

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta tese  
será disponibilizado somente a partir  
de 25/11/2021.



**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
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
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
<b>2 HIPÓTESE.....</b>	<b>26</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>28</b>
3.1 Objetivo geral.....	29
3.2 Objetivos específicos.....	29
<b>4 MÉTODO.....</b>	<b>30</b>
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
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>38</b>
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: diabete 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.

**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.