FMV and GFR and FMV and serum uric acid remained statistically significant. Cluster analysis revealed patients in 5 clusters and associated higher CIMT with the elderly. In the CKD cluster there were its consequences, such as hyperphosphataemia, hyperhomocysteinemia and anemia, in addition to the higher number of diabetics. Another group showed higher sodium excretion, higher percentage of smokers and higher serum FGF-23 concentration culminating in endothelial dysfunction and intriguing behavior was observed in the group of young men with hyperuricemia and high phosphate in urine in the context of hypovitaminosis D, possibly implicated in endothelial dysfunction. We also observed that the most representative cluster shows the spectrum of a "protected" group, being women (82%) and with the highest concentrations of HDL cholesterol.

**Discussion and conclusion:** Patients with primary glomerulonephritis own a higher cardiovascular risk, marked by a higher CIMT. However, this increased risk was not clearly explained by early MBD. This may be due to the great heterogeneity of serum FGF-23 values and/or the outcomes used in the present study, that are not the most appropriate for its evaluation. Among nontraditional risk factors in this population, only CKD showed statistical relevance. Randomized clinical trials are necessary to show the impact of SBP and serum uric acid concentration in these patients. To our knowledge, this is the first study to evaluate early MBD in patients with primary glomerulonephritis and the first to perform cluster analysis for this population.

**Key words:** glomerulonephritis; chronic kidney disease; mineral and bone disorder; cardiovascular diseases.

# *Introdução*

# 1 INTRODUÇÃO

Glomerulopatias cursam em diferentes formas de apresentação clínica e laboratorial. Podem se manifestar como síndromes nefrótica ou nefrítica, hematúria microscópica isolada, hematúria macroscópica, proteinúria isolada e, em alguns raros casos, até com perda rápida da função renal (1).

Síndrome nefrótica é definida como proteinúria acima de  $3\text{g}/1,73\text{m}^2$  de superfície corporal/dia e consequentes hipoalbuminemia e edema; síndrome nefrítica é caracterizada pelo aparecimento súbito de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e hematúria, micro ou macroscópica, e edema (geralmente menos intenso que o da nefrótica, por apresentar valores inferiores de proteinúria) (2).

Glomerulopatias podem ser classificadas como secundárias, quando decorrentes de doenças sistêmicas, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), ou primárias, quando se originam no próprio rim. Os padrões histológicos de glomerulopatias primárias são: nefropatia por imunoglobulina A (NlgA), glomerulopatia de lesões mínimas (GLM), glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), nefropatia membranosa (NM) e glomerulonefrite membranoproliferativa.

O diagnóstico das glomerulopatias primárias é realizado pelo exame anatomopatológico, obtido por biópsia renal, que por ser exame invasivo e com alguns riscos, não é indicado de rotina para todo caso suspeito de glomerulopatia. As principais indicações de biópsia renal são: síndrome nefrótica em adultos; síndrome nefrítica, exceto as associadas a infecções; glomerulonefrite rapidamente progressiva; disfunção renal com proteinúria em paciente não diabético e hematúria dismórfica associada a proteinúria, HAS ou disfunção renal (1).

A glomerulopatia primária mais prevalente no mundo é NlgA, com prevalência entre 30 a 40%. Como a indicação de biópsia renal pode variar, há uma diferença de prevalência quando analisados apenas os resultados anatomopatológicos. O Registro Paulista de

Glomerulopatias apresenta dados de 3.783 biópsia renais realizadas entre maio de 1999 e dezembro de 2010 em 16 instituições do Estado de São Paulo (3). As glomerulopatias primárias mais encontradas foram: GESF, NM, NlgA, GLM e glomerulonefrite membranoproliferativa.

### 1.1 Glomerulopatias primárias e doença renal crônica

Doença renal crônica (DRC) é definida como anormalidade estrutural ou funcional dos rins, presentes por mais de três meses (4). Anormalidade funcional é definida como taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Anormalidade estrutural pode ser marcada por um ou mais dos seguintes fatores: albuminúria maior que 30 mg/24 horas, anormalidades do sedimento urinário, distúrbio hidroeletrolítico secundário a disfunções tubulares, alterações documentadas na biópsia renal, alterações em exames de imagem e história de transplante renal.

A classificação da DRC deve ser realizada de acordo com a doença de base, com a TFG e de acordo com a albuminúria (tabelas 1 e 2).

**Tabela 1.** Classificação da DRC de acordo com a TFG

<b>Categoria</b>	<b>TFG (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Condições</b>
G1	≥90	Normal ou alta
G2	60-89	Levemente diminuída
G3a	45-59	Leve a moderadamente diminuída
G3b	30-44	Moderada a gravemente diminuída
G4	15-29	Gravemente diminuída
G5	<15	Insuficiência renal

DRC: doença renal crônica; TFG: taxa de filtração glomerular.

**Tabela 2.** Classificação da DRC de acordo com a albuminúria

<b>Categoria</b>	<b>IEA (mg/24 horas)</b>	<b>Condições</b>
A1	<30	Normal a levemente aumentada
A2	30-300	Moderadamente aumentada
A3	>300	Gravemente aumentada

DRC: doença renal crônica; IEA: índice de excreção de albumina.

Segundo dados do Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (5), as principais doenças de base que levaram os pacientes à necessidade de terapia renal substitutiva foram: hipertensão arterial sistêmica (34%), diabetes melito (31%) e glomerulopatias (9%). Ainda de acordo com o mesmo Censo, no final de 2018 haviam 133.464 pacientes em diálise no Brasil.

## 1.2 Doença renal crônica e distúrbio mineral e ósseo

Uma das consequências da DRC é o desenvolvimento do distúrbio mineral e ósseo (DMO), uma desordem sistêmica manifestada por um ou por uma combinação dos seguintes fatores: anormalidades do metabolismo do cálcio, do fosfato, do hormônio da paratireoide (PTH) ou da vitamina D; anormalidades na mineralização, no *turnover* ou no volume ósseo; calcificação vascular ou de tecidos moles (6).

Hiperfosfatemia é um dos principais promotores de calcificação vascular em pacientes com DRC em estádios mais avançados (7). Acredita-se que o fosfato possa promover a transformação fenotípica das células musculares lisas arteriais em células semelhantes a osteoblastos (8) e está associado à mortalidade (9,10).

Pacientes com DRC apresentam aumento dos valores séricos de PTH. Estudo experimental (11) mostrou que células endoteliais vasculares, quando estimuladas pela infusão de PTH apresentaram redução da expressão do RNA mensageiro da osteoprotegerina, um fator de proteção do endotélio vascular.

A associação entre concentrações séricas elevadas de PTH, cálcio, fosfato e o aumento da mortalidade em pacientes em hemodiálise já é bem documentada na Literatura (12-14). Recentes estudos mostram também essa associação em pacientes com diferentes graus de DRC (10) e até mesmo em indivíduos com função renal normal (15).

O fato de que mesmo indivíduos com valores normais de cálcio, fosfato e PTH possam apresentar aumento de calcificação vascular e de mortalidade levou a busca de marcadores precoces do DMO. Descobriu-se então a existência das fosfatoninas, que participam da regulação do metabolismo do fosfato (16). As fosfatoninas inibem o transporte de fosfato dependente de sódio, levando a fosfatúria, e reduzem a síntese de  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , levando a

um balanço negativo de fosfato. Essas fosfatoninas foram identificadas como membros da família dos fatores de crescimento de fibroblastos (*fibroblast growth factor* – FGF) (17).

Pesquisadores japoneses, no ano 2000, identificaram novo fator da família dos fatores de crescimento de fibroblastos, denominado FGF-23 (18). Essa proteína é expressa pelo tecido ósseo, por vasos na medula óssea, pelo núcleo talâmico ventro-lateral, pelo timo e por linfonodos. O tecido ósseo, em razão dos altos níveis de expressão de FGF-23 pelos osteócitos, é considerado sua principal fonte de produção. A ação do FGF-23 depende de sua ligação com um dos quatro receptores da família de receptores dos FGF (19). Nesta ligação, atuam os cofatores proteoglicanos heparan-sulfato e a proteína *Klotho*. A proteína *Klotho* é uma proteína de membrana composta por 1.014 aminoácidos e se expressa principalmente nos túbulos proximais renais, glândulas paratireoides e no plexo coroide do cérebro (20). Observou-se que a inativação da proteína *Klotho* causou inúmeros fenômenos referentes à senescência, como atrofia do timo, enfisema pulmonar, ataxia, esterilidade, atrofia da pele, sarcopenia e osteopenia (21). Existe relação entre esta proteína e o metabolismo mineral, vitamina D, estresse oxidativo e calcificação vascular (22).

Estudo de Larson *et al* (23) mostrou que as concentrações séricas de FGF-23, fosfato e PTH aumentam conforme declínio da função renal. Gutierrez *et al* (24) mostraram, em estudo com 80 pacientes com DRC não dialítica, que a concentração de FGF-23 se elevou precocemente, independentemente do fosfato, da fração de excreção de fosfato e da deficiência de  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . O FGF-23 foi um forte preditor da redução da concentração sérica de  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  e pode contribuir para manter a concentração sérica de fosfato dentro da faixa de referência, mesmo em fases avançadas da DRC.

Além dos valores elevados de FGF-23, pacientes com DRC em estádios mais avançados apresentam baixas concentrações séricas de *klotho* solúvel (25). Essa deficiência está associada a calcificação vascular, fibrose cardíaca e hipertrofia ventricular (26).

### 1.3 Fatores de risco cardiovascular

O processo de formação de placas ateromatosas é estudado há muito tempo e considerado um processo inflamatório crônico, de resposta do endotélio a uma série de agressores, como HAS, diabetes melito (DM), tabagismo, obesidade e dislipidemia (27). Esses agressores são conhecidos como fatores de risco tradicionais e já foram amplamente avaliados em estudos prospectivos e com grande número de participantes, como o estudo de Framingham, realizado nos Estados Unidos da América (28). Dentre esses fatores de risco tradicionais existem os não modificáveis, como idade, história familiar, sexo e os modificáveis, como dislipidemia, HAS, DM e tabagismo.

Mais recentemente foram apontados outros fatores de risco para aterosclerose, denominados fatores de risco não tradicionais, pois os tradicionais sozinhos não explicam totalmente o aumento do risco cardiovascular nos pacientes com DRC (29) e nem nos pacientes com glomerulopatias primárias (30).

A síndrome nefrótica, associada a perfil lipídico adverso e risco aumentado de eventos trombóticos, aumenta o risco de doença cardiovascular (DCV) (31,32). Proteinúria isolada, mesmo sem os demais componentes da síndrome nefrótica, já é um marcador de risco cardiovascular bem definido (33,34) e, além dela, a própria DRC é um fator de risco para eventos cardiovasculares adversos (35).

Doenças inflamatórias crônicas, como algumas doenças reumatológicas autoimune, favorecem o processo de aterosclerose e a causa mais comum de óbito em portadores dessas enfermidades está ligada a eventos cardiovasculares adversos (36). Inflamação, portanto, é um fator de risco não tradicional para o desenvolvimento de aterosclerose.

O LES é considerado um protótipo de doença autoimune e está associado a eventos cardiovasculares adversos há algum tempo (37,38). Além de aumentar a mortalidade em pacientes com LES, a aterosclerose pode estar presente de maneira subclínica, gerando condições adversas. Em uma revisão de necropsias em pacientes com LES, Abu-Shakra *et al* (39) encontraram evidências de aterosclerose generalizada em 52% dos pacientes, independentemente da causa do óbito. Bulkley e Roberts (40) mostraram que 42% dos

pacientes que receberam esteroides por mais de um ano apresentaram formação de placa aterosclerótica em ao menos uma artéria coronariana e metade desses tiveram história de infarto agudo do miocárdio (IAM).

Roman *et al* (41) recrutaram 204 pacientes com LES que eram acompanhados em um hospital em Nova Iorque e estes foram pareados a um grupo de indivíduos que participavam de outro estudo, de acordo com o sexo, raça e presença ou não de HAS. A prevalência de aterosclerose foi significativamente maior entre os pacientes com LES e essa diferença não pode ser atribuída apenas aos fatores de risco tradicionais para DCV. Foi observada associação entre aterosclerose e maior tempo de doença, maior índice de atividade da doença e terapia imunossupressora menos agressiva, ilustrando o importante papel que a inflamação desempenha no processo de aterosclerose.

O FGF-23 parece estar envolvido na inflamação crônica, pois sua formação é estimulada pelo fator de transcrição pró-inflamatório NF $\kappa$ B e por outras citocinas (42).

Cozzolino *et al* (43) postularam uma hipótese ligando dois fatores tradicionais de progressão da DRC, altos valores pressóricos e proteinúria, ao metabolismo do fosfato. Segundo esses autores, o sistema FGF-23/*klotho* é fortemente conectado ao sistema renina-angiotensina-aldosterona e valores séricos elevados de fosfato podem reduzir o efeito nefroprotetor dos inibidores desse sistema.

#### **1.4 Espessura médio-intimal e vasodilatação fluxo-mediada**

A arteriografia é o exame padrão-ouro para diagnóstico de aterosclerose, porém é invasivo e oferece riscos ao paciente. Por outro lado, a espessura médio-intimal de carótidas (EMIC) é um marcador válido e com bom valor preditivo para eventos cardiovasculares adversos na população geral (44) e nos pacientes com DRC (45). O aumento da EMIC ocorre antes da formação da placa ateromatosa e indivíduos com aumento mais rápido da EMIC apresentam risco cardiovascular mais elevado (46). Valores de EMIC maiores que 0,9 mm são fortes preditores de eventos cardiovasculares adversos (47).

Abajo *et al* (48) analisaram os fatores associados a progressão acelerada da EMIC em



1.152 pacientes com DRC entre os estágios 3-5D por um tempo de seguimento de dois anos. Esses autores demonstraram que valores séricos de fosfato, vitamina D e PTH parecem acelerar o processo subclínico de aterosclerose, que se inicia já nos estágios iniciais da DRC.

Estudo que avaliou a relação entre síndrome nefrótica e aterosclerose em pacientes jovens (49) não encontrou diferença de EMIC entre os pacientes com história de síndrome nefrótica e o grupo controle, porém mostrou que a EMIC depende do número de recorrências, sugerindo que seu aumento deve requerer um tempo maior de evolução da doença.

Além da análise da EMIC, outra forma de avaliar a disfunção endotelial é através da vasodilatação fluxo-mediada (VFM) (50). Indivíduos com valores de VFM inferiores a 10% apresentam risco cardiovascular aumentado. Dogra *et al* (51) avaliaram 38 pacientes (19 com síndrome nefrótica e 19 controles) e reportaram que os com síndrome nefrótica apresentaram valores menores de VFM, com relevância estatística ( $p=0,02$ ).

### **1.5 Análise de agrupamento**

A complexidade das glomerulopatias primárias demanda uma busca de ferramentas alternativas, que possam avaliar a maior gravidade dos pacientes. A formação de agrupamentos permite reunir informações, identificar grupos de pacientes com características semelhantes para definir fenótipos que possam evoluir de forma diferente (52). Desconhecemos que existam estudos dirigidos para identificação dos fenótipos em glomerulopatias ou em DRC.

O conjunto de métodos estatísticos usados para agrupar variáveis e criar subgrupos fortemente inter-relacionados recebe o nome de análise de agrupamento, conglomerado ou *clustering*. O processo deve apresentar alta homogeneidade interna e alta heterogeneidade externa. Estabelecer amostra de pacientes com glomerulopatias primárias em análise de agrupamento pode identificar diferentes *clusters* e permitir uma estratégia diferenciada de acompanhamento.

## **1.6 Justificativa**

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

*Hipótese*

## **2 HIPÓTESE**

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

*Objetivos*

## 3 OBJETIVOS

### 3.1 Objetivo geral

Avaliar os principais marcadores de aterosclerose em pacientes portadores de glomerulopatias primárias, incluindo os fatores de risco não tradicionais.

### 3.2 Objetivos específicos

Comparar os valores de EMIC entre pacientes com glomerulopatias primárias e voluntários sadios.

Definir quais fatores de risco cardiovascular estão associados a maior EMIC e pior VFM.

Identificar *clusters*, por análise de agrupamentos, descrever fenótipos para acompanhamento quanto ao risco de apresentar evento cardiovascular adverso.

*Método*

## **4 MÉTODO**

### **4.1 Delineamento**

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

### **4.2 Local**

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

### **4.3 Participantes**

Foram convidados a participar desta pesquisa todos os pacientes acompanhados no Ambulatório de Glomerulopatias que atendiam aos critérios de inclusão.

#### **4.3.1 Critérios de inclusão**

Pacientes portadores de glomerulopatia primária, documentada por biópsia renal.

#### **4.3.2 Critérios de exclusão**

Pacientes com menos de 18 anos de idade, gestantes, em acompanhamento há menos de três meses e aqueles com glomerulopatias secundárias. Também foram excluídos os pacientes que, no momento da inclusão, apresentavam proteinúria maior que 6 gramas em 24 horas e uso de prednisona em doses superiores a 0,2 mg/kg/dia nos últimos três meses.

#### **4.3.3 Grupo controle**

O grupo controle foi formado por voluntários que participaram de estudo prévio que foram selecionados entre doadores de sangue do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, passaram



por avaliação clínica, coleta de exames laboratoriais e avaliação ultrassonográfica (53). Vale ressaltar que a avaliação da EMIC foi realizada pelo mesmo examinador e com o mesmo aparelho utilizado no presente estudo. Trata-se, portanto, de um grupo controle histórico (54).

#### 4.4 Procedimentos éticos

Participaram do estudo somente pacientes que, após contato inicial, manifestaram desejo de participar da pesquisa voluntariamente e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A). Foram assegurados aos participantes o sigilo com relação aos dados coletados e o direito de desistir a qualquer momento da pesquisa, sem prejuízo ou alteração do tratamento fornecido pela Instituição, conforme Resolução Normativa 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta pesquisas envolvendo seres humanos.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp (Parecer 1.356.767) (Anexo B).

#### 4.5 Procedimentos para coleta de dados

Os pacientes foram avaliados em três momentos distintos: avaliação clínica, avaliação nutricional com coleta de exames e avaliação ultrassonográfica (figura 1).

Momento 1	Momento 2	Momento 3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assinatura do termo de consentimento</li> <li>• Anamnese</li> <li>• Exame físico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliação nutricional</li> <li>• Coleta de sangue e urina</li> <li>• Centrifugação e armazenamento das amostras</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ultrassom de carótidas (espessura médio-intimal)</li> <li>• Ultrassom da artéria braquial (vasodilatação fluxo-mediada)</li> </ul>

**Figura 1.** Momentos da avaliação dos pacientes

#### **4.5.1 Avaliação clínica**

Foi realizado anamnese, pelo próprio pesquisador, que levantou dados referentes à doença de base, tempo de tratamento, medicação utilizada (estatina, antiagregante plaquetário, inibidor da enzima conversora da angiotensina, bloqueador do receptor da angiotensina e carbonato de cálcio), carga total de corticoide, carga total de cálcio recebido e suplementação de vitamina D.

Também foram investigados quanto à história de doença arterial coronariana (DAC), evento vascular encefálico e doença vascular periférica. Para o presente estudo, foi considerado como DAC a ocorrência de IAM, eventos coronarianos confirmados por cateterismo cardíaco e revascularização cirúrgica. Eventos vasculares encefálicos foram tanto os isquêmicos quanto os hemorrágicos. Doença vascular periférica foi definida como necessidade de tratamento com angioplastia para isquemia de membros inferiores, amputação de membros inferiores e claudicação intermitente.

No exame físico foram verificadas a pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca, presença ou não de edema e de qualquer outra alteração. Para aferição da pressão arterial sistêmica foi utilizado esfigmomanômetro aneróide da marca Heine, modelo *Gamma* 4.0, devidamente calibrado. As medidas foram realizadas nos dois membros, alguns minutos após o paciente permanecer sentado. Caso houvesse discrepância maior que 4 mm Hg entre os valores, uma terceira medida era realizada no membro com maior valor de pressão arterial e o valor registrado foi uma média dessas medidas.

#### **4.5.2 Avaliação nutricional e coleta de exames laboratoriais**

Em segundo momento, os pacientes compareceram, com horário marcado, na Unidade de Pesquisa Clínica da Faculdade de Medicina de Botucatu (Upeclin), onde foram submetidos à coleta de exames laboratoriais e à uma avaliação nutricional.

Foram colhidos os seguintes exames de sangue, após um período de 12 horas de jejum: creatinina (mg/dL), ureia (mg/dL), sódio (mEq/L), potássio (mEq/L), albumina (g/dL), cálcio (mg/dL), fosfato (mg/dL), fosfatase alcalina (U/L), gama-glutamil transferase (U/L),

proteína C reativa (mg/dL), ácido úrico (mg/dL), colesterol total e frações (mg/dL), triglicérides (mg/dL), homocisteína (umol/L) e glicose (mg/dL).

Foram realizados ainda exames de urina I e análise de urina 24 horas: proteinúria (g/24 horas), cálcio (mg/24 horas), fosfato (mg/24 horas), sódio (mEq/24 horas), *clearance* de creatinina (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e *clearance* de ureia (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

A taxa de filtração glomerular foi estimada pela equação do CKD-EPI (55).

O método utilizado para dosagem de PTH foi o da quimioluminescência, e a unidade utilizada pg/mL.

Dois tubos foram separados, centrifugados e armazenados em freezer com temperatura de -80°C para posterior dosagem de vitamina D e de FGF-23.

Para análise da vitamina D, foi dosado a 25(OH)D<sub>3</sub> utilizando a técnica de HPLC (cromatografia líquida de alta eficiência). As dosagens foram realizadas no final do período de coleta, em laboratório de apoio e os resultados foram expressos em ng/mL. As amostras ficaram envoltas em papel alumínio, para evitar exposição à luz.

As dosagens de FGF-23 foram realizadas no final do período de coleta. A técnica utilizada foi ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) sanduíche e as dosagens da molécula intacta foram realizadas em duplicata, sendo anotadas então as médias dos valores medidos, expressas em pg/mL.

Os kits utilizados foram: *HUMAN FGF-23 DUOSET 5 PLATE*, LOTE P170107 (RDSY-DY2604-05) e *DUOSET ELISA ANCILLARY REAGENT KIT 2, 5 PLATE*, LOTE P159334 (RDSY-DY008-1), da marca R&D Systems.

A avaliação nutricional foi realizada por nutricionista experiente da Faculdade de Medicina de Botucatu. Os pacientes tiveram avaliação do peso, da altura e, conseqüentemente do Índice de Massa Corpórea (IMC). A análise do inquérito alimentar foi realizada através de recordatório de 24 horas. As estimativas de fosfato ingerido foram calculadas através do Programa de Apoio à Nutrição – Nutwin – Unifesp.

#### 4.5.3 Avaliação ultrassonográfica

Os exames ultrassonográficos das carótidas foram realizados por um único examinador experiente e devidamente habilitado, que utilizou o equipamento *General Electric (GE) Vivid S6*, com transdutor ultrassônico linear de 7 MHz e sistema de registro de imagens. Os pacientes permaneceram em decúbito dorsal horizontal com a cabeça ligeiramente inclinada para o lado contralateral à carótida em estudo, com monitorização eletrocardiográfica. A EMIC foi obtida pelo método automatizado, com determinação da espessura máxima e média. As medidas foram realizadas na parede posterior das carótidas comuns, esquerda e direita, em um segmento de 10 mm, no terço distal do vaso, precedendo o bulbo carotídeo em 5 mm. Tais medidas foram realizadas no pico da onda R do eletrocardiograma. Foi considerada a média entre os valores medidos nas duas carótidas. As imagens foram obtidas e analisadas seguindo as recomendações do *Consensus Statement from the American Society of Echocardiography* (56) e do *Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus* (57). Como já abordado anteriormente, valores de EMIC maiores que 0,9 mm estão associados a maior risco cardiovascular (47).

Para avaliar a VFM os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal com abdução discreta do braço esquerdo e o transdutor posicionado na face medial para obter imagem longitudinal ao modo-B da artéria braquial esquerda, 5 a 10 cm acima da prega antecubital. Para atestar a localização da artéria braquial foi acionado o mapeamento de fluxo em cores. Foi instalada monitorização eletrocardiográfica e todas as medidas foram feitas no nadir da onda R. O diâmetro máximo da artéria braquial foi medido no centro do vaso, no plano longitudinal das imagens com as interfaces luz-íntima anterior e posterior. Após a medida do diâmetro basal (D1), o local do transdutor na pele foi demarcado com caneta para que a aferição do diâmetro pós-oclusão ocorresse no mesmo lugar. Para finalizar, a artéria braquial foi ocluída durante cinco minutos, com manguito de pressão colocado no braço, ajustando a pressão um pouco acima da pressão sistólica própria do paciente. Em até um minuto após o fim da insuflação foi medido o diâmetro pós-oclusão (D2) da artéria, sem alterar os ajustes já feitos. Logo após a retirada do manguito, o Doppler pulsátil exibiu a hiperemia reativa,

principalmente na fase diastólica da onda, com fluxo exuberante (essa hiperemia reativa desencadeou o *shear stress* e a consequente liberação de óxido nítrico responsável pela dilatação pós-oclusão). Valores de VFM menores que 10% são indicativos de disfunção endotelial. Os exames foram realizados de acordo com as recomendações do *Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery* (58).

#### 4.6 Procedimento para análise dos dados

Para o cálculo do tamanho amostral foi utilizada a fórmula de Fisher e Belle (59), com as seguintes variáveis: prevalência de aterosclerose em pacientes com LES e TFG maior que 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (em torno de 40%) (41), intervalo de confiança 95% e erro amostral de 10%. O resultado foi de 96 pacientes.

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

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

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

As variáveis que diferiram ao nível de 10% foram submetidas à uma análise multivariada. Devido ao fato de a maioria delas apresentarem distribuição não paramétrica, foi utilizado um modelo linear generalizado (60). Esse tipo de modelo é uma extensão dos modelos de regressão simples e múltipla e permite utilizar outras distribuições para os erros e uma função de ligação relacionando a média da variável resposta à combinação linear das variáveis explicativas. Com esses modelos lineares generalizados é possível modelar variáveis de interesse que assumam forma de contagem, contínuas simétricas e assimétricas,

binárias e categóricas. Foi utilizado a regressão gama, que modela dados positivos e assimétricos.

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

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

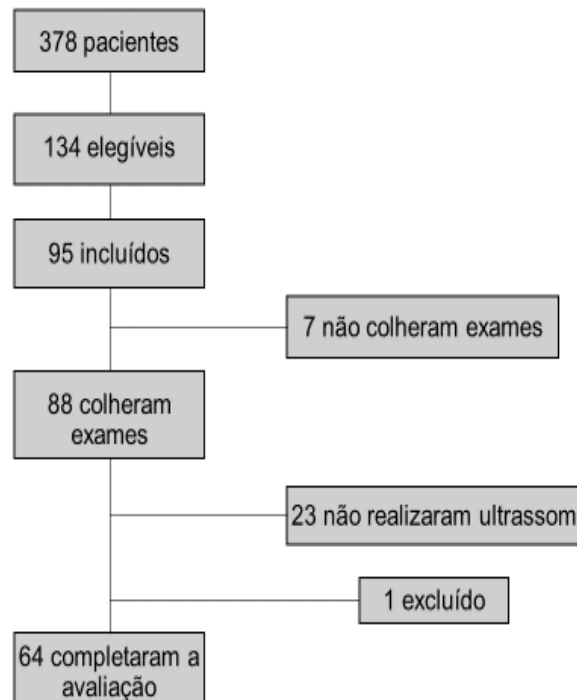
Para análise de agrupamento e consequente identificação dos *clusters* todas variáveis contínuas foram transformadas pelo escore z (medidas da mesma grandeza) e as que apresentavam distribuição normal foram selecionadas. Após análise de correlação foram excluídas aquelas com valor de  $R > 0,30$  e foram selecionadas as seguintes: idade, tempo de tratamento, pressão arterial diastólica, creatinina sérica, HDL e LDL-colesterol, albumina, fosfato sérico, glicemia, concentração sérica de vitamina D, número de plaquetas e ingestão proteica. Os pacientes inadequados ao modelo hierárquico foram excluídos e foi determinado o melhor número de *clusters* pela variação dos coeficientes do modelo hierárquico (método Ward).

Para a comparação dos *clusters* foi utilizado teste do qui quadrado para variáveis categóricas, ANOVA para as contínuas de distribuição paramétrica e Kruskal Wallis para as contínuas não paramétricas.

*Resultados*

## 5 RESULTADOS

Entre março de 2016 e novembro de 2017 foram atendidos 378 pacientes no Ambulatório de Glomerulopatias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Destes, 134 apresentavam os critérios de inclusão para o estudo e 95 aceitaram participar. Deste grupo, 88 colheram os exames laboratoriais e 64 foram submetidos também à avaliação ultrassonográfica. Entre os que não completaram a avaliação, 23 não se submeteram ao exame ultrassonográfico e um paciente foi excluído por apresentar proteinúria de 10,51 gramas/24 horas no momento da coleta (figura 2).



**Figura 2.** Diagrama de inclusão dos pacientes no estudo



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

As características clínicas e laboratoriais dos pacientes que coletaram os exames estão nas tabelas 3 e 4. Nas tabelas encontra-se a comparação entre os 64 pacientes que completaram a avaliação e os 23 que não realizaram os exames ultrassonográficos. Esta apresentação será para ressaltar que não houve diferença nos parâmetros estudados entre essas duas amostras.

**Tabela 3.** Comparação entre os parâmetros clínicos dos pacientes

	<b>Total (n=87)</b>	<b>Com ultrassom (n=64)</b>	<b>Sem ultrassom (n=23)</b>	<b>p*</b>
<b>Idade (anos)</b>	46,25 ± 14,15	45,61 ± 15,26	48,04 ± 10,55	0,48
<b>Sexo feminino (n,%)</b>	51 (59)	38 (59)	13 (57)	0,81
<b>Branco (n,%)</b>	77 (88)	56 (87)	21 (91)	0,45
<b>Negros (n,%)</b>	3 (3)	3 (5)	0 (0)	
<b>Pardos (n,%)</b>	8 (9)	5 (8)	3 (13)	
<b>GLM/GESF (n,%)</b>	43 (49)	32 (50)	11 (48)	0,52
<b>NM (n,%)</b>	24 (28)	19 (30)	5 (22)	
<b>NIgA (n,%)</b>	20 (23)	13 (20)	7 (30)	
<b>Tempo de tratamento (meses)</b>	70 (47,50;126)	65 (45,75;135)	72 (48;107)	0,81
<b>HAS (n,%)</b>	66 (76)	50 (78)	16 (69,56)	0,41
<b>DM (n,%)</b>	12 (14)	11 (17)	1 (4,34)	0,14
<b>Dislipidemia (n,%)</b>	59 (68)	46 (72)	13 (57)	0,29
<b>Tabagismo (n,%)</b>	28 (32)	19 (30)	9 (39)	0,41
<b>Uso de IECA/BRA (n,%)</b>	81 (93)	59 (92)	22 (96)	0,60
<b>Uso de estatina (n,%)</b>	49 (56)	38 (59)	11 (48)	0,44
<b>Uso de AAS (n,%)</b>	19 (22)	14 (22)	5 (22)	0,96
<b>Uso de colecalciferol (n,%)</b>	19 (22)	14 (22)	5 (22)	0,93
<b>Uso de quelante de fósforo (n,%)</b>	16 (18)	12 (19)	4 (17)	0,95
<b>Uso atual de corticoide (n,%)</b>	12 (14)	8 (12)	4 (17)	0,29
<b>PAS (mm Hg)</b>	130 (118;142)	130 (118;142)	132 (124;147)	0,34
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,40 (25,36;30,86)	28,76 (25,30;31,40)	28,12 (26;29,80)	0,88

GLM: glomerulonefrite de lesões mínimas; GESF: glomerulosclerose segmentar e focal; NM: nefropatia membranosa; NIgA: nefropatia por imunoglobulina A; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; DAC: doença arterial coronariana; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; AVE: acidente vascular encefálico; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; AAS: ácido acetilsalicílico; PAS: pressão arterial sistólica; IMC: índice de massa corpórea.

\* Comparação entre os que realizaram e não realizaram a ultrassonografia

Tabela 4. Comparação entre os parâmetros laboratoriais dos pacientes

	Total (n=87)	Com ultrassom (n=64)	Sem ultrassom (n=23)	p*
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1,00 (0,80;1,45)	0,95 (0,80;1,32)	1,1 (0,85;1,65)	0,42
<b>TFG estimada (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	74,60 (46,95;102,40)	80,3 (48;105,12)	69,2 (43;92,8)	0,28
<b>Proteinúria (g/24h)</b>	0,48 (0,23;1,21)	0,53 (0,23;1,38)	0,38 (0,23;0,89)	0,19
<b>Albumina (g/dL)</b>	4,10 (3,80;4,30)	4,1 (3,87;4,3)	3,9 (3,7;4,15)	0,25
<b>PCR (mg/dL)</b>	0,5 (0,5;0,9)	0,6 (0,5;0,9)	0,5 (0,5;0,85)	0,20
<b>Cálcio (mg/dL)</b>	9,33 ± 0,45	9,35 ± 0,48	9,30 ± 0,35	0,70
<b>Fósforo (mg/dL)</b>	3,81 ± 0,63	3,85 ± 0,65	3,70 ± 0,58	0,32
<b>PTH (pg/mL)</b>	25,8 (12,9;37,87)	21 (10,27;36,60)	29,9 (22,55;46,90)	0,06
<b>Fosfatase alcalina</b>	72 (58;91)	71 (60,25;89)	75 (52;93)	0,78
<b>Vitamina D (ng/mL)</b>	40,88 ± 10,83	41,33 ± 10,62	39,61 ± 11,54	0,53
<b>FGF-23 (pg/mL)</b>	230,49 (66,11;567,81)	252,79 (72,06;542,76)	150 (41,22;630,22)	0,35
<b>Ácido úrico (mg/dL)</b>	6,01 ± 1,53	6,01 ± 1,54	6,01 ± 1,55	0,99
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	84 (78,50;91,50)	85 (79,75;91,25)	82 (74;91)	0,40
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	179,94 ± 39,22	178,77 ± 41,25	183,22 ± 33,54	0,64
<b>HDL colesterol (mg/dL)</b>	49,51 ± 12,39	48,65 ± 11,74	51,87 ± 14,05	0,29
<b>LDL colesterol (mg/dL)</b>	102,50 ± 3,59	101,68 ± 36,68	104,68 ± 24,12	0,72
<b>Triglicérides (mg/dL)</b>	111 (78;179,50)	114,5 (77;182)	106 (81,5;162)	0,63
<b>Homocisteína (umol/L)</b>	14,27 ± 6,06	13 (9,88;17,10)	13,5 (8,78;18,2)	0,84
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	13,21 ± 1,48	13,31 ± 1,42	12,95 ± 1,66	0,33
<b>Cálcio urinário (mg/24h)</b>	64,50 (40;115,75)	72 (43;114,50)	48 (35;117,75)	0,27
<b>Fósforo urinário (mg/24h)</b>	676,65 (507,37;901,50)	642,60 (479,12;916)	699,2 (614,5;865,25)	0,69
<b>Sódio urinário (mEq/24h)</b>	187,75 (135,65;247,60)	204,1 (133,25;253,65)	174 (144,27;217,5)	0,28
<b>Ingestão protéica (g/kg/24h)</b>	77,63 (61,43;108,58)	81,38 (60,96;108,72)	80,97 (60,56;109,17)	0,35
<b>Ingestão de fósforo (mg/24h)</b>	1140,61 (800,12;1510,25)	1111,18 (831,73;1653,07)	1227,19 (735,52;1373,17)	0,85

TFG: taxa de filtração glomerular; PCR: proteína C reativa; PTH: hormônio da paratireoide; FGF-23: fator de crescimento de fibroblasto; HDL: *high density lipoproteins*; LDL: *low density lipoproteins*.

\* Comparação entre os que realizaram e não realizaram a ultrassonografia

### 5.1 Avaliação da espessura médio-intimal entre controle e glomerulopatia

Características dos participantes do grupo controle e dos pacientes estão apresentadas na tabela 5. Destacamos que os pacientes com glomerulopatias apresentaram valores maiores de EMIC E ( $0,66 \pm 0,13$  versus  $0,61 \pm 0,15$ ,  $p = 0,044$ ), EMIC D ( $0,66 \pm 0,14$  versus  $0,58 \pm 0,12$ ,  $p = 0,001$ ) e EMIC média ( $0,66 \pm 0,12$  versus  $0,60 \pm 0,12$ ,  $p = 0,03$ ).

**Tabela 5.** Dados clínicos e laboratoriais dos grupos

	<b>Grupo controle (n=70)</b>	<b>Grupo Glomerulopatia (n=64)</b>	<b>p</b>
Idade (anos)	42,03 ± 11,07	45,61 ± 15,26	0,13
Sexo feminino (n,%)	48 (68,58)	38 (59,38)	0,27
Branços (n,%)	57 (81,43)	56 (87,5)	
Negros (n,%)	1 (1,43)	3 (4,69)	0,163
Pardos (n,%)	12 (17,14)	5 (7,81)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,59 (24,35;29,70)	28,76 (25,29;31,40)	0,07
Tabagistas (n,%)	9 (12,86)	19 (29,68)	0,33
HAS (n,%)	<b>10 (14,29)</b>	<b>50 (78,12)</b>	<b>&lt;0,01</b>
DM (n,%)	6 (8,57)	11 (17,19)	0,13
Uso de estatina (n,%)	<b>6 (8,57)</b>	<b>38 (59,37)</b>	<b>&lt;0,01</b>
PAS (mm Hg)	<b>120 (110;130)</b>	<b>130 (118;142)</b>	<b>&lt;0,01</b>
PAD (mm Hg)	<b>80 (70;80)</b>	<b>82 (73,50;90)</b>	<b>0,01</b>
Creatinina (mg/dL)	<b>0,80 (0,70;1)</b>	<b>0,95 (0,80;1,32)</b>	<b>&lt;0,01</b>
TFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<b>98,70 (85,62;111,37)</b>	<b>80,30 (48;105,12)</b>	<b>&lt;0,01</b>
Ureia (mg/dL)	<b>30 (23,50;34,80)</b>	<b>40 (31,25;52,50)</b>	<b>&lt;0,01</b>
Glicemia (mg/dL)	86 (79,25;97,50)	85 (79,75;91,25)	0,52
Colesterol total (mg/dL)	189,54 ± 33,66	178,77 ± 41,25	0,10
HDL colesterol (mg/dL)	51 ± 13,29	48,65 ± 11,74	0,28
LDL colesterol (mg/dL)	110,90 ± 30,12	101,68 ± 36,68	0,12
Triglicérides (mg/dL)	109 (77,25;169,50)	114,50 (77;182)	0,69
EMIC E (mm)	0,61 ± 0,15	0,66 ± 0,13	0,04
EMIC D (mm)	0,58 ± 0,12	0,66 ± 0,14	0,001
EMIC média (mm)	<b>0,60 ± 0,12</b>	<b>0,66 ± 0,12</b>	<b>0,003</b>

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

Como a maioria das variáveis apresentadas foram de distribuição não paramétrica, foi utilizado um modelo linear generalizado, com regressão gama para análise (tabela 6). As EMIC apresentaram diferença estatística à esquerda, à direita e na média dos valores. Desta maneira, foi mostrado o modelo de regressão com os valores da EMIC média (esquerda e direita).

**Tabela 6.** Análise multivariada (regressão gama) para EMIC média (esquerda e direita)

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

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

Após a realização dessa análise, as variáveis que mantiveram influência foram idade e pressão arterial sistólica.

## 5.2 Caracterização clínica e laboratorial dos pacientes com glomerulopatias primárias

Como mostrado na figura 2, 88 pacientes coletaram os exames e um foi excluído por apresentar proteinúria elevada. Completaram a avaliação, com realização de ultrassonografia, 64 pacientes que, conseqüentemente apresentaram valores de EMIC e de VFM.

As tabelas 7 e 8 mostram o perfil de DMO de acordo com a glomerulopatia primária e de acordo com estágio da DRC respectivamente. As comparações não mostram diferenças entre as estratificações, quanto ao tipo histológico ou o estágio da doença

**Tabela 7.** Características dos pacientes de acordo com a doença de base

	Idade	PTH	Vitamina D	FGF-23	EMIC média	VFM
<b>GLM/ GESF</b> n=43	45,39 ± 15,51	26,4 (15,6;40,7)	40,51 ± 11,38	238,7 (63,3;488,6)	0,66 ± 0,13 N=32	8,2 (5,5;12,9) N=32
<b>NM</b> n=24	50,6 ± 15,11	13,3 (7,6;21,2)	39,06 ± 11	282,8 (77;655,6)	0,68 ± 0,14 N=19	11,1(6,6;14,8) N=19
<b>NIgA</b> n=20	44,3 ± 10,59	33,45 (29,72;50,75)	43,69 ± 9,32	157,2 (39,2;564,8)	0,61 ± 0,08 N=13	8,8 (6,7;13,8) N=13

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

**Tabela 8.** Características dos pacientes de acordo com a função renal

	<b>Idade</b>	<b>PTH</b>	<b>Vitamina D</b>	<b>FGF-23</b>	<b>EMIC média</b>	<b>VFM</b>
<b>G1</b> n=29	37,03 ± 12,67	16 (8,78;29,9)	46,68 ± 10,31	236,4 (73,1;907,5)	0,60 ± 0,10 N=22	10,5 (7,2;20,1) N=22
<b>G2</b> n=25	50,65 ± 12,51	20,35 (9,61;27,05)	42,15 ± 11,39	201,1 (45,3;553)	0,69 ± 0,10 N=20	7,9 (6;14) N=20
<b>G3a</b> n=14	48,36 ± 13,86	36,1 (29,3;46,2)	42,92 ± 8,60	123,5 (67,4;481,6)	0,68 ± 0,14 N=10	9,2 (7,3;11) N=10
<b>G3b</b> n=11	54,36 ± 13,86	38,2 (23,85;53,65)	35,55 ± 12,59	176,1 (68,5;293,8)	0,74 ± 0,16 N=7	5,3 (4,6;9,6) N=7
<b>G4</b> n=8	54,62 ± 12,88	52,6 (41,2;70)	42,17 ± 11,81	252,8 (162,6;621)	0,65 ± 0,12 N=5	6,7 (5,1;10) N=5

PTH: hormônio da paratireoide; FGF: fator de crescimento de fibroblasto; EMIC: espessura médio-intimal de carótida; VFM: vasodilatação fluxo-mediada; G: grau da doença renal crônica.  
p> 0,05.

Posteriormente, o grupo foi dividido de acordo com a mediana do valor sérico de FGF-23, que foi de 252,79 pg/mL. A mediana do valor sérico de FGF-23 do primeiro grupo foi de 72,07 (40,31;126,70), enquanto a do segundo foi de 567,81 (335,54;1708,91) pg/mL (tabela 9).

Na tabela 9, separou-se a amostra pelo valor sérico da mediana de FGF-23 e não existe diferença entre parâmetros como idade, doença de base, TFG, proteinúria, concentrações séricas de cálcio, fosfato, PTH, vitamina D, excreção urinária de fosfato, EMIC e VFM. Observou-se diferença no cálcio urinário, onde pacientes com menores concentrações séricas de FGF-23 apresentaram valores de 80,25 mg/24h (56;126) *versus* 52 mg/24h (39,5;77,5), p=0,03.

Tabela 9. Grupo glomerulopatias segundo o FGF-23

	FGF-23 < 252,79 (n=32)	FGF-23 > 252,79 (n=32)	p
Idade (anos)	45,31 ± 15,32	45,91 ± 15,44	0,88
Sexo feminino (n,%)	21 (65,62)	17 (53,12)	0,31
Branco (n,%)	27 (84,37)	29 (90,63)	0,74
Negro (n,%)	2 (6,26)	1 (3,12)	
Pardo (n,%)	3 (9,37)	2 (6,25)	
GLM/GESF (n,%)	16 (50)	16 (50)	0,92
NM (n,%)	9 (28,12)	10 (31,25)	
Nef IgA (n,%)	7 (21,88)	6 (18,75)	
Tempo de tratamento (meses)	62 (39,75;147)	66 (48;114)	0,64
HAS (n,%)	25 (78,12)	25 (78,12)	1,00
DM (n,%)	6 (18,75)	5 (15,65)	0,74
Dislipidemia (n,%)	21 (65,62)	22 (68,75)	0,79
Tabagismo (n,%)	7 (21,87)	12 (37,5)	0,17
Uso de IECA/BRA (n,%)	29 (90,62)	30 (93,75)	0,64
Uso de estatina (n,%)	20 (62,5)	18 (56,25)	0,61
Uso de AAS (n,%)	7 (21,87)	6 (18,75)	0,54
Uso de vitamina D (n,%)	7 (21,87)	7 (21,87)	1,00
Uso de quelante (n,%)	5 (15,62)	7 (21,87)	0,52
Uso de corticoide (n,%)	2 (6,25)	6 (18,75)	0,13
PAS (mm Hg)	122 (112;140)	132 (118;142)	0,34
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,93 (25,18;30,82)	29,72 (25,4;32,29)	0,64
Creatinina (mg/dL)	1 (0,8;1,4)	0,9 (0,8;1,22)	0,75
TFG estimada (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	74 (47;96,32)	85,85 (54,97;113,25)	0,51
Proteinúria (g/24h)	0,61 (0,23;1,28)	0,48 (0,23;1,57)	0,83
Albumina (g/dL)	4,1 (3,87;4,22)	4,1 (3,87;4,4)	0,38
PCR (mg/dL)	0,5 (0,5;0,8)	0,7 (0,5;1)	0,31
Cálcio (mg/dL)	9,25 ± 0,55	9,44 ± 0,40	0,12
Fosfato (mg/dl)	3,88 ± 0,71	3,83 ± 0,59	0,76
PTH (pg/mL)	20,55 (8,84;35,2)	22,1 (12,6;40,05)	0,91
Fosfatase alcalina (U/L)	70,5 (61,5;85)	73 (58,75;89)	0,78
Vitamina D (ng/mL)	40,49 ± 11,59	42,20 ± 9,63	0,54
Ácido úrico (mg/dL)	5,87 ± 1,64	6,16 ± 1,44	0,47
Glicemia (mg/dL)	83 (79;91,25)	86,5 (80,75;91,25)	0,57
Colesterol total (mg/dL)	181,66 ± 46,35	175,87 ± 35,96	0,58
HDL colesterol (mg/dL)	48,25 ± 11,20	49,06 ± 12,43	0,79
LDL colesterol (mg/dL)	102,95 ± 38,91	100,38 ± 34,85	0,79
Triglicérides (mg/dL)	139,5 (73;182,75)	107,5 (83,25;171,5)	0,83
Homocisteína (umol/L)	12,9 (9,89;17,62)	13,05 (10,18;16,75)	0,81
Hemoglobina (g/dL)	13,32 ± 1,46	13,29 ± 1,40	0,92
Cálcio urinário (mg/24h)	<b>80,25 (56;126)</b>	<b>52 (39,5;77,5)</b>	<b>0,03</b>
Fosfato urinário (mg/24h)	717,5 (556,25;911,5)	602 (460,62;916)	0,34
Sódio urinário (mEq/24h)	225,12 (150,05;302,1)	173,8 (120,5;228,8)	0,09
EMIC E (mm)	0,65 ± 0,11	0,66 ± 0,14	0,75
EMIC D (mm)	0,63 ± 0,13	0,68 ± 0,15	0,23
EMIC média (mm)	0,64 ± 0,11	0,67 ± 0,13	0,41
Disfunção endotelial (N,%)	16 (50)	20 (62,5)	0,31
VFM (%)	9,17 (6,53;14,42)	8,96 (6,23;12,42)	0,80

FGF-23: fator de crescimento de fibroblasto 23; GLM: glomerulonefrite de lesões mínimas; GESF: glomerulosclerose segmentar e focal; NM: nefropatia membranosa; NiGA: nefropatia por imunoglobulina A; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; AAS: ácido acetilsalicílico; PAS: pressão arterial sistólica; IMC: índice de massa corpórea; TFG: taxa de filtração glomerular; PTH: hormônio da paratireoide; HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; EMIC: espessura médio-intimal; vasodilatação fluxo-mediada.

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

Para as variáveis de distribuição não paramétrica, foi utilizada a correlação de Spearman e os valores estão na tabela 10. Para as variáveis com distribuição normal presentes na tabela, foi utilizada a correlação de Pearson, e essas variáveis estão sinalizadas.

**Tabela 10.** Correlações entre variáveis clínicas e os desfechos EMIC e VFM

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

EMIC: espessura médio-intimal de carótidas; VFM: vasodilatação fluxo-mediada; FGF: fator de crescimento de fibroblasto; PAS: pressão arterial sistólica; IMC: índice de massa corpórea; TFG: taxa de filtração glomerular; HAS: hipertensão arterial sistêmica; \* coeficiente de correlação de Pearson, por se tratar de dados de distribuição normal; as demais correlações são de Spearman.

Para análise multivariada dessas correlações, foi utilizado modelo de regressão gama, com resultados mostrados nas tabelas 11 e 12.



**Tabela 11.** Análise multivariada para espessura médio-intimal de carótida média (esquerda e direita)

Parâmetro	B	Intervalo de confiança 95%		p
		Inferior	Superior	
Índice de massa corpórea	-0,005	-0,015	0,005	0,357
Taxa de filtração glomerular	0,001	-0,001	0,002	0,480
Tempo de tratamento	0,001	0,000	0,001	0,112
Pressão arterial sistólica	0,001	-0,001	0,004	0,314
Proteinúria	-0,013	-0,064	0,038	0,616
Glicemia	0,003	-0,001	0,006	0,124
Vitamina D	0,002	-0,003	0,007	0,384
Idade	<b>0,006</b>	<b>0,002</b>	<b>0,010</b>	<b>0,002</b>

**Tabela 12.** Análise multivariada para vasodilatação fluxo-mediada

Parâmetro	B	Intervalo de confiança 95%		P
		Inferior	Superior	
Índice de massa corpórea	-0,009	-0,046	0,027	0,618
Tempo de hipertensão arterial	0,000	-0,002	0,002	0,694
Triglicérides	-0,001	-0,002	0,001	0,352
Ingestão de fósforo	0,000	0,000	0,000	0,224
Taxa de filtração glomerular	<b>0,007</b>	<b>0,001</b>	<b>0,013</b>	<b>0,020</b>
Ácido úrico	<b>-0,107</b>	<b>-0,214</b>	<b>-0,001</b>	<b>0,048</b>

Após realização da análise multivariada, apenas a variável idade manteve correlação significativamente estatística com as medidas de EMIC média. Em relação à VFM, mantiveram relevância estatística apenas a taxa de filtração glomerular e a concentração sérica de ácido úrico.

### 5.3 Análise de agrupamento

Para análise de agrupamento com caracterização dos fenótipos, foram incluídos os 88 pacientes que colheram os exames, exceto o paciente excluído em razão da proteinúria maior que 6 gramas/24 horas, conforme mostrado na figura 2. Entre os 87 incluídos, 23 não realizaram exame de ultrassonografia. No processo de agrupamento, quatro pacientes foram excluídos e 17 não foram classificados em nenhum dos cinco *clusters*. Portanto, foram incluídos 66 pacientes para construção dos cinco grupos, conforme mostram as tabelas 13 e 14.

**Tabela 13.** Distribuição em *clusters* segundo características clínicas e demográficas

	<b>Cluster 1</b> N=34	<b>Cluster 2</b> N=9	<b>Cluster 3</b> N=6	<b>Cluster 4</b> N=10	<b>Cluster 5</b> N=7	<b>P</b>
<b>Idade (anos)</b>	<b>44,35 ± 12,04</b>	<b>63,44 ± 13,31<sup>a</sup></b>	<b>54,17 ± 10,98</b>	<b>46,1 ± 11,67</b>	<b>32,57 ± 7,59</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Sexo masculino n, %</b>	<b>6 (18)<sup>b</sup></b>	<b>3 (33)</b>	<b>2 (33)</b>	<b>9 (90)</b>	<b>5 (71)</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Cor</b>						
Branco (n, %)	29 (85)	8 (89)	5 (83)	9 (90)	5 (71)	0,461
Negro (n, %)	1 (3)	1 (11)	1 (17)	0	0	
Pardo (n, %)	4 (12)	0	0	1 (10)	2 (29)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>28,91 (25,22;30,47)</b>	<b>25,65 (23,83;26,4)</b>	<b>30,16 (29,83;30,74)</b>	<b>30,15 (27,1;31,91)</b>	<b>26,36 (25,25;27,54)</b>	<b>0,174</b>
<b>Doença de base</b>						
GLM/GESF (n, %)	14 (41)	7 (78)	4 (67)	5 (50)	5 (71)	0,338
NM (n, %)	8 (24)	2 (22)	1 (16,5)	4 (40)	2 (29)	
NIgA (n, %)	12 (35)	0	1 (16,5)	1 (10)	0	
<b>Tempo de seguimento (meses)</b>	<b>51 (36;84)</b>	<b>156 (132;168)<sup>a</sup></b>	<b>38,5 (16,25;66)</b>	<b>60 (53,25;91,5)</b>	<b>108 (49;216)</b>	<b>0,001</b>
HAS n, %	21 (62)	8 (89)	6 (100)	9 (90)	6 (86)	0,096
<b>Tempo de HAS (meses)</b>	<b>36 (0;66)<sup>b</sup></b>	<b>132 (12;144)</b>	<b>120 (51;207)</b>	<b>102 (57;129)</b>	<b>52 (35;102)</b>	<b>0,035</b>
<b>Classes de AH</b>	<b>1 (1;2)</b>	<b>2 (1;2)</b>	<b>3,5(3;4)<sup>c</sup></b>	<b>2 (1;2)</b>	<b>1 (1;2)</b>	<b>0,007</b>
<b>DM (n, %)</b>	<b>1 (3)</b>	<b>0</b>	<b>3 (50)<sup>c</sup></b>	<b>3 (30)</b>	<b>0</b>	<b>0,001</b>
Dislipidemia (n, %)	20 (59)	7 (78)	4 (67)	6 (60)	5 (71)	0,847
DAC (n, %)	1 (3)	0	0	0	0	0,916
AVC (n, %)	2 (6)	0	0	1 (10)	0	0,759
IECA/BRA (n, %)	30 (88)	9 (100)	6 (100)	10 (100)	6 (86)	0,501
Etilismo (n, %)	7 (20)	4 (44)	2 (32)	2 (20)	1 (14)	0,559
Tabagismo (n, %)	9 (26)	2 (22)	1 (16)	7 (70)	1 (14)	0,053
Estatina (n, %)	17 (50)	6 (67)	3 (50)	6 (60)	5 (71)	0,783
AAS (n, %)	4 (12)	2 (22)	3 (60)	3 (30)	0	0,054
Vitamina D (n, %)	8 (23)	2 (22)	1 (17)	1 (10)	2 (28)	0,883
Quelante (n, %)	8 (23)	1 (11)	2 (33)	1 (10)	2 (28)	0,705
Uso atual de corticoide (n, %)	5 (15)	1 (11)	2 (33)	1 (10)	1 (14)	0,759
Uso prévio de corticoide (n, %)	7 (20)	1 (11)	1 (16)	2 (20)	1 (14)	0,970
Uso de outro imunossupressor (n, %)	6 (18)	2 (22)	3 (50)	1 (10)	3 (43)	0,233

IMC: índice de massa corpórea; GLM: glomerulonefrite de lesões mínimas; GESF: glomerulosclerose segmentar e focal; NM: nefropatia membranosa; NIgA: nefropatia por imunoglobulina A; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; DAC: doença arterial coronariana; AVC: acidente vascular cerebral; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; AAS: ácido acetilsalicílico.

\* a: *cluster 2* diferente dos demais; b: *cluster 1* diferente dos demais; c: *cluster 3* diferente dos demais.

Tabela 14. Dados laboratoriais e ultrassonográficos

	<b>Cluster 1</b> n=34	<b>Cluster 2</b> n=9	<b>Cluster 3</b> n=6	<b>Cluster 4</b> n=10	<b>Cluster 5</b> n=7	<b>p</b>
PAS (mm Hg)	132 (119;145)	132 (130;152)	133 (122,5;137,5)	126 (120;140,5)	122 (118;143)	0,896
PAD (mm Hg)	82 (72,5;89,75)	82 (80;92)	81 (80;83,5)	81 (72,5;88)	80 (76;81)	0,832
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	<b>0,9 (0,72;1,2)</b>	<b>1,2 (0,9;2,5)</b>	<b>1,9 (1,67;2,2)<sup>c</sup></b>	<b>0,9 (0,8;1)</b>	<b>1,1 (0,8;1,55)</b>	<b>0,011</b>
<b>TFG estimada</b>	<b>75,5 (61;112,5)</b>	<b>44 (26;73,1)</b>	<b>33,6 (27,75;43,05)<sup>c</sup></b>	<b>92,8 (87,1;107,57)</b>	<b>86,7 (60,5;119)</b>	<b>0,001</b>
Proteinúria (g/24h)	0,38 (0,13;1,10)	0,53 (0,16;0,89)	0,61 (0,37;0,88)	0,32 (0,23;0,64)	0,54 (0,13;1,11)	0,866
<b>Fosfato (mg/dL)</b>	<b>3,61 ± 0,48</b>	<b>3,9 ± 0,40</b>	<b>5,12 ± 0,61<sup>c</sup></b>	<b>3,46 ± 0,39</b>	<b>3,71 ± 0,63</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Albumina (g/dL)</b>	<b>4 (3,7;4,2)</b>	<b>4,1 (3,8;4,1)</b>	<b>3,85 (3,65;3,9)<sup>c</sup></b>	<b>4,4 (4,2;4,47)</b>	<b>4,1 (4,05;4,35)</b>	<b>0,007</b>
PCR (mg/dL)	0,5 (0,5;0,7)	0,5 (0,5;0,9)	0,85 (0,5;1,35)	0,6 (0,5;0,9)	0,5 (0,5;0,5)	0,414
PTH (pg/mL)	25,1 (12,62;35,9)	34,5 (16,9;38,1)	45,95 (26,82;51,35)	23,15 (9,07;34,9)	20,7 (18,2;33,4)	0,237
Ácido úrico (mg/dL)	5,50 ± 1,29	5,69 ± 1,31	6,82 ± 1,42	6,33 ± 1,33	6,6 ± 1,40	0,070
<b>CT (mg/dL)</b>	<b>186,91 ± 40,56</b>	<b>197,33 ± 35,87<sup>a</sup></b>	<b>156,33 ± 24,01</b>	<b>165,9 ± 31,98</b>	<b>153,57 ± 22,63</b>	<b>0,035</b>
<b>HDL (mg/dL)</b>	<b>55,76 ± 10,91<sup>b</sup></b>	<b>45,67 ± 10,90</b>	<b>46,33 ± 9,81</b>	<b>42,3 ± 4,76</b>	<b>42,86 ± 11,04</b>	<b>0,001</b>
<b>Trig. (mg/dL)</b>	<b>92,5 (64,75;138,25)</b>	<b>192 (132;223)<sup>a</sup></b>	<b>160 (105,5;190,5)</b>	<b>159 (103,75;187,75)</b>	<b>111 (85;164,5)</b>	<b>0,016</b>
<b>Homocist. (umol/L)</b>	<b>12,75 (9,1;13,92)</b>	<b>15,6 (14,7;17,4)</b>	<b>24,45 (24,1;26,67)<sup>c</sup></b>	<b>12,15 (8,97;15,72)</b>	<b>13,5 (10,16;13,85)</b>	<b>0,006</b>
<b>Hb (g/dL)</b>	<b>13,13 ± 1,25</b>	<b>12,73 ± 2,03</b>	<b>11,5 ± 1,57<sup>c</sup></b>	<b>14,22 ± 1,12</b>	<b>13,71 ± 1,32</b>	<b>0,006</b>
<b>Sódio U (mEa/24h)</b>	<b>183 (134;225)</b>	<b>182,45 (147;220,8)</b>	<b>138,75 (91,35;148,12)</b>	<b>307,5 (213,9;356,5)<sup>d</sup></b>	<b>200 (160,2;240,6)</b>	<b>0,034</b>
Fosfato U (mg/24h)	678,3 (488;939)	615 (399;734)	614,25 (436,4;819,37)	753,1 (614;963,5)	1080 (658;1156)	0,217
<b>Vit D (ng/mL)</b>	<b>42,81 ± 7,83</b>	<b>44,72 ± 9,82</b>	<b>30,27 ± 5,02</b>	<b>46,41 ± 4,96</b>	<b>20,51 ± 4,79<sup>e</sup></b>	<b>&lt;0,01</b>
FGF 23 (pg/mL)	211,08 (66,11;567,81)	73,58 (58,3;297,2)	176,14 (32,64;251,57)	287,2 (123,06;1000)	81,36 (53,75;400)	0,493
Realizou US (n, %)	24 (70)	6 (67)	4 (67)	7 (70)	5 (71)	0,999
Disf. End. (n,%)	10 (42)	4 (67)	2 (50)	7 (100)	3 (60)	0,096
<b>EMICméd (mm)</b>	<b>0,65 ± 0,09</b>	<b>0,80 ± 0,10<sup>a</sup></b>	<b>0,58 ± 0,02</b>	<b>0,65 ± 0,15</b>	<b>0,63 ± 0,11</b>	<b>0,013</b>

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; TFG: taxa de filtração glomerular; PTH: paratormônio; CT: colesterol; trig: triglicérides; homocist: homocisteína; Hb: hemoglobina; sódio U: sódio urinário; fosfato U: fosfato urinário; vit D: vitamina D; FGF-23: fator de crescimento de fibroblasto 23; US: ultrassonografia; EMIC: espessura médio-intimal de carótidas.

\* a: *cluster* 2 diferente dos demais; b: *cluster* 1 diferente dos demais; c: *cluster* 3 diferente dos demais; d: *cluster* 4 diferente dos demais; e: *cluster* 5 diferente dos demais.

Os *clusters* diferem significativamente na idade, sexo, tempo de seguimento, tempo de HAS, número de classes de anti-hipertensivos, DM, TFG, concentração sérica de fosfato, albumina, colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides, homocisteína, 25-OH vitamina D, sódio urinário e EMIC.

O *cluster* 1, com 34 pacientes, concentrou 52% da amostra, constituído por mulheres (82%) e com as maiores concentrações de HDL colesterol. A proporção de pacientes com disfunção endotelial foi a menor dentre os *clusters* (42%).

O *cluster* 2 foi formado pelos pacientes com maior idade ( $63,44 \pm 13,31$ ), longo tempo de tratamento (156 meses (132;168)), maior tempo de HAS (132 meses (12;144)), maiores concentrações séricas de colesterol total ( $197,33 \pm 35,87$ ) e triglicérides (192 (132;223)) e maior EMIC média ( $0,80 \pm 0,10$ ).

O *cluster* 3 foi constituído pelos pacientes com menores TFG (33,6 (27,75;43,05)), maiores concentrações séricas de fosfato ( $5,12 \pm 0,61$ ) e homocisteína (24,45 (24,1;26,67)) e menores de albumina (3,85 (3,65;3,90)) e hemoglobina ( $11,5 \pm 1,57$ ), além da maior percentagem de pacientes com DM (50%).

Os pacientes do *cluster* 4 apresentaram a maior excreção de sódio (307,5 (213,94;356,55)), maior percentagem de tabagistas (70%), maior disfunção endotelial (100%) e maior concentração sérica de FGF-23, apesar da ausência de diferença estatisticamente significativa nestes parâmetros.

No *cluster* 5, a amostra foi de homens (71%), jovens ( $32,57 \pm 7,59$ ), todos não diabéticos e sem dislipidemia, com TFG preservada ( $86,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (60,5;119)), assim como o FGF 23 (81,36 (53,75;400)), mas com as menores concentrações séricas de Vitamina D ( $20,51 \pm 4,79$ ), ácido úrico elevado ( $6,6 \pm 1,40$ ) e maior valor de fosfato urinário (1.080 (658;1.156)). Os valores de EMIC ( $0,63 \pm 0,11$ ) foram semelhantes aos tabagistas e idosos e 60% exibiam disfunção endotelial.

*Discussão*

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que pacientes com glomerulopatias primárias apresentaram maior risco cardiovascular em relação à população geral, marcado por uma maior EMIC. Entretanto, esse risco aumentado não ficou claramente explicitado na amostra, seja atribuído aos marcadores investigados, ainda inalterados pela instalação sutil do distúrbio mineral ósseo, não dando o respaldo esperado na hipótese deste trabalho.

### **Presença de aterosclerose silenciosa nos pacientes com glomerulopatias primárias**

Os pacientes com glomerulopatias primárias apresentaram maior EMIC média em relação ao grupo controle, indicando um maior risco cardiovascular nessa população (44). Ainda é incerto na Literatura se esse risco aumentado é atribuível a própria doença glomerular ou a presença concomitante de outros fatores de risco cardiovascular e da própria DRC.

Para avaliar essa questão, Hutton *et al* (61) conduziram um estudo observacional a partir de uma coorte canadense de 2.544 pacientes com DRC (TFG entre 15 e 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) acompanhados por três anos. Os pacientes foram divididos em dois grupos: com glomerulopatias (excluídos aqueles em tratamento imunossupressor no período) e aqueles com DRC secundária a outras etiologias. Houve pareamento quanto a idade, sexo, raça, presença de DM, evento cardiovascular prévio, TFG, PAS, uso de estatina e perfil lipídico, resultando 272 em cada grupo. O desfecho primário foi a ocorrência de evento cardiovascular, definido como IAM fatal e não fatal, revascularização miocárdica, AVE isquêmico ou surgimento de insuficiência cardíaca congestiva. O risco cardiovascular foi semelhante entre os dois grupos, sugerindo influência maior dos fatores de risco prévios e da baixa TFG do que da etiologia da DRC.

No presente estudo, o número de pacientes com DM foi equivalente em ambos os grupos, que também não diferiram quanto ao sexo, raça, tabagismo e perfil lipídico. No grupo glomerulopatias houve maior prevalência de hipertensos e de portadores de DRC. Após a

análise multivariada, apenas a idade e os valores de PAS mantiveram relevância estatística em relação a EMIC. Quando o parâmetro analisado foi a VFM, no grupo de pacientes com glomerulopatias observou-se correlação inversa com TFG e concentração sérica de ácido úrico.

Neste estudo transversal conseguimos mostrar relevância da TFG e dos fatores de risco tradicionais, corroborando os achados descritos por Hutton *et al* (61).

### **Parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes com glomerulopatias primárias**

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

### **Importância do controle pressórico**

Na análise multivariada, quando os valores de PAS foram substituídos pela variável categórica HAS, a correlação com EMIC aumentada perdeu relevância estatística, mostrando a importância do controle pressórico.

Para avaliar quais seriam os valores de pressão arterial associados a menores riscos cardiovasculares e menor mortalidade foi realizado um ensaio clínico multicêntrico (Estados Unidos e Porto Rico), controlado e randomizado, denominado SPRINT (62). Foram incluídos pacientes com mais de 50 anos de idade e com PAS entre 130 e 180 mm Hg. Os pacientes também apresentavam risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos, definidos como: presença de doença cardiovascular clínica ou subclínica, exceto AVE; DRC, exceto doença renal policística com TFG entre 20 e 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; risco cardiovascular, pelo escore de Framingham, maior que 15% em 10 anos. Os pacientes com DM e com AVE prévio foram excluídos do estudo.

Os pacientes incluídos foram divididos então no grupo tratamento padrão (alvo de PAS < 140 mm Hg) e no grupo tratamento intensivo (alvo de PAS < 120 mm Hg). Os desfechos



primários foram ocorrência de IAM, síndrome coronariana aguda, AVE, ICC aguda descompensada e mortalidade de causa cardiovascular. O desfecho secundário foi óbito por qualquer outra causa. Foram incluídos também desfechos renais de acordo com a função renal de base. Para os pacientes com DRC (TFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), foi considerado uma queda de 50% ou mais na TFG ou evolução para diálise ou transplante renal. Para aqueles sem DRC no início do estudo, o desfecho renal foi definido como queda de 30% ou mais da TFG. O desenvolvimento de albuminúria também foi incluído como desfecho renal.

Foram incluídos 4.683 pacientes no grupo tratamento padrão e 4.678 no grupo de controle intensivo. O estudo foi finalizado antes do planejamento, com tempo médio de seguimento de 3,26 anos. Relatou-se redução do risco de desfecho primário de 0,75 (IC 95% 0,64 – 0,89) e redução da mortalidade geral 0,73 (IC 95% 0,60 – 0,90). Entre os participantes com DRC no início do seguimento não houve diferença no desfecho renal, porém o número de eventos foi pequeno. Entre aqueles sem DRC, o desfecho renal foi maior no grupo controle intensivo (3,49; IC 95% 2,44 – 5,10) além da ocorrência maior de eventos adversos (hipotensão e lesão renal aguda). Entretanto, análise pós-*hoc* desse estudo (63) mostrou que esse declínio da TFG não atenuou o efeito benéfico do controle intensivo na redução de eventos cardiovasculares e na mortalidade geral, reforçando assim a importância do controle rigoroso da pressão arterial sistêmica.

### **Papel do ácido úrico sérico**

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

O aumento da concentração sérica de ácido úrico no interior das células está associado a uma redução dos metabólitos do óxido nítrico, podendo explicar a disfunção endotelial observada nesses pacientes (64). Vale ressaltar que existe ainda uma relação entre ácido úrico elevado e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (65).

Para avaliar se a concentração sérica elevada de ácido úrico seria um fator de risco

independente para DRC ou uma consequência da progressão da doença, Zhu *et al* (66) realizaram uma revisão sistemática com metanálise, que incluiu 15 estudos longitudinais, com dados de 99.205 participantes e 3.492 casos incidentes de DRC. Vale ressaltar que pacientes com TFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> foram excluídos da análise. Observou-se associação positiva entre valores de ácido úrico sérico e desenvolvimento de DRC em indivíduos com menos de 60 anos de idade, independentemente dos demais fatores de risco metabólicos estabelecidos.

Em razão de a maioria dos estudos incluírem apenas pacientes com TFG > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, Hanai *et al* (67) recentemente realizaram um estudo retrospectivo, com 7.033 pacientes com DM tipo 2 para testar a hipótese de que os efeitos do ácido úrico sérico no declínio da função renal dependem da TFG inicial. Os pacientes foram divididos em um grupo com DRC (TFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) e outro grupo sem DRC (TFG > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Os desfechos foram redução maior que 30% da TFG ou início de terapia de substituição renal. A conclusão do estudo foi que valores elevados de ácido úrico sérico só apresentaram valor prognóstico em relação à progressão da DRC em pacientes sem DRC no início do acompanhamento.

Os estudos mostram, portanto, que a concentração sérica de ácido úrico é fator de risco para progressão da DRC em pacientes com função renal normal. O benefício do tratamento com alopurinol, para reduzir essa concentração, também é documentado apenas em pacientes com função renal normal (68). Neste ensaio clínico, Liu *et al* avaliaram 176 pacientes com DM tipo 2 e um grupo recebeu tratamento com alopurinol. A TFG média em ambos os grupos era de 90,1 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. O grupo tratado com alopurinol mostrou menores valores de ácido úrico sérico, menor taxa de excreção de albumina e maior TFG.

Em relação a pacientes com glomerulopatias primárias, existe um estudo com 353 portadores de nefropatia por IgA (69), com tempo de seguimento médio de cinco anos; na fase do estudo piloto foram recrutados 40 pacientes com NlgA e hiperuricemia e avaliou-se o efeito da redução do ácido úrico com alopurinol na preservação da função renal e no uso de anti-hipertensivos. O grupo alopurinol foi formado por 21 pacientes e o controle pelos outros 19. Nenhum dos pacientes usava IECA/BRA. As análises do estudo retrospectivo mostraram

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

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

Estudo recente, realizado por Faridi e colaboradores (70) mostrou associação entre valores elevados de ácido úrico sérico e hipovitaminose D, que também deve ser tratada nos pacientes com glomerulopatias primárias.

### **Distúrbio mineral e ósseo precoce e risco cardiovascular**

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

O aumento da concentração sérica de FGF-23 e redução da *klotho* solúvel, marcadores precoces de DMO, são detectáveis com TFG em torno de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (71). Takenaka *et al* (72) utilizaram um modelo animal de nefropatia induzida por adriamicina e observam que os tratados com *klotho* recombinante apresentaram menor proteinúria e menores concentrações de angiotensina II.

Em pacientes com DRC, valores elevados de FGF-23 foram associados a pior redução da proteinúria com uso de IECA/BRA (73). De Jong *et al* (74) utilizaram um modelo animal com obstrução unilateral em ratos e reportaram que naqueles tratados com losartan houve redução da inflamação e da fibrose. Quando se administrou FGF-23 recombinante associado ao losartan, observou-se reversão de alguns dos efeitos antiinflamatórios do BRA.

Além da piora da função renal, valores elevados de FGF-23 parecem ser secundários ao processo inflamatório. Estudo em pacientes com LES (75) mostrou que o aumento dos valores de FGF-23 não pode ser explicado totalmente pela pior função renal, mas que a inflamação desempenhou papel importante, pois houve uma correlação positiva entre FGF-23 e MCP1 (proteína quimiotática de macrófagos 1) urinário, um marcador inflamatório.

Existe importante mecanismo fisiopatológico descrito na Literatura envolvendo DMO, inflamação e ativação do SRAA, com associação direta entre valores aumentados de FGF-23 e aumento do risco cardiovascular, assim busca-se evidências com diversidade de desfechos, para completar a complexidade destes eixos. Marthi *et al* (76) realizaram revisão sistemática, com metanálise, que reuniu 34 estudos com informações referentes a 69 mil pacientes. A população estudada incluía pessoas sem DRC, pacientes em pré-diálise e em diálise. A análise dos estudos mostrou que maiores concentrações de FGF-23 estavam associadas a modesto aumento do risco de IAM, ICC, AVE e mortalidade cardiovascular. Entretanto, também estavam associados a maior risco de mortalidade não cardiovascular, sugerindo assim que a associação com risco cardiovascular aumentado pode não significar causa e efeito.

Explicação possível para a heterogeneidade de valores de FGF-23 dosados (77), são a diversidade de *kits* laboratoriais. Além disso, alguns estudos, como o presente, dosam a molécula intacta e outros apenas a porção ativa. Outra questão importante seria o desfecho utilizado. Há uma evidência de associação entre valores elevados de FGF-23 e hipertrofia ventricular esquerda (78), porém pouca evidência da associação com EMIC e VFM.

### **Avaliação de fenótipos para o risco cardiovascular**

Os pacientes avaliados no presente estudo mostraram características heterogêneas quanto a vários aspectos de sua doença, reforçando a necessidade de se buscar uma ferramenta capaz de definir quais variáveis poderiam ajudar no entendimento do maior risco cardiovascular. Para isso utilizou-se a análise de *cluster* criando grupos homogêneos de pacientes a partir de variáveis heterogêneas e a partir de modelos matemáticos identificar

fenótipos de pacientes com glomerulopatias primárias (52).

O *cluster* 1, com representatividade de 50% da amostra, mostra o espectro de um grupo “protegido”, diante de dois aspectos, ser constituído por mulheres (82%) e com as maiores concentrações de HDL colesterol.

Pacientes do *cluster* 2 apresentaram os maiores valores de EMIC média, marcando um maior risco cardiovascular. Esse fenótipo foi formado por pacientes idosos, com maior tempo de tratamento da doença de base e de HAS, além de dislipidemia. Como a idade é fator de risco não modificável, mais uma vez se destaca a importância do controle da pressão arterial, conhecido fator de risco tradicional.

O *cluster* 3 foi constituído pelos pacientes com menores TFG e suas consequências, como a hiperfosfatemia, hiperhomocisteínemia e anemia, além da maior porcentagem de pacientes com DM (50%). Certamente o estado de alerta para progressão da DRC deste grupo deve ser acionado

A amostra do *cluster* 4 apontou a maior excreção de sódio, maior porcentagem de tabagistas (70%), maior disfunção endotelial (100%) e a maior concentração sérica de FGF-23, que podem despertar alertas para fatores de risco modificáveis alimentares e de hábitos que influenciam na inflamação. Descobertas recentes mostraram que o sódio se acumula nos tecidos sem retenção de volume proporcional e ativa células imunes. Isso acarreta não apenas o desenvolvimento de HAS, mas também de doenças autoimunes (79).

Por fim, o *cluster* 5 tem comportamento intrigante por agrupar homens, jovens, que, apesar da ausência de diabéticos e dislipidemia, mostrou a hiperuricemia no contexto da hipovitaminose D além de altos valores de fosfato urinário, possivelmente implicada na disfunção endotelial e maior EMIC para essa idade.

A análise de *clusters* já foi utilizada para avaliar pacientes com doenças da tireoide, DM, doença cardiovascular, LES e doenças renais (52). Mais recentemente foi utilizada também para analisar pacientes com DPOC (80), asma (81) e doença de Parkinson (82).

Em relação às glomerulopatias, Iatropoulos *et al* (83) realizaram estudo retrospectivo com dados de 173 pacientes com diagnóstico de glomerulopatia do C3/glomerulonefrite

membranoproliferativa mediada por imunocomplexos para identificar grupos homogêneos quanto à histologia, dosagem de complemento sérico, dados genéticos e apresentação clínica. O resultado foi a formação de quatro *clusters* com mecanismos fisiopatológicos e manifestações clínicas diferentes e conseqüente diferença na sobrevida renal. Isso pode ser útil para prever que grupo de pacientes apresenta melhor resposta à terapia anti-complemento e qual grupo apresenta maior risco de evolução para DRC estágio 5.

### **Considerações finais e limitações da pesquisa**

O presente estudo foi transversal, realizado em único Centro e contou com grupo controle histórico. O número de pacientes necessário não foi atingido, portanto não há como excluir a ocorrência de erro tipo II. Isto reforça a importância da realização de estudos multicêntricos no futuro, para recrutamento de maior número de pacientes.

Conforme discutido anteriormente, pode ter havido influência do tipo de dosagem de FGF-23 realizado e dos desfechos clínicos escolhidos.

Importante mencionar a falta de dados quanto ao tempo que cada paciente esteve exposto a proteinúria, informação importante que deverá constar nos próximos estudos referentes a esse assunto.

Outra limitação do presente estudo foi a heterogeneidade da amostra, pois foram incluídos pacientes com estádios diferentes de DRC e com diferentes glomerulopatias primárias, que apresentam mecanismos fisiopatológicos diferentes.

Entretanto, trata-se de estudo pioneiro sobre alguns aspectos. Até o nosso conhecimento, não há na Literatura nenhum que tenha avaliado distúrbio mineral e ósseo em pacientes com glomerulopatias primárias. Também não encontramos relato de nenhum estudo que tenha utilizado análise de *cluster* para definição de fenótipos de risco cardiovascular aumentado nesses pacientes, o que reforça o ineditismo do presente trabalho.

**Conclusões**

Os pacientes com glomerulopatias primárias formam um grupo com características heterogêneas exposto a vários fatores de risco cardiovascular.

O distúrbio mineral e ósseo não foi associado a maior risco cardiovascular nessa amostra.

Observamos associação entre risco cardiovascular aumentado e valores elevados de PAS e de ácido úrico sérico. Entretanto, são necessários estudos clínicos, randomizados e de intervenção para avaliar o benefício do controle rigoroso da pressão arterial sistêmica e do controle dos valores séricos de ácido úrico nos pacientes com glomerulopatias primárias.

*Referências*



## REFERÊNCIAS

1. Silva V dos S, Hagemann R, Viero RM. Glomerulonefrites primárias. In: Riella MC, editor. Princípios de nefrologia e distúrbios hidreletrolíticos. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018.p.361-84.
2. Woronik V, Teixeira VPC. Classificação das síndromes glomerulares. In:Barros RT, Alves MAVFR, Dantas M, Kirsztajn GM, Sens YAS, editors. Glomerulopatias: patogenia, clínica e tratamento. 3 ed. São Paulo: Sarvier; 2012.p.83-90.
3. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Registro Paulista de Glomerulopatias; Available from: <http://www.unimagemsistemas.com.br/rpg/sbn>. Acessado em julho de 2015.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter. Suppl.* 2013; 3: 1–150.
5. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo de Diálise da Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2018 [updated 2019; cited]; Available from: <http://www.sbn.org.br/pdf/censo2017.pdf>. Acessado em maio de 2019.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney International* 2009; 76 (Suppl 113): S1–S130.
7. Dellegrottaglie S, Sanz J, Rajagopalan S. Vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2006;24(1):58-62.
8. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res.* 2000;87(7):E10-7.
9. Foley RN. Phosphate levels and cardiovascular disease in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4:1136-9.
10. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):520-8.
11. Rashid G, Plotkin E, Klein O, Green J, Bernheim J, Benchetrit S. Parathyroid hormone decreases endothelial osteoprotegerin secretion: role of protein kinase A and C. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;296(1):60-6.

12. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(8):2208-18.
13. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO<sub>4</sub>, Ca x PO<sub>4</sub> product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(10):2131-38.
14. Avram MM, Mittman N, Myint MM, Fein P. Importance of low serum intact parathyroid hormone as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: 14 years of prospective observation. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(6):1351-7.
15. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation.* 2009;119(21):2765-71.
16. Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R. "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289(6):1170-82.
17. Burgess WH, Maciaq T. The heparan-binding (fibroblast) growth factor family of proteins. *Annu Rev Biochem.* 1989;58:575-606.
18. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;277(2):494-8.
19. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(6):1637-47.
20. Matsumura Y, Aizawa H, Shiraki-Iida T, Nagai R, Kuro-o M, Nabeshima Y. Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted klotho protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;242(3):626-30.
21. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature.* 1997;390(6655):45-51.
22. Torres PU, Prié D, Molina-Blétry V, Beck L, Silve C, Friedlander G. Klotho: an antiaging protein involved in mineral and vitamin D metabolism. *Kidney Int.* 2007;71(8):730-7.
23. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Jüppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int.* 2003;64:2272-9.

24. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G et al. Fibroblast growth factor 23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2205-15.
25. Cozzolino M, Mazzaferro S. The fibroblast growth factor 23: a new player in the field of cardiovascular, bone and renal disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010;8:404-11.
26. Xie J, Yoon J, An SW, Kuro-o M, Huang CL. Soluble Klotho protects against uremic cardiomyopathy independently of fibroblast growth factor 23 and phosphate. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:1150-60.
27. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43.
28. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, Hartz SC. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham Study. *Am Heart J*. 2000;139:272–81.
29. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004;(15)Suppl 1:77-80.
30. Mackinnon B, Deighan CJ, Ferrell WR, Sattar N, Fox JG. Endothelial function in patients with proteinuric primary glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract*. 2008;109(1):c40-7.
31. Nickolas TL, Radhakrishnan J, Appel GB. Hyperlipidemia and thrombotic in patients with membranous nephropathy. *Semin Nephrol*. 2003;23:406–11.
32. Ordonez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1993;44:638–42.
33. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(5):1004-10.
34. Bello AK, Hemmelgam B, Lloyd A, James MT, Manns BJ, Klarenbach S, Tonelli M. Associations among estimated glomerular filtration rate, proteinuria, and adverse cardiovascular outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(6):1418-26.
35. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:1285–95.
36. Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, Cohen Tervaert JW, Curran S, Goodyear CS et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2013;12(10):1004-15.
37. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1976;60:221-5.

38. Manzi S, Meilahn EM, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L et al. Age-specific incident rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(5):408-15.
39. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol.* 1995;22(7):1259-64.
40. Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med.* 1975;58(2):243-64.
41. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349(25):2399-406.  
Erratum in: *N Engl J Med.* 2006;355(16):1746.
42. Lang F, Leibrock C, Pandyra AA, Stournaras C, Wagner CA, Föller M. Phosphate homeostasis, inflammation and the regulation of FGF-23. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(6):1742-48.
43. Cozzolino M, Gentile G, Mazzaferro S, Brancaccio D, Ruggenenti P, Remuzzi G. Blood pressure, proteinuria and phosphate as risk factors for progressive kidney disease: a hypothesis. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(5):984-92.
44. Nambi V, Chambless L, He M, Folsom AR, Mosley T, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Common carotid artery intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Eur Heart J.* 2012;33(2):183-90.
45. Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Shlipak M, Katz R, Rosas SE et al. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(2):439-47.
46. Desbien AM, Chonchol M, Gnahn H, Sander D. Kidney function and progression of carotid intima-media thickness in a community study. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(4):584-93.
47. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, Cremonesi A et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and Lower extremity arteries. *Eur Heart Journal.* 2011;32(22):2851-906.
48. Abajo M, Betriu A, Arroyo D, Gracia M, del Pino MD, Martinez I et al. Mineral metabolism factors predict accelerated progression of common carotid intima-media thickness in chronic kidney disease: the NEFROMA study. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:1882-91.

49. Kniazewska MH, Obuchowicz AK, Wielkoszynski T, Zmudzinska-Kitczak J, Urban K, Marek M, Witanowska J, Sieron-Stoltny K. Atherosclerosis risk factors in young patients formerly treated for idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:549-54.
50. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340(8828):1111-5.
51. Dogra GK, Hermann S, Irish AB, Thomas MA, Watts GF. Insulin resistance, dyslipidaemia, inflammation and endothelial function in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(12):2220-5.
52. Vogt W, Nagel D. Custers analysis in diagnosis. *Clin Chem.* 1992;38:182-98.
53. Salmazo PS, Bazan SGZ, Shiraishi FG, Bazan R, Okoshi K, Hueb JC. Frequency of subclinical atherosclerosis in Brazilian HIV-infected patients. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(5):402-10.
54. Amatuzzi MLL, Barreto MCC, Litvoc J, Leme LEG. Linguagem metodológica: Parte 1. *Acta Ortop Bras.* 2006;14(1):53-6.
55. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-12. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2011;155(6):408.
56. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):93-111.
57. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium. 13th and 15th European Stroke Conferences. Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(1):75-80.
58. Correti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA et al. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257-65. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(6):1082.
59. Fisher LD, Belle GV. *Biostatistics: a methodology for health science.* New York: John Wiley; 1993.

60. ABG Consultoria Estatística. 2017 [updated 2017; cited]; Available from: <http://www.abgconsultoria.com.br/blog/modelos-lineares-generalizados/>. Acessado em julho de 2018.
61. Hutton HL, Levin A, Gill J, Djurdjev O, Tang M, Barbour SJ. Cardiovascular risk is similar in patients with glomerulonephritis compared to other types of chronic kidney disease: a matched cohort study. *BMC Nephrology*. 2017;18(95):1-10.
62. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-16.
63. Beddhu S, Shen J, Cheung AK, Kimmel PL, Chertow GM, Wei G et al. Implications of early decline in eGFR due to intensive BP control for cardiovascular outcomes in SPRINT. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(8):1523-33.
64. Kanbay M, Huddam B, Azak A, Solak Y, Kadioglu GK, Kirbas I et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(8):1887-94.
65. Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang DH, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart*. 2013;99(11):759-66.
66. Zhu P, Liu Y, Han L, Xu G, Ran JM. Serum uric acid is associated with incident chronic kidney disease in middle-aged populations: a meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS One*. 2014;9(6):e100801.
67. Hanai K, Tauchi E, Nishiwaki Y, Mori T, Yokoyama Y, Uchigata Y et al. Effects of uric acid on kidney function decline differ depending on baseline kidney function in type 2 diabetic patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;34(8):1328-35.
68. Liu P, Chen Y, Wang B, Zhang F, Wang D, Wang Y. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol*. 2015;83(4):475-82.
69. Shi Y, Chen W, Jalal D, Li Z, Chen W, Mao H et al. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35(3):153-60.
70. Faridi KF, Lupton JR, Martins SS, Banach M, Quispe R et al. Vitamin D deficiency and non-lipid biomarkers of cardiovascular risk. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):732-7.
71. Borst MH. Interaction between inflammation, mineral metabolism and the renin-angiotensin system: implications of cardiorenal outcomes in chronic kidney disease. 2019;34(4):547-51.
72. Takenaka T, Inoue T, Miyazaki T, Kobori H, Nishiyama A, Ishii N et al. Klotho suppresses the renin-angiotensin system in Adriamycin nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(5):791-800.

73. Humalda JK, Heerspink HJL, Kwakernaak AJ, Slagman MC, Waanders F, Vervloet MG et al. Fibroblast growth factor 23 and the antiproteinuric response to dietary sodium restriction during renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:259-66.
74. de Jong MA, Mirkovic K, Mencke R, Hoenderop JG, Bindels RJ, Vervloet MG et al. Fibroblast growth factor 23 modifies the pharmacological effects of angiotensin receptor blockade in experimental renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:73-80.
75. Resende AL, Elias RM, Wolf M, Reis LM, Gracioli FB, Santos GD et al. Serum levels of fibroblast growth factor 23 are elevated in patients with active lupus nephritis. *Cytokine.* 2017;91:124-27.
76. Marthi A, Donovan K, Haynes R, Wheeler DC, Baigent C, Rooney CM et al. Fibroblast growth factor-23 and risks of cardiovascular and noncardiovascular diseases: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:2015-27.
77. Wagner CA, Rubio-Aliaga I, Egli-Spichtig D. Fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease: what is its role in cardiovascular disease? *Nephrol Dial Transplant.* 2019;1-5.
78. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4393-408.
79. Kirabo A. A new paradigm of sodium regulation in inflammation and hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017;313(6):706-10.
80. Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, Tillie-Leblond I, Chanez P, Escamilla R et al. Initiatives BPCO Scientific Committee: clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J.* 2010;36:531-39.
81. Howrylak JA, Fuhlbrigge AL, Strunk RC, Zeiger RS, Weiss ST, Raby BA. Childhood asthma management program research group: classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1289-300.
82. van Rooden SM, Heiser WJ, Kok JN, Verbaan D, van Hilten JJ, Marinus J. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review. *Mov Disord.* 2010;25:969-78.
83. Iatropoulos P, Daina E, Curreri M, Piras R, Valoti E, Mele C. Cluster analysis identifies distinct pathogenetic patterns in C3 glomerulopathies/immune complex-mediated membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:283-94.

*Anexos*



## Anexo A

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O (a) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de um estudo intitulado “**Avaliação dos fatores de risco de aterosclerose e disfunção endotelial em pacientes com glomerulopatias primárias**”, que pretende avaliar a influência do FGF-23 (que ajuda a regular o metabolismo do cálcio e do fósforo), na evolução do processo de aterosclerose, que consiste num acúmulo de gordura nos vasos sanguíneos. Para isso, o (a) senhor (a) realizará uma coleta de exame de sangue, que já faz parte da rotina do seu tratamento, e será submetido (a) a um ultrassom de carótidas (vasos sanguíneos do pescoço) e de artéria do braço . Após um ano, o (a) senhor (a) repetirá os exames de sangue e o ultrassom.

Os valores obtidos nos exames serão registrados no prontuário hospitalar e mantidos em sigilo profissional.

A participação nesta pesquisa não deverá lhe causar qualquer desconforto. Se durante o acompanhamento observarmos problemas e dificuldades, procuraremos dar a devida conduta.

Informamos que o (a) senhor (a) terá acesso, a qualquer momento, às informações sobre os procedimentos relacionados à pesquisa. Este termo constará de duas cópias, uma para o pesquisador e outra para o paciente. Qualquer dúvida adicional, o (a) senhor (a) poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do telefone: (14) 3880-1026.

Ciente sobre todas as informações desta pesquisa, assino abaixo, aceitando dela participar, porém assinalando meu direito quanto a liberdade de sair deste protocolo em qualquer momento da execução do projeto sem qualquer penalização por isso.

Botucatu, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

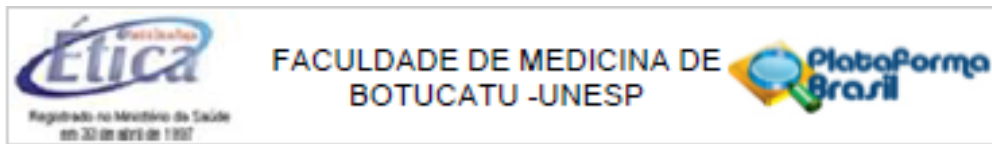
\_\_\_\_\_  
Assinatura do Voluntário

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador

**Pesquisador responsável:** Rodrigo Hagemann  
Al Dr Octávio Pinheiro Brisolla, 7-57, apto 1.  
CEP: 17012-059. Bauru – SP  
Telefone: (14) 98180-4021  
e-mail: [rodrighagemann@hotmail.com](mailto:rodrighagemann@hotmail.com)

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Adjta Dr<sup>a</sup>. Jacqueline Teixeira Caramori  
Av. Professor Montenegro, s/n, distrito de Rubião Júnior  
CEP: 18618-970. Botucatu – SP  
Telefone: (14) 3880-1001  
e-mail: [jteixeir@fmb.unesp.br](mailto:jteixeir@fmb.unesp.br)

## Anexo B



FACULDADE DE MEDICINA DE  
BOTUCATU -UNESP

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação dos fatores de risco de aterosclerose e disfunção endotelial em pacientes com glomerulopatias primárias

**Pesquisador:** Rodrigo Hagemann

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 51053415.0.0000.5411

**Instituição Proponente:** Departamento de Clínica Médica

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

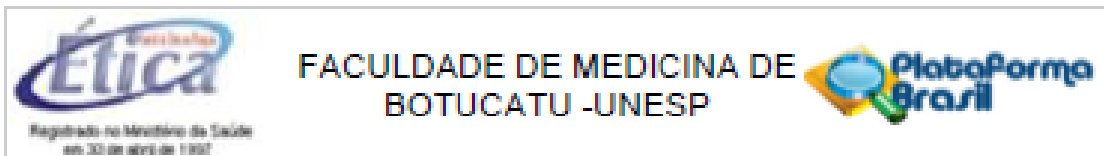
**Número do Parecer:** 1.356.767

**Apresentação do Projeto:**

Em pacientes com Glomerulopatias, além dos fatores de risco tradicionais como hipertensão, diabetes, tabagismo e dislipidemia, fatores de risco não tradicionais também contribuem para o processo de aterosclerose, destacando a inflamação crônica, a proteinúria, a própria doença renal crônica (DRC) e o desenvolvimento do distúrbio mineral e ósseo (DMO). Nesse estudo os autores hipotetizam que pacientes com glomerulopatias primárias apresentam processo acelerado de aterosclerose, que não é explicado totalmente pelos fatores tradicionais de risco, mas provavelmente influenciado pela instalação precoce de distúrbio mineral ósseo, marcado por aumento dos níveis de FGF-23. Até o presente momento não existem estudos relacionando distúrbio mineral ósseo precoce com desenvolvimento de aterosclerose e disfunção endotelial em pacientes com glomerulopatias primárias.

Dessa forma, o objetivo deste estudo é avaliar a influência do FGF-23 na evolução do processo de aterogênese e disfunção endotelial nesse grupo de pacientes. Trata-se de estudo clínico, observacional, prospectivo não controlado, com coleta dados clínicos, laboratoriais e radiológicos. Os pacientes serão submetidos à avaliação inicial, com coleta de exames laboratoriais, e serão submetidos à ultrassonografia de carótidas e de artéria braquial. Após um ano de seguimento, serão submetidos à nova coleta de exames laboratoriais e exames de imagem.

Endereço: Chácara Butignoli, s/n  
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-070  
 UF: SP Município: BOTUCATU  
 Telefone: (14)3880-1808 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.386.767

Serão incluídos pacientes portadores de glomerulopatia primária, documentada por biópsia renal, acompanhados no Ambulatório de Glomerulopatias da Faculdade de Medicina de Botucatu. Serão excluídos Pacientes com menos de 18 anos de idade, gestantes e aqueles com glomerulopatias secundárias. Também serão excluídos os pacientes que, no momento da Inclusão, apresentarem proteinúria maior que 6g/24 horas, uso de prednisona em doses maiores que 0,2 mg/kg/dia nos últimos três meses e os que estiverem em acompanhamento por menos de três meses. O cálculo amostral resultou em 96 participantes. Além das variáveis clínicas, os pacientes serão submetidos à coleta dos seguintes exames laboratoriais: creatinina sérica, 25(OH)2D3, FGF-23, albumina sérica, cálcio, fosfato, PTH, fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase, proteína C reativa (PCR), ácido úrico, colesterol total e frações, triglicérides, homocisteína e glicose. No exame de urina 24 horas será analisado a proteinúria e a quantidade excretada de cálcio e de fosfato. As medidas de desfecho serão o espessamento médio-intimal das carótidas e classificação de placa de aterosclerose de I a IV segundo Gray-Weale por ultrassonografia de carótidas e cálculo dos valores da dilatação fluxo medida por ultrassonografia de artéria braquial para avaliação de disfunção endotelial.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avallar a Influência do FGF-23 em pacientes portadores de glomerulopatias primárias na evolução do processo de aterogênese e de disfunção endotelial.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos são mínimos. Os benefícios incluirão um melhor entendimento do papel do FGF-23 no processo de aterosclerose, que poderá, no futuro, gerar inovações terapêuticas.

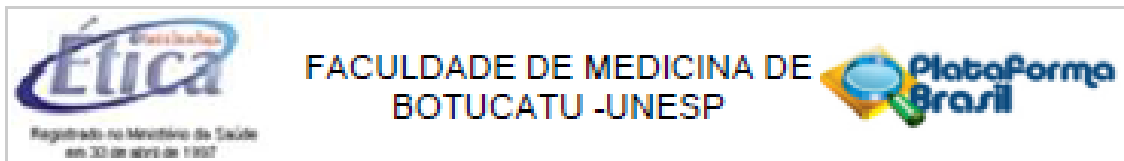
**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto atende aos requisitos das resoluções de pesquisa em seres humanos, está claro e muito bem redigido, e trata de tema pertinente. O TCLE é adequado, esclarecendo sobre todos os procedimentos a que os participantes serão submetidos em linguagem clara. O cronograma é adequado, com início previsto em março de 2016 e conclusão em 24 meses. O orçamento foi estimado em R\$ 30.000,00, e não há informação quanto ao financiamento.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Existe anuência institucional e folha de rosto.

Endereço: Chácara Butignoli, s/n  
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-070  
 UF: SP Município: BOTUCATU  
 Telefone: (14)3880-1608 E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.395.767

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Parecer favorável à aprovação, sem necessidade de envio à CONEP.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto de pesquisa **APROVADO**, deliberado em reunião do CEP de 07/12/2015, sem necessidade de envio à CONEP.

Lembramos que ao final da execução do projeto, é necessário enviar o "Relatório Final de Atividades".

Essa documentação deve ser enviada via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO"

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_619592.pdf	17/11/2015 15:13:13		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_Institucional.pdf	17/11/2015 15:12:12	Rodrigo Hagemann	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	17/11/2015 15:09:34	Rodrigo Hagemann	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto de Pesquisa_ versao1.docx	06/11/2015 16:04:02	Rodrigo Hagemann	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ versao1.docx	06/11/2015 16:01:33	Rodrigo Hagemann	Aceito

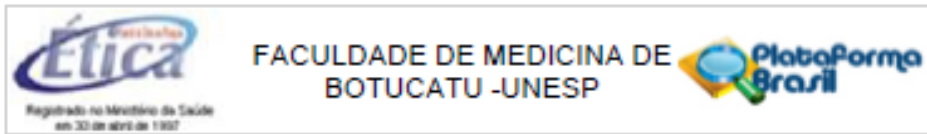
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Chácara Bulgnoli, s/n  
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-070  
UF: SP Município: BOTUCATU  
Telefone: (14)3880-1608 E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.356.767

BOTUCATU, 08 de Dezembro de 2015

---

Assinado por:  
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA  
(Coordenador)