

Júlia Sosa Antunes Cândido

**ASSOCIAÇÃO ENTRE RIGIDEZ ARTERIAL E FUNÇÃO RENAL EM
ADULTOS DO ELSA-BRASIL**

Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2018

Júlia Sosa Antunes Cândido

ASSOCIAÇÃO ENTRE RIGIDEZ ARTERIAL E FUNÇÃO RENAL EM ADULTOS DO ELSA-BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública (área de concentração em Epidemiologia).

Orientadora: Sandhi Maria Barreto

Coorientadoras: Lidiane do Valle Camelo e Luisa Caldeira Brant

Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Jaime Artur Ramirez

Vice-Reitora

Prof. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Ado Jório de Vasconcelos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-diretor

Prof. Humberto José Alves

Chefe do Departamento de Medicina Preventiva e Social

Prof. Antônio Thomáz G. da Matta Machado

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

Coordenadora

Prof^a. Eli Iola Gurgel Andrade

Sub-Coordenadora

Prof^a. Luana Giatti Gonçalves

Colegiado

Prof^a. Eli Iola Gurgel Andrade

Prof^a. Luana Giatti Gonçalves

Prof^o. Francisco de Assis Acurcio

Prof^a. Sandhi Maria Barreto

Prof^a. Waleska Teixeira Caiaffa

Prof^a. Ada Ávila Assunção

Prof^a. Amélia Augusta Friche

Discente Livia Lemos

Discente Daniela Pena Moreira

C217a Cândido, Júlia Sosa Antunes.
Associação entre rigidez arterial e função renal em adultos do ELSA-Brasil [manuscrito]. / Júlia Sosa Antunes Cândido. - - Belo Horizonte: 2018.
56f.: il.
Orientador (a): Sandhi Maria Barreto.
Coorientador (a): Lidyane do Valle Camelo; Luisa Caldeira Brant.
Área de concentração: Epidemiologia.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Insuficiência Renal Crônica. 2. Rigidez Vascular. 3. Taxa de Filtração Glomerular. 4. Albuminas. 5. Creatinina. 6. Estudos Longitudinais. 7. Dissertações Acadêmicas. I. Barreto, Sandhi Maria. II. Camelo, Lidyane do Valle. III. Brant, Luisa Caldeira. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: WA 950

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



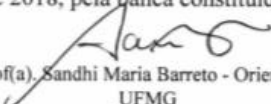
FOLHA DE APROVAÇÃO

**Associação entre Rigidez Arterial e Função Renal em adultos do ELSA-Brasil
(2008-2010)**

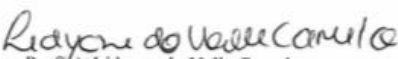
JÚLIA SOSA ANTUNES CÂNDIDO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE PÚBLICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em SAÚDE PÚBLICA, área de concentração EPIDEMIOLOGIA.

Aprovada em 26 de fevereiro de 2018, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Sandhi Maria Barreto - Orientador
UFMG


Prof(a). Luisa Campos Caldeira Brant
UFMG


Prof(a). Lidiane do Valle Camelo
UFMG


Prof(a). Jose Geraldo Mill
UFES


Prof(a). Antonio Luiz Pinho Ribeiro
UFMG

Belo Horizonte, 26 de fevereiro de 2018.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por sempre me guiar, pelas oportunidades, por estar sempre presente, por me fortalecer e sempre mostrar o caminho certo.

À professora Sandhi Maria Barreto, por ter me oferecido uma orientação tão presente, por ter compartilhado seu grande conhecimento, por me possibilitar participar da equipe ELSA-Brasil, pela confiança e por sempre compreender minhas escolhas. Obrigada por me proporcionar maior crescimento profissional e pessoal.

À professora Lidiane do Valle Camelo, por sua grande disponibilidade em ajudar, ensinar e sanar minhas dúvidas, por dividir seu conhecimento e estimular o meu, por sempre ser prestativa em todos os momentos que precisei.

À professora Luisa Campos Caldeira Brant, pelo conhecimento compartilhado, por contribuir no melhor entendimento desse processo de aprendizado, pelo incentivo no trabalho e nessa trajetória.

A toda a equipe do Projeto ELSA-Brasil UFMG, pela dedicação e compromisso com a construção do conhecimento científico, em especial à Luana Giatti e Roberto Marini Ladeira pelas oportunidades e apoio durante essa trajetória.

Aos meus pais, Soraya e Luiz Cláudio, e minha irmã Paula, por serem meus maiores exemplos da área acadêmica e de vida. Obrigada por sempre me apoiarem, pelo incentivo, pelo amor, pelas alegrias e por me entenderem nos momentos de angústias e dúvidas.

Às amigas do Programa da Pós-graduação, em especial Débora, Saionara, Almerinda e Michelle, pelo apoio, pelas discussões, por compartilharmos os melhores momentos e os mais difíceis. Essa conquista é nossa.

Aos professores do Programa da Pós-graduação em Saúde Pública da UFMG, pela contribuição no meu crescimento e processo de aprendizagem.

A todas as pessoas importantes na minha vida, em especial Gabriel, Dinda, Sara, Luiza Côrtes, Marina, Ana, Mariana, Luisa, Ludmila e Gabi.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Doença Renal Crônica (DRC) é considerada um problema de saúde pública mundial devido ao crescimento de sua incidência nas últimas duas décadas e seu impacto na morbimortalidade da população acometida. A rigidez arterial, um importante marcador subclínico de risco cardiovascular e hipertensão arterial (HAS), está aumentada em pacientes com DRC e é um forte preditor de mortalidade nestes indivíduos. Entretanto, a relação fisiopatológica entre rigidez arterial e disfunção renal não está inteiramente estabelecida especialmente entre indivíduos saudáveis sem diagnóstico de HAS e diabetes (DM). **OBJETIVOS:** Investigar a associação entre a velocidade de onda de pulso (VOP) e a função renal em adultos livres de doenças cardiovasculares na coorte do ELSA-Brasil (2008-2010) e verificar se esta associação se mantém significativa entre participantes livres de HAS e DM. **MÉTODOS:** Foram elegíveis para análise todos os servidores com idade entre 35 a 74 anos que participaram da linha de base do ELSA-Brasil, realizada entre 2008 e 2010 livres doença cardiovascular estabelecida. O ELSA é um estudo prospectivo multicêntrico desenvolvido em instituições de ensino superior e pesquisa em seis estados brasileiros. As variáveis resposta foram taxa de filtração glomerular (TFG), razão albumina/creatinina (RAC) e DRC. A variável explicativa foi a rigidez arterial, mensurada pela VOP. As variáveis para ajuste foram sexo, idade, cor da pele, renda per capita, tabagismo, razão colesterol total/hdl, hemoglobina glicada, índice da massa corporal, DM, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca e uso de medicamento anti-hipertensivo. A associação do VOP com a função renal foi investigada na população total e em subgrupo livre de HAS e DM. *Odds ratios* (OR) e intervalo de 95% de confiança foram obtidos por regressão logística para avaliar a associação entre VOP e os três desfechos de interesse: TFG baixa (<60 ml/min/1,73m²; sim/não), RAC alta (≥ 30 mg/g; sim/não) e presença de DRC (sim/não). **RESULTADOS:** O aumento de 1m/s da VOP foi associado ao aumento de 10% na chance de apresentar baixa TFG, 10% na chance de ter RAC alta e 12% na chance de apresentar DRC, mesmo após considerar o ajuste por fatores sociodemográficos, comportamentais e clínicos. No subgrupo de participantes sem HAS e DM, a magnitude da associação entre VOP e baixa TFG, RAC aumentada e DRC foi discretamente maior: o incremento de 1 m/s na média da VOP, aumentou as chances de apresentar TFG baixa, RAC alta e DRC em 19%, 20% e 21%, respectivamente. **CONCLUSÃO:** Os resultados sugerem que o aumento da rigidez arterial está associado à baixa TFG, RAC e DRC e mostrou que esta

associação persiste em indivíduos livres de doença cardiovascular, DM e HAS. Essa associação permaneceu mesmo após ajustes por um amplo conjunto de fatores de risco clínicos e comportamentais, sugerindo haver uma relação entre a rigidez arterial e a disfunção renal que não é mediada pela presença de HAS e DM. Isso reforça a importância de conhecer o papel da rigidez arterial como fator de risco subclínico precoce para DRC e pode contribuir para melhorar a prevenção da doença.

DESCRIPTORES: Rigidez arterial, taxa de filtração glomerular, razão albumina/creatinina, doença renal crônica, ELSA-Brasil.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Chronic Kidney Disease (CKD) is considered to be a worldwide public health problem due to the increase of its incidence in the last two decades and its impact on the morbidity and mortality of the affected population. Arterial stiffness, an important subclinical marker of cardiovascular risk and arterial hypertension, is enhanced in patients with CKD and is a strong predictor of mortality in these individuals. However, the pathophysiological relationship between arterial stiffness and renal dysfunction is not entirely established especially among healthy subjects without a diagnosis of hypertension and diabetes (DM). **OBJECTIVES:** To investigate the association between pulse wave velocity (PWV) and renal function in adults free of cardiovascular diseases (CVD) in the ELSA-Brazil cohort (2008-2010) and to verify if this association remains significant among participants free of hypertension and DM. **METHODS:** All servers aged 35 to 74 years who participated in the baseline of ELSA-Brazil and were free of established CVD were eligible for the analysis, conducted between 2008 and 2010. ELSA is a prospective multi-center study developed in universities and research institutions in six Brazilian states. The response variables were glomerular filtration rate (GFR), albumin/creatinine ratio (ACR) and CKD. The explanatory variable was arterial stiffness, as measured by PWV. The covariates were sex, age, race/color, level of schooling, smoking, body mass index, total cholesterol/HDL-c, glycated hemoglobin, diabetes, systolic blood pressure, heart rate and use of antihypertensive drugs. The association of PWV with renal function was investigated in the total population and in a subgroup free of hypertension and DM. Odds ratios (OR) and 95% confidence interval were obtained by logistic regression to assess the association between PWV and the three outcomes of interest: low TGF (<60 ml/min/1.73 m², yes/no), high ACR (> 30 mg/g, yes/no) and presence of CKD (yes/no). **RESULTS:** After all adjustments, 1 m/s increase in PWV was associated with increases of 10% (95%CI: 1.04-1.16), 10% (95%CI: 1.05-1.16) and 12% (95%CI: 1.08-1.17) in the odds of low GFR, high ACR, and CKD, respectively. In subjects without hypertension and diabetes, the magnitude of the association between PWV and low GFR, increased ACR and CKD was slightly higher, these ORs were 1.19 (95%CI: 1.07-1.33), 1.20 (95%CI: 1.07-1.32) and 1.21 (95%CI: 1.11-1.30), respectively. **CONCLUSION:** The results suggest that increased arterial stiffness is associated with a low GFR, increased ACR and CKD, and has shown that this association persists in

individuals free of cardiovascular disease, DM and hypertension. This association remained even after adjustments for a wide range of clinical and behavioral risk factors, suggesting a relationship between arterial stiffness and renal dysfunction which is not mediated by the presence of hypertension and DM. This reinforces the importance of knowing the role of arterial stiffness as an early subclinical risk factor for CKD and may contribute to improve the prevention of the disease.

KEY WORDS: Arterial stiffness, glomerular filtration rate, albumin/creatinine ratio, chronic kidney disease, hypertension, diabetes, ELSA-Brasil

SIGLAS E ABREVIATURAS

ACR – *albumin/creatinine ratio*

BMI – *body mass index*

CI – *confidence interval*

CKD – *chronic kidney disease*

CKD-EPI - *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CVD - *cardiovascular diseases*

DCV – doenças cardiovasculares

DM – diabetes mellitus

DRC – doença renal crônica

eGFR - *estimated glomerular filtration rate*

ELSA-Brasil – Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto

Fiocruz - Fundação Oswaldo Cruz

HAS – hipertensão arterial sistêmica

HbA1c - *glycated hemoglobin*

HR – *heart rate*

KDIGO - *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

OR – *odds ratio*

PPGSP-UFMG - Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais

PWV – *pulse wave velocity*

RAC – razão albumina/creatinina

SBP - *systolic blood pressure*

TFG – taxa de filtração glomerular

UFBA – Universidade Federal da Bahia

UFES – Universidade Federal do Espírito Santo

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

USP – Universidade de São Paulo

VOP – velocidade da onda de pulso

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO.....	12
2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	13
2.1 Doença Renal Crônica	13
2.1.1 Taxa de Filtração Glomerular.....	15
2.1.2 Albuminúria.....	15
2.2 Rigidez Arterial.....	17
2.2.1 Método de Mensuração - Velocidade da Onda de Pulso.....	19
2.3 Rigidez Arterial e Disfunção Renal.....	20
3 JUSTIFICATIVA.....	23
4 OBJETIVOS.....	24
4.1 Objetivo Geral.....	24
4.2 Objetivos específicos	24
5 ARTIGO.....	25
Abstract.....	25
Introduction.....	26
Materials and Methods	27
Results	34
Discussion.....	35
References.....	39
Supplementary Materials.....	44
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
REFERÊNCIAS.....	47
ANEXOS.....	54

1 APRESENTAÇÃO

O presente trabalho insere-se na linha de pesquisa *Epidemiologia das Doenças e Agravos Não Transmissíveis* do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais (PPGSP-UFMG) e integra o “Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)”. O ELSA-Brasil é um estudo prospectivo multicêntrico, desenvolvido em seis instituições de ensino superior e pesquisa, inseridas nos estados brasileiros: Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia e Rio Grande do Sul. Os principais objetivos deste estudo são: investigar a incidência e a progressão do diabetes e das doenças cardiovasculares; e examinar os fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e a suas complicações, buscando compor um modelo causal que contemple suas interrelações (AQUINO, 2012).

Esta dissertação é um requisito para a obtenção do título de mestre em Saúde Pública, área de concentração em Epidemiologia e está apresentada no formato de artigo científico como previsto pelo regulamento do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais. Ela investiga se rigidez arterial está associada à função renal em adultos livres de doenças cardiovasculares participantes do ELSA-Brasil.

O volume está apresentado na forma de artigo científico e essa formatação está de acordo com o regulamento do PPGSP-UFMG.

Este volume contém:

1. *Considerações iniciais*: apresentação da fundamentação teórica da dissertação com breve revisão de literatura e justificativa da dissertação.
2. *Objetivos*: apresentação dos objetivos da dissertação, respondidos no artigo científico.
3. *Artigo*: contém introdução, métodos, resultados, discussão, referências bibliográficas e tabelas.
4. *Considerações finais*: discussão de aspectos relevantes do estudo; contribuição da dissertação para a saúde pública; e perspectivas futuras.
5. *Anexos*: aprovação do projeto ELSA-Brasil, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP); e ata de qualificação.

2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

2.1 Doença Renal Crônica

A Doença Renal Crônica (DRC) é considerada um problema de saúde pública mundial devido ao crescimento de sua prevalência nas últimas duas décadas e seu impacto na morbimortalidade da população acometida (PINHO, 2015). Segundo o *Global Burden of Disease*, a DRC ocupou o 18º lugar no *ranking* das causas mundiais de morte em 2010, o que representa um importante aumento, já que em 1990 a DRC ocupava o 27º lugar (JHA, 2013). A prevalência de DRC varia substancialmente entre os países e regiões, estimada entre 8 e 16% (JHA, 2013). Em 2016, a DRC representou 2,17% do total de óbitos mundiais (GBD, 2016). Em países onde a incidência é conhecida e mais elevada, como nos EUA, Taiwan e México, são observados cerca de 400 novos casos por milhão de habitantes a cada ano (LEVEY, 2012, JHA, 2013). No Brasil, não sabemos ao certo qual o número de casos novos por ano, mas estima-se que 500 em cada milhão de habitantes esteja em tratamento dialítico para DRC (BORGES, 2013).

Além da alta carga da DRC, sabe-se que a ocorrência dessa doença não se distribui aleatoriamente entre os grupos populacionais. Indivíduos em desvantagens socioeconômicas e negros carregam uma maior carga da doença (CREWS, 2010, NORTON, 2016). Da mesma forma, a DRC tem crescido mais expressivamente em países de média e baixa renda e se estima que até 2030, mais de 70% dos pacientes em estágio terminal da doença serão habitantes dos países em desenvolvimento, especialmente devido ao rápido crescimento da obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) nesses países, aliado ao aumento da expectativa de vida (GEORGIANOS, 2015, TOHIDI, 2012).

A disfunção renal também aumenta o risco para doenças cardiovasculares e diminui a qualidade e expectativa de vida, além de causar um grande impacto social e econômico devido aos custos pessoais e assistenciais associados à mesma (SIVIERO, 2013). Por exemplo, nos EUA, onde a prevalência da doença chega a 13,6%, esses custos chegaram a 87 bilhões de dólares no ano de 2012 (KONG, 2015). No Brasil, no ano de 2007, estimou-se um gasto de aproximadamente 2 bilhões de reais em Terapia Renal Substitutiva (SIVIERO, 2013).

Não existem dados representativos da população brasileira sobre a prevalência de DRC nos estágios iniciais, mas segundo dados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto cerca de 1 em cada 10 indivíduos encontram-se em algum estágio da doença (BARRETO et al., 2016). Em estudo transversal realizado em Salvador em 2000, com 1439 participantes com 20 anos ou mais de idade, a prevalência de creatinina alterada foi de 3,1%, chegando a 12,9% nos indivíduos com 60 anos ou mais anos (LESSA, 2004).

As estimativas de pacientes renais crônicos no Brasil referem-se aos casos em estágios mais avançados da doença, que iniciaram terapia renal substitutiva ou realizaram transplante, ou seja, representam apenas a ponta do *iceberg* da prevalência da doença na população (PINHO, 2015). Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, em 2012, mais de 100.000 pessoas estavam em programas de diálise no país (MOURA 2014).

A DRC consiste em uma lenta e progressiva perda da função renal, que pode levar a insuficiência renal crônica caracterizada por lesão irreversível, ou seja, os rins não desempenham mais as atividades regulatórias, endócrinas e excretórias a contento. De acordo com as diretrizes do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO, 2012), a doença renal crônica é estabelecida pela presença de anormalidades da estrutura e/ou função renal por mais de três meses. A presença da DRC é definida como redução da taxa de filtração glomerular – TFG ($< 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) – e/ou elevação da albuminúria ($\geq 30\text{ mg}/\text{dia}$ ou razão albumina/creatinina (RAC) $\geq 30\text{ mg}/\text{g}$). Se confirmada a cronicidade da doença, avalia-se a história pessoal e familiar, fatores sociais e ambientais, uso de medicamentos, medidas laboratoriais, de imagem e diagnóstico patológico para determinar a(s) causa(s) da doença renal (PEIXOTO, 2015, KDIGO, 2012).

A idade avançada, sexo masculino, HAS, DM, obesidade, hiperlipidemia e tabagismo são os fatores mais frequentemente associados ao desenvolvimento da DRC, sendo a HAS e o DM os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento da DRC, responsáveis pela nefroesclerose hipertensiva e nefropatia diabética, respectivamente (JHA, 2013, RODERICK, 2008, GOPINATH, 2011). A prevalência da HAS e do DM está crescendo globalmente, mas especialmente em países de média e baixa renda (JHA, 2013), o que pode elevar ainda mais a carga futura da DRC nessas populações (ZHANG, 2012). O envelhecimento populacional é outro fator que ameaça aumentar a

carga global das DRC em países de baixa e média renda, já que a TFG reduz em 0,75 a 1,00 mL/min/1,73 m² a cada ano de vida após os 40 anos de idade (LEVEY, 2012).

2.1.1 Taxa de filtração glomerular

A TFG expressa a velocidade que o sangue é filtrado pelos glomérulos, sendo expressa em mL/min/1,73m² de superfície corpórea. Como a TFG não pode ser medida diretamente, é comumente estimada com base na creatinina sérica e características dos indivíduos como idade, sexo e raça por meio de equações. Como a creatinina é filtrada livremente pelos rins, sua depuração (*clearance*) torna-se uma aproximação da TFG. Entretanto, a excreção de creatinina pelos rins é resultado não apenas da TFG, mas também da secreção variável da creatinina pelos túbulos renais relacionada a massa muscular do indivíduo, sexo, idade e raça. A equação denominada CKD-EPI - *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, que leva em consideração o sexo, a idade e a raça, é considerada na atualidade a melhor estimativa da TFG baseada na creatinina sérica (KDIGO, 2013, DELANAYE, 2011, JHA, 2013).

A TFG é utilizada para definir cinco estágios da DRC: estágio 1 (> 89 mL/min/1,73 m²), estágio 2 (60-89 mL/min/1,73 m²), estágio 3a (45-60 mL/min/1,73 m²), estágio 3b (30-44 mL/min/1,73 m²), estágio 4 (15-29 mL/min/1,73 m²) e estágio 5 (< 15 mL/min/1,73 m²) (MATSUSHITA, 2012, KDIGO, 2013). Nos estágios 1 e 2 da doença, o objetivo do acompanhamento da doença é a manutenção da função renal e prevenção de sua perda, baseada em terapias conservadoras, como controle de níveis pressóricos, controle glicêmico, monitoramento da albuminúria, entre outros. Os estágios 3 e 4 são estágios de moderada à avançada disfunção renal, que podem apresentar sintomas e requer o acompanhamento de um nefrologista, para ajuste de tratamento. No estágio 5 da DRC, o indivíduo torna-se mais sintomático e geralmente introduz-se a terapia renal substitutiva ou transplante renal. (CRUZ, 2014, FARIA, 2014)

2.1.2 Albuminúria

A albuminúria é definida como uma excreção anormal de albumina (proteína do plasma) pela urina, sendo comumente aferida pela RAC em amostra de urina. Valores igual ou superior a 30 mg/g indicam disfunção endotelial, sendo geralmente o primeiro sinal de disfunção renal (ROSCIONI, 2013, KDIGO, 2013). Denomina-se

microalbuminúria quando a excreção encontra-se no valor de 30-300mg/g dia e de macroalbuminúria valores superiores à 300mg/g dia (MENDES, 2010, GUH, 2010). Mede-se a albumina e não proteína total, por ser este o principal componente na urina presente em doenças renais, apresentando também forte relação com doenças cardiovasculares. Segundo o KDIGO, a RAC é classificada em A1 (normal ou levemente aumentada, quando < 30 mg/g), A2 (moderadamente aumentada, na faixa entre 30-300 mg/g) e A3 (acentuadamente aumentada para valores > 300 mg/g) (KDIGO, 2013, KONG, 2015).

A Figura 1 expressa o prognóstico da DRC de acordo com os estágios da TFG e albuminúria e a combinação dos mesmos, segundo as diretrizes do KDIGO 2012. As diferentes cores representam os riscos ao comprometimento e insuficiência renal crônica, sendo a cor verde para baixo risco; a cor amarela para risco moderado; a cor laranja para risco alto e a cor vermelha aponta risco muito elevado.

Prognóstico da IRC por TFG e classificação de albuminúria

Prognóstico da IRC por TFG e Classificação da Albuminúria: KDIGO 2012				Classificação da albuminúria persistente Descrição e variação		
				A1 Normal a levemente elevado <30 mg/g <3 mg/μmol	A2 Moderadamente elevado 30-300 mg/g 3-30 mg/μmol	A3 Severamente elevado >300 mg/g >30 mg/μmol
Classificação da TFG (mL/min/1,73 m ²) Descrição e variação	G1	Normal ou elevado	≥ 90			
	G2	Levemente reduzido	60-89			
	G3a	Leve a moderadamente reduzido	45-59			
	G3b	Moderado a severamente reduzido	30-44			
	G4	Severamente reduzido	15-29			
	G5	Falência renal	<15			

Verde: baixo risco (se nenhum outro marcador de doença renal, sem IRC); Amarelo: risco moderadamente elevado; Laranja: risco alto; Vermelho: risco muito elevado.

Figura 1: Prognóstico da Insuficiência Renal Crônica (IRC) por Taxa de Filtração Glomerular e Classificação da Albuminúria, segundo diretrizes do KDIGO 2012.

2.2 Rigidez Arterial

O sistema arterial possui como principais funções: a condução e impulso de fluxo sanguíneo adequado aos órgãos; e o amortecimento do fluxo pulsátil, possibilitando adaptação às mudanças de pressão sanguínea. O desempenho dessas funções depende da viscoelasticidade e da geometria do sistema arterial (GARNIER, 2016). Em sua composição, encontram-se três camadas: íntima, média e adventícia. A íntima das artérias é formada por uma única camada de células endoteliais, dispostas em uma camada de tecido conjuntivo, é separada da média por uma limitante elástica externa. Nas artérias principais, a camada média contém células musculares lisas e fibras elásticas e nas artérias musculares, a média é composta por musculatura lisa. A limitante elástica que separa a camada média da adventícia é composta por tecido conjuntivo, incorporado por filetes nervosos e pequenos vasos, que nutrem a camada média nas artérias mais calibrosas (FILHO, 2006). A elasticidade da camada média deve-se às fibras de elastina superior em sua quantidade comparada às fibras de colágeno e essas propriedades estruturais são determinantes mecânicos das paredes vasculares, uma vez que propagam e refletem as ondas de pressão ao longo das arteriais, em sentido anterógrado e retrógrado pela aorta ascendente (FILHO, 2006, PIZZI, 2006).

As grandes artérias possuem capacidade elástica e de alongamento em resposta à pressão produzida pela ejeção sanguínea intermitente do ventrículo esquerdo, assim amortecendo e conduzindo o fluxo sanguíneo necessário aos órgãos e tecidos. A cada batimento cardíaco, forma-se uma nova onda sanguínea que é conduzida pelas artérias. Devido à distensibilidade que predomina nos grandes vasos - e a resistência ao fluxo sanguíneo - característica das artérias musculares e arteríolas -, o sistema arterial permite que o sangue flua durante a diástole e não apenas na sístole, reduzindo ao mínimo as pulsações de pressão e, permitindo que o fluxo torne-se contínuo e não pulsátil (BOUTOUYRI, 2011, GEORGIANOS, 2015, HALL, 2012).

A mudança das propriedades viscoelásticas das artérias e o consequente aumento da rigidez arterial resulta em alterações funcionais no sistema cardiovascular. A perda da complacência da aorta, por exemplo, faz com que a onda de pulso gerada pela ejeção ventricular trafegue mais rápido em direção à periferia. Sendo assim, essa onda encontrará o ponto de diferença de impedância (geralmente no encontro com as artérias musculares, que possuem menor elasticidade) mais precocemente, gerando uma onda

refletida também de forma mais precoce. Essa onda refletida também tráfegará mais rápido em direção ao coração, resultando na sobreposição das ondas na sístole. Os resultados da sobreposição das ondas de pulso na sístole são: aumento da pressão arterial sistólica, redução da pressão arterial diastólica e, por consequência, aumento da pressão de pulso e redução da perfusão coronariana, que ocorre durante a diástole, prejudicando assim a perfusão miocárdica (HAMILTON, 2007, LUFT, 2012, SHIRWANY, 2010). A situação descrita difere da que ocorre quando a rigidez arterial encontra-se em condições normais e a sobreposição das ondas ocorre na diástole, não tendo efeito sobre a pressão arterial sistólica e aumentando a pressão arterial diastólica. Outras consequências do aumento da rigidez arterial são o aumento da pós-carga ventricular, aumentando o trabalho cardíaco e causando hipertrofia ventricular esquerda, e o dano da microcirculação secundário ao aumento da pulsatilidade e transmissão de energia para estes vasos, além do aumento da variação da pressão arterial. As redes vasculares cerebrais e renais são expostas a maiores oscilações de pressão, assim, o efeito do aumento da rigidez arterial na microcirculação é uma possível explicação para um risco aumentado de acidente vascular cerebral e disfunção renal (GARNIER, 2016, HAMILTON, 2007, TOMLINSON, 2012) associado a maior rigidez arterial.

As alterações estruturais citadas se fazem devido ao excesso da produção de fibras de colágeno e/ou a perda anormal de elastina, que está associado ao envelhecimento, aterosclerose, HAS, DM, insuficiência cardíaca e comprometimento da função renal, fatores que podem desequilibrar e ocasionar diferentes alterações estáveis ou dinâmicas nos componentes celulares e estruturais da parede vascular, os quais reduzem a distensibilidade e elasticidade, levando assim ao aumento da rigidez arterial (MILAN, 2011, LUFT, 2012, UPADHYAY, 2009).

Os mecanismos acima citados são possíveis explicações fisiopatológicas para a comprovada capacidade de predição da maior rigidez arterial com eventos cardiovasculares adversos. Uma metaanálise publicada em 2014 avaliou diversos estudos, envolvendo 17.635 indivíduos e evidenciou que a rigidez arterial prediz mortalidade e eventos cardiovasculares, mesmo após considerar ajustes de fatores de risco cardiovasculares já estabelecidos (BEN-SHOLMO, 2014). Além disso, outra metaanálise de totalizando 15.887 indivíduos, demonstrou que o aumento da rigidez arterial está associado ao aumento no risco de eventos cardiovasculares, mortes por

DCV e por todas as causas de 2,26 (IC95% 1,89; 2,70), 2,02 (IC 95% 1,68 ; 2,42), 1,90 (IC95% 1,61; 2,24), respectivamente (VLACHOPOULOS et al., 2010). Diante disso, considera-se a rigidez arterial é um marcador de risco aumentado de doenças cardiovasculares como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e mortalidade global, assim como acidente vascular cerebral, demência e doença renal crônica (BRIET, 2012, BLACHER, 1999).

2.2.1 Método de mensuração – Velocidade da onda de pulso

A rigidez arterial possui diferentes métodos de mensuração, sendo a velocidade da onda de pulso (VOP) o método mais utilizado, em decorrência da sua simplicidade, por sua propriedade não invasiva, boa reprodutibilidade e baixo custo (MILAN, 2011). Outros métodos de mensuração envolvem diâmetro arterial e mudanças na pressão de pulso, porém são menos utilizados em pesquisas epidemiológicas. (BEN-SHLOMO, 2014, TOMLINSON, 2012). A VOP baseia-se no princípio de que a VOP aumenta quando há rigidez das artérias (MILAN, 2011, BEN-SCHLOMO, 2014).

Os principais determinantes da VOP são expressos pela equação Moens-Korteweg derivada em 1920: $co = \sqrt{Eh/2Rp}$, onde co é a velocidade da onda, E é o módulo elástico de Young na direção circunferencial, que é a espessura da parede, R é o raio do vaso e p é a densidade do fluido (MILL, 2013). A distância é geralmente estimada usando uma fita métrica sobre a superfície do corpo escolhida para o estudo; a temporização é realizada medindo o intervalo entre os pontos em uma forma de onda de pressão ou de fluxo utilizando um sensor proximal e um distal. Geralmente, a onda de pulso é detectada utilizando-se transdutores de tonometria posicionados na superfície da pele, localizada sobre as artérias selecionadas para estudo (HAMILTON, 2007, SETHI, 2014).

Cada ejeção de volume sanguíneo pelo ventrículo esquerdo gera uma pressão de pulso que é propagada pela árvore arterial. A VOP é determinada pelas propriedades geométricas e elásticas da parede arterial e mede a VOP trafega pelas artérias, mais comumente entre a artéria carótida e a artéria femoral, detectando, portanto, a rigidez da aorta e eixos femorais (MILAN, 2011, TOUSSAINT, 2007, GEORGIANOS, 2015). A velocidade da propagação de uma onda está diretamente proporcional à rigidez arterial, ou seja, maiores valores de VOP representam maior rigidez arterial (PELAZZA, 2013, TOMLINSON, 2012, CICEK, 2012). Estudos prévios que avaliaram a capacidade

preditora da VOP para prever eventos cardiovasculares adversos, sugeriram o ponto de corte de 10m/s como sendo o de maior acurácia (MANCIA, 2013).

2.3 Rigidez Arterial e Disfunção Renal

O sistema vascular renal apresenta baixa impedância e resistência, sendo facilmente atingido pela alteração da pressão arterial. Dessa forma, os rins são passivamente perfundidos por um alto fluxo, ocasionando maior transmissão de energia pulsátil ao glomérulo (SALVI, 2015, KIM, 2014, GEORGIANOS, 2015). A rigidez arterial está aumentada em pacientes com DRC, sendo a mesma um forte preditor de mortalidade total e predominantemente por DCV nestes pacientes (BLACHER, 1998, BLACHER, 1999, LONDON, 2003). Entretanto, estudos que analisaram a associação entre o aumento da rigidez arterial e marcadores de função renal, apresentaram resultados divergentes (GEORGIANOS, 2015, GARNIER, 2016).

São crescentes as evidências que associam o aumento da rigidez arterial à incidência de disfunção renal bem como à deterioração da mesma. Foi encontrado em coorte de 133 indivíduos em estágio 3 e 4 de DRC, idade média de 69 anos, uma associação entre rigidez arterial e a diminuição de 25% da TFG ou início de terapia substitutiva (FORD, 2010), após 1,5 anos de seguimento. Além disso, Tomiyama, 2010, demonstrou que a VOP associava-se ao risco incidência de DRC (OR: 1,36, IC 95% 1,09; 1,70), em base populacional. Assim como as pesquisas citadas, Kong, 2015 mostrou, em coorte de 7154 indivíduos com média etária de 54 anos, que o aumento da VOP em 1 m/s aumentava em 15% a chance de evoluir com proteinúria (IC 95%, 1,07 a 1,23), após três anos de seguimento.

Alguns estudos não conseguiram expor uma contribuição dessa associação (UPADHYAY, 2009, MADERO, 2012, MCINTYRE, 2013, LILIKARNTAKUL, 2011). Embora tenha sido observado uma relação transversal entre rigidez arterial e microalbuminúria, não foi observado no Estudo de Framingham associações longitudinais da VOP e aumento da TFG (UPADHYAY, 2009), associação entre VOP carotida-femoral e TFG também não foi encontrada em estudo desenvolvido por Kong, 2015. Ademais, em estudo realizado com 2129 pessoas, com idade entre 70 a 79 anos e período de seguimento de 8,9 anos, também não se encontrou associação entre o aumento da VOP e declínio rápido da função renal (após ajuste por pressão arterial

sistólica), embora o aumento da rigidez arterial tenha sido associado à incidência da DRC (MADERO, 2012). De forma semelhante, estudo feito em 1717 indivíduos com TFG entre 59-30 mL/min/1,73m²; idade média de 73 anos, não encontrou associação entre rigidez arterial e TFG, apesar de ter sido observado uma fraca associação com albuminúria (MCINTYRE, 2013).

É importante ressaltar que a relação entre rigidez arterial e função renal é complexa e potencialmente bidirecional, apesar da TFG explicar menos de 1 % da variação em VOP em indivíduos com DRC (SENGSTOCK, 2010). A deterioração da função renal promoveria o aumento da rigidez arterial por ser preditor de DCV ou por mecanismos hemodinâmicos e metabólicos, como por exemplo, a hipervolemia consequente à DRC, o metabolismo alterado de cálcio e fósforo – levando à calcificação da parede dos vasos - o efeito direto das toxinas urêmicas, e a hiperativação do sistema renina-angiotensina (GEORGIANOS, 2014, WANG, 2005, BLACHER, 1998). Essa alteração vascular é consequente à calcificação da camada média dos vasos, onde há deposição mineral ao longo das fibras elásticas, ricas em colágeno (OLIVEIRA, 2013, TOUSSAINT, 2007, GOODMAN, 2004). Assim, a rigidez da camada média aumenta a VOP e reduz a complacência vascular, o que afeta negativamente a capacidade da atenuação da pressão arterial à cada ejeção sistólica. Como resultado, a pressão sistólica aumenta e a pressão de pulso se alarga. Estas alterações hemodinâmicas levam à hipertrofia do ventrículo esquerdo e podem comprometer o fluxo sanguíneo (GOODMAN, 2004). Ademais, os indivíduos com diminuição da função renal também demonstram sinais de inflamação sistêmica, com níveis elevados de citocinas e diferentes pesquisas mostram uma relação entre inflamação crônica e perda de complacência vascular levando a rigidez arterial (TOWNSEND, 2010, LONDON 2003).

Além disso, a influência da HAS e DM na relação entre a rigidez arterial e a DRC não está elucidada (LIU 2010, LILITKARNTAKUL, 2011). Diversos fatores de risco cardiovasculares podem afetar as propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias e consequentemente promover aumento da rigidez arterial. Estudos expressam a influência de fatores de risco como a HAS e o DM sobre as propriedades funcionais e estruturais arteriais, assim como o impacto dos mesmos fatores na progressão renal, por complicações microvasculares (BENETOS, 2002, BORTOLOTTI, 2007, MOREIRA,

2008). Sendo assim, a pressão arterial sistêmica e o diabetes podem mediar essa associação.

Diante dos estudos citados que investigam o papel da rigidez arterial na disfunção renal, percebe-se controvérsias nos achados (GARNIER, 2015, KONG, 2015, UPADHYAY, 2009), além de muitos serem constituídas apenas de indivíduos com DRC terminal (GARNIER, 2015, TOUSSAINT, 2007, MADERO, 2012, CHEN, 2011). Ademais, os estudos variam muito em tamanho amostral e nas variáveis de ajuste, sendo mais comuns os ajustes por sexo, idade, raça, pressão arterial média, DM, índice da massa corporal e níveis de colesterol.

Portanto, a relação fisiopatológica entre rigidez arterial e disfunção renal não está inteiramente estabelecida e ainda não se sabe se o enrijecimento arterial está associado à piora da função renal (GEORGIANOS, 2015, KONG, 2015). Entretanto, o aumento da rigidez arterial tem sido observado também nas fases iniciais da disfunção renal, sugerindo uma relação da remodelação da artéria no início da doença (KONG, 2015). Estudos expressam que a rigidez arterial é um fator de risco independente e não tradicional para DCV, principal causa de morte em pacientes com disfunção renal (TOUSSAINT, 2007), além disso, sugere-se que a rigidez arterial cause dano direto à órgãos alvos (LEONCINI, 2006), como os rins e preceda à HAS (MITCHELL, 2015, KAESSE, 2012), um dos principais fatores de risco para DRC. Por isso, é importante que a relação entre rigidez arterial e função renal seja investigada em populações saudáveis ou com estágios iniciais de DRC, incluindo populações livres de HAS e DM, os principais fatores de risco para DRC.

3 JUSTIFICATIVA

Os resultados já acumulados na literatura reforçam a importância de compreender a relação entre a rigidez arterial e a função renal. Vale ressaltar que a rigidez arterial parece anteceder a elevação da pressão arterial, um dos fatores de risco mais importantes para a doença renal crônica (MITCHELL, 2015, KAESS, 2012). Portanto, conhecer melhor a associação entre a rigidez arterial e a disfunção renal em população geral e em população livre de HAS e DM, principais fatores de risco para DRC, pode contribuir para a prevenção precoce da DRC.

Apesar de muitos estudos terem avaliado a associação entre rigidez arterial e função renal na vida adulta, os resultados dos mesmos ainda são inconsistentes e a maioria deles estudou populações com características específicas, como idade mais avançada, com DRC, DM ou HAS. Raros estudos analisaram a associação entre rigidez arterial e disfunção renal em populações gerais, em especial nos indivíduos livres de HAS e DM.

O presente trabalho está inserido no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) e pretende contribuir para esclarecer as controvérsias e inconsistências sobre a associação entre exposição a rigidez arterial (mensurada pela VOP carótida-femoral) e marcadores de função renal na vida adulta, a saber, a TFG, RAC e DRC

Hipotetizamos que a exposição à maior a rigidez arterial está associada a menores TFG e maiores níveis de RAC, bem como com a presença de DRC, inclusive no subgrupo de indivíduos livre de HAS e DM.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Investigar se a maior rigidez arterial está associada à pior função renal entre servidores livres de doenças cardiovasculares de instituições públicas de ensino superior e pesquisa, participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), e verificar se esta associação se mantém significativa entre participantes livres de HAS e DM.

4.2 Objetivos Específicos

- a) Descrever as características sociodemográficas dos participantes do estudo em geral e dos participantes livres de HAS e DM;
- b) Investigar a associação entre a velocidade da onda de pulso na linha de base e baixa taxa de filtração glomerular na população em geral e em indivíduos livres de HAS e DM, após ajustes por fatores demográficos, comportamentais e clínicos;
- c) Investigar a associação entre a velocidade da onda de pulso na linha de base e o aumento da razão albumina/creatinina na população geral e em indivíduos livres de HAS e DM, após ajustes por fatores demográficos, comportamentais e clínicos;
- d) Investigar a associação entre velocidade da onda de pulso na linha de base e doença renal crônica na população em geral e em indivíduos livres de HAS e DM, após ajustes por fatores demográficos, comportamentais e clínicos.

5 ARTIGO ORIGINAL

Greater aortic stiffness is associated with renal dysfunction in participants of the ELSA-Brasil cohort with and without hypertension and diabetes

Júlia S. A. Cândido¹, Lidyane V. Camelo¹, José Geraldo Mill⁴, Paulo A. Lotufo³, Antonio Luiz P. Ribeiro¹, Bruce B. Duncan², Luisa C. C. Brant¹, Sandhi M. Barreto¹

¹Medical School & Clinical Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil;

²Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil;

³Center for Clinical and Epidemiologic Research, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil;

⁴Department of Physiological Sciences, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brazil

[Artigo publicado no periódico Plos One em 04 de fevereiro de 2019]

Abstract

Background: Arterial stiffness has been associated with renal dysfunction and its progression, but the pathophysiological relation underlying this association has not been fully established, particularly among individuals without hypertension and diabetes. We investigated the cross-sectional associations between arterial stiffness and renal function in adults without cardiovascular disease, and whether this association remained among subjects without hypertension and diabetes. **Methods:** All eligible participants from ELSA-Brasil (2008-2010), aged 35 to 74 years (N=13,586) were included, of whom 7,979 were free from hypertension and diabetes. The response variables were: 1) low glomerular filtration rate (eGFR<60ml/min/1.73m²) estimated by CKD-EPI; 2) increased albumin/creatinine ratio (ACR $\geq$ 30mg/g); and 3) chronic kidney disease (CKD). Arterial stiffness was ascertained by the carotid-femoral pulse wave velocity (PWV). The covariates were sex, age, race/color, level of schooling, smoking, body mass index, total cholesterol/HDL-c, glycated hemoglobin, diabetes, systolic blood pressure, heart rate and use of antihypertensive drugs. Logistic regression was used to examine the associations. **Results:** After all adjustments, 1 m/s increase in PWV was associated with ORs equal to 1.10 (95%CI: 1.04-1.16), 1.10 (95%CI: 1.05-1.16) and 1.12 (95%CI: 1.08-1.17) of low eGFR, high ACR, and CKD, respectively. In subjects without hypertension and diabetes, these ORs were 1.19 (95%CI: 1.07-1.33), 1.20 (95%CI: 1.07-1.32) and 1.21 (95%CI: 1.11-1.30), respectively. **Conclusion:** The increase in PWV was associated with all renal dysfunction markers, even in individuals

without hypertension and diabetes, suggesting a relation that is not completely mediated by the presence of these conditions.

Keywords: Arterial stiffness, glomerular filtration rate, albumin/creatinine ratio, chronic kidney disease, hypertension, diabetes, ELSA-Brasil.

Introduction

Arterial stiffness results from a structural change in the arteries related to excess production of collagen fibers and/or abnormal loss of elastin. It is an established risk factor for cardiovascular disease (CVD) and has also been associated with the incidence and progression of chronic kidney disease (CKD) [1,2] and cardiovascular mortality in patients with CKD [3,4]. The kidneys have a low impedance and resistance vascular system; thus, they are passively perfused by high flow and prone to greater transmission of pulsatile energy and glomerular injury, as a consequence of increased arterial stiffness [5-7].

In addition, increased arterial stiffness leads to greater pressure variability and contributes to functional changes in the cardiovascular system, including the microcirculation of organs, such as kidneys and brain [1,8-10]. When arterial stiffness increases, vascular networks of the renal system are exposed to greater pressure and pulsation oscillations [8,11], since the kidneys, unlike other organs, are easily affected by increases in blood pressure [1,12], which can potentially damage glomerular capillaries. Therefore, it is suggested that increased arterial stiffness plays a role in the early stages of renal dysfunction [13].

The positive association between arterial stiffness and renal dysfunction has been reported mainly among subjects with end-stage CKD [14-16] but has also been found in subjects at early stages of CKD [17-21] and in population-based studies [3,18,22]. Similarly, clinical trials have also shown a positive association between arterial stiffness and disease progression, including the initiation of replacement therapy in individuals at advanced stages of CKD [16,19,20,23].

Although this possible pathophysiological explanation on why greater arterial stiffness is associated with renal dysfunction has already been shown in previous studies, there are still inconsistencies in the literature [7,13]. Especially, we do not know whether the

relation between arterial stiffness and CKD is fully explained by the presence of hypertension (hypertension) and diabetes (diabetes), the main risk factors for the onset of CKD [24-26] and CVD. The only population-based study so far that examined the association between pulse wave velocity (PWV) and albumin/creatinine ratio (ACR) in subjects with and without hypertension or diabetes found a stronger association among individuals with these conditions as compared to those without them [18]. However, the above-mentioned study did not examine the association between PWV and estimated glomerular filtration rate (eGFR) nor did it verify whether the association remained significant among subjects without both hypertension and diabetes simultaneously.

This study aims to help closing these gaps related to investigating the association between carotid-femoral PWV and renal dysfunction as measured by eGFR, ACR and CKD in middle-aged adults, with no cardiovascular disease, and in a subset of participants from the same cohort free of hypertension and diabetes. Our hypothesis is that arterial stiffness is associated with renal dysfunction as measured by the three variables, both in the general population and in the subgroup without hypertension and diabetes.

Materials and Methods

This study used baseline data from the ELSA-Brasil (2008-2010), a multicenter cohort study of 15,105 civil servants, aged 35 to 74 years, active and retired, recruited from higher education and research institutions from six Brazilian cities: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) - Belo Horizonte, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) - Porto Alegre, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) - Rio de Janeiro, Universidade Federal da Bahia (UFBA) - Salvador, Universidade de São Paulo - São Paulo and Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) - Vitória. The main objectives of ELSA-Brasil were to investigate the incidence and progression of diabetes and CVD; and examine the biological, behavioral, environmental, occupational, psychological and social factors related to these diseases and their complications, trying to build a causal model that reflects their interrelations [27]. During baseline, all participants were submitted to face-to-face interviews, clinical examinations, anthropometric measurements, and laboratory and imaging examinations conducted by trained and certified research assistants [27]. More details on the study methodology and the cohort profile have been previously described [27-29].

The ELSA-Brasil was approved by the National Committee for Ethics in Research (CONEP Brazil, no. 976/2006), and by each of the following ethics review boards of the sites involved in the study: UFMG Research Ethics Committee; UFRGS Research Ethics Committee; Fiocruz Research Ethics Committee; UFBA Committee for Ethics in Research with Human Beings of the Health Sciences Institute; USP Code of Ethics; and UFES Human Research Ethics Committee.

Population of the present study

Out of 15,105 participants of ELSA-Brasil, those with unvalid PWV data (N=380), missing data for serum creatinine (N=6) and ACR (N=426), or with self-reported CVD (N=707) were excluded. Thus, the total sample of this study was 13,586 subjects.

Study Variables

Evaluation of renal function

The response variables were eGFR, ACR and CKD. The participants were submitted to a 12-hour urine volume test and blood tests after a 12-hour fast [28]. Creatinine was measured by the colorimetric enzymatic assay (Jaffé method) and microalbuminuria was determined by immunochemical assay (nephelometry) [27]. Subjects were classified according to the ACR into risk categories under 30 mg/g and greater than or equal to 30 mg/g.

CKD-EPI equation was used to estimate the eGFR (eGFR) with no correction for race/color [30]. Subjects were classified according to the eGFR into risk categories < 60 ml/min/1.73 m² or ≥ 60 ml/min/1.73 m². CKD was defined as values eGFR < 60 ml/min/1.73 m² or ACR ≥ 30 mg/g.

Evaluation of arterial stiffness

Arterial stiffness was measured by the PWV obtained by a validated automatic device (Complior, Artech Medica, France), with the subject lying in a room with a temperature between 20 °C and 24 °C [31,32]. The PWV measures aortic stiffness, which is the main parameter reflecting the buffering properties of the arterial bed [33], and is an independent predictor of cardiovascular events in different populations [2,34]. Before the PWV measurement, blood pressure was measured with the subject lying

down using an oscillometric device (Omron HRM 705 CP) on the right arm. Measurement of the distance from the suprasternal notch to the right femoral pulse was performed with a tape measure. Pulse sensors were positioned in the right carotid and femoral arteries, allowing the visualization of pulse waves on a computer screen [31].

A software identifies the pulse waves with good recording quality. The PWV is calculated by dividing the distance from the suprasternal notch to the femoral pulse by the time lag between the carotid and femoral pulses. The PWV of each participant was calculated by the arithmetic mean obtained in ten consecutive cardiac cycles at a regular heart rate [31].

Covariables

The covariables included age, sex, race/color (black, white, brown (“pardo” - mixed), Asian, Brazilian indigenous), level of schooling (incomplete middle school, middle school, complete high school, undergraduate studies), smoking (Yes - smokers/No - nonsmokers or former smokers), total cholesterol/HDL-C ratio, glycated hemoglobin, body mass index (BMI), diabetes, systolic blood pressure (SBP), heart rate (HR) and use of antihypertensive drugs. Alcohol consumption was assessed via questionnaire and was dichotomized according to the amount ingested per week (men ≥ 210 g; women ≥ 140 g). Level of Total cholesterol and HDL-c were measured using standardized automated enzymatic colorimetric methods on blood samples collected after a 12-hour fast. Glycated hemoglobin was measured using HPLC (Bio-Rad D-10 Dual Program Laboratories). BMI was defined as weight divided by squared height and classified according to the standard definition. The presence of diabetes was defined by a reported medical diagnosis of diabetes and/or use of medication for diabetes and/or fasting glycemia greater or equal 126 mg/dL, and/or 75 g oral glucose tolerance test greater or equal 200 mg/dL, and/or Hb A1C greater or equal 6.5%. Blood pressure was measured immediately before the PWV measurement, with the subject lying down, using an oscillometric device (Omron HRM 705 CP) on the right arm [31]. Information on the use of antihypertensive medications was obtained based on subjects' self-reports. Hypertension was defined by systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg and/or use of antihypertensive medication. HR was measured three times after a 5-minute rest, with the subject sitting up, using a validated

oscilometric device (Omron HEM-705 CP), and then it was estimated based on the arithmetic mean of the second and third measurements.

Data analysis

Logistic regression models were used to evaluate the association between the PWV and the three endpoints of interest: low eGFR, increased ACR and presence of CKD. Firstly, a univariate analysis was performed between the PWV and each renal function variable (Model 0). Model 1 included adjustment by age, sex, race/color, and schooling. Model 2 added to model 1 the variables smoking, BMI, glycated hemoglobin, and total cholesterol/HDL ratio. Model 3 added the variables diabetes, use of antihypertensive medications, SBP and HR to model 2. In the final model having low eGFR as an endpoint included adjustment by ACR (continuous), and the model for increased ACR included adjustment by GFR (continuous). Alcohol consumption was added to the models but it did not remain statistically significant, and, for this reason it was not retained in any of the final models.

Finally, the same analyses were performed considering only the participants without hypertension or diabetes. As a result, the adjustment variables diabetes and use of antihypertensive medications were excluded from model 3. The level of significance was set at 5%.

All the analyses were performed using the Stata 14.0 software (Stata Corporation, College Station, USA).

Tables

Table 1: Descriptive characteristics of participants from baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), 2008-2010, (N=13586).

Characteristics	% or mean (SD)	
	General population N: 13586	Without hypertension and diabetes N: 7979
Age (years), mean (SD)	51.7 (9)	49.3 (8.3)
Sex, (%)		
<i>Female</i>	54.5	58.1
Race/color, (%)		
<i>White</i>	52.6	57.2
<i>Brown</i>	27.9	27.0
<i>Black</i>	15.9	12.3
<i>Asian descendent</i>	2.5	2.5
<i>Brazilian Indigenous</i>	1.0	0.9
Level of Schooling, (%)		
<i>Undergraduate studies</i>	53.3	59.2
<i>Complete high school</i>	34.7	32.5
<i>Middle school</i>	6.5	4.9
<i>Incomplete middle school</i>	5.4	3.4
Smoking, (%)	13.1	13.2
Total cholesterol/HDL-C ratio, mean (SD)	3.96 (1.0)	3.84 (0.1)
Glycated hemoglobin, mean (SD)	5.45 (0.9)	5.18 (0.5)
Body mass index, mean (SD)	26.8 (4.6)	25.8 (4.2)
Diabetes Mellitus, (%)	14.7	-
Hypertension, (%)	33.8	-
Use of antihypertensive, (%)	26.9	-
Heart rate (bpm), mean (SD)	70 (10)	69.9 (9.6)
Systolic blood pressure (mmHg), mean (SD)	126 (18)	119 (12)
eGFR < 60 ml/min/1.73m ² , (%)	4.2	2.0
Albumin/creatinine ratio ≥ 30 mg/g, (%)	4.7	2.2
CKD, (%)	8.2	4.1
PWV (m/s) mean (SD)	9.3 (1.8)	8.7 (1.2)

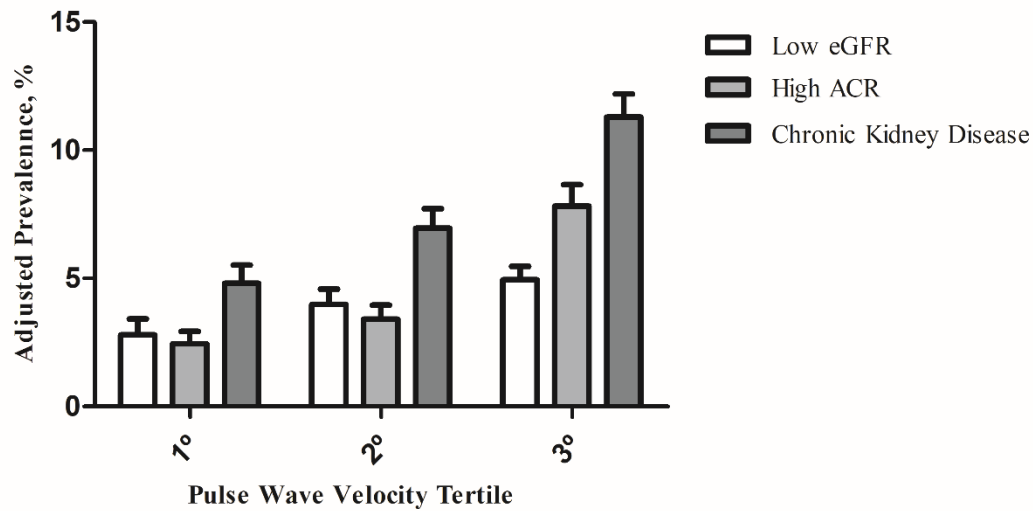


Fig 1: Prevalence of low estimated glomerular filtration rate (eGFR), elevated serum albumin/creatinine ratio (ACR), and chronic kidney disease according to tertile of pulse wave velocity adjusted by age, sex and race/color, and 95% HbA1c interval in the general population (ELSA-Brasil, 2008-2010).

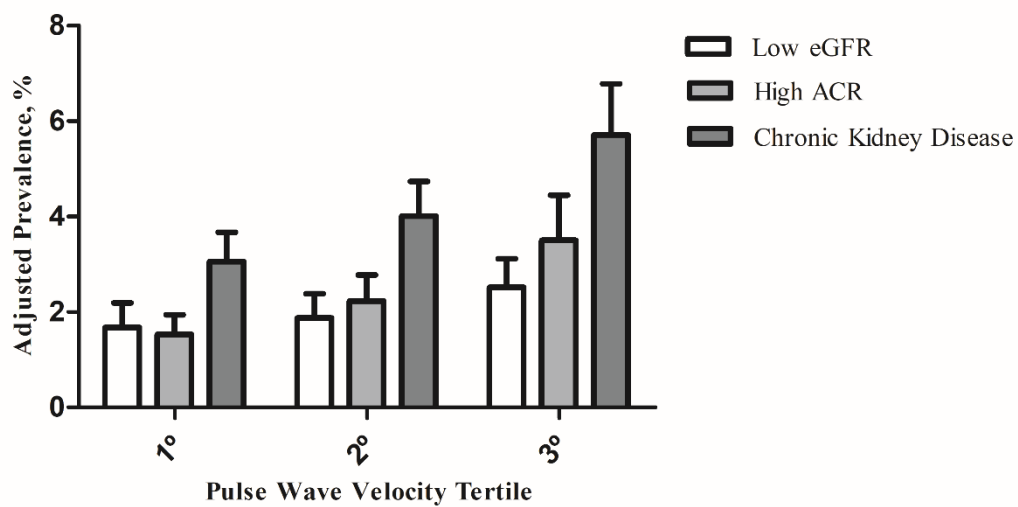


Fig 2: Prevalence of low estimated glomerular filtration rate (eGFR), elevated serum albumin/creatinine ratio (ACR), and chronic kidney disease according to tertile of pulse wave velocity adjusted by age, sex and race/color, and 95% confidence interval in adults free of hypertension and diabetes (ELSA-Brasil, 2008-2010)

Table 2. Logistic regression models of the association between pulse wave velocity (m/s) and renal function markers in adults without CVD, participants in the ELSA-Brasil cohort baseline, 2008-2010.

Models	OR (95% CI) ¹	eGFR	ACR	Chronic Kidney Disease
		< 60ml/min/1,73m ²	≥30 mg/g	
Univariate model		1.38 (1.33; 1.43)***	1.37 (1.33;1.42)***	1.40 (1.37;1.45)***
Model 1 – adjusted by age, sex, race/color and schooling		1.13 (1.08;1.18)***	1.31 (1.26;1.36)***	1.23 (1.19;1.27)***
Model 2 – model 1 + smoking, BMI, HbA1c, total cholesterol/HDL-C		1.11 (1.07; 1.17)***	1.25 (1.20;1.30)***	1.19 (1.15;1.23)***
Model 3 - model 2 + diabetes, antihypertensive drugs, SBP e HR		1.11 (1.06;1.17)***	1.12 (1.06;1.17)***	1.12 (1.08;1.17)***
Model 4 ² – model 3 + ACR or eGFR		1.10 (1.04;1.16)**	1.10 (1.05;1.16)***	—

¹ The OR represent the chances of low eGFR and high ACR related with an increase of 1m/s in pulse wave velocity. ²Model 4 for GFR was adjusted by ACR and e Model 4 for ACR was adjusted by eGFR. OR: odds ratio, CI: confidence interval. eGFR: glomerular filtration rate. ACR: albumin/creatinine ratio. BMI: Body mass index. HbA1c: glycated hemoglobin HR: heart rate. SBP: systolic blood pressure. **p<0.01 ***p<0.001

Table 3. Logistic regression models of the association between pulse wave velocity (m/s) and renal function markers in adults without CVD and free of hypertension and diabetes, participants in the ELSA-Brasil cohort baseline, 2008-2010.

Models	OR (95% CI) ¹	eGFR	ACR	Chronic Kidney Disease
		<60 ml/min/1,73m ²	≥30 mg/g	
Univariate model		1.44 (1.33;1.55)***	1.27 (1.17;1.38)***	1.37 (1.28;1.45)***
Model 1 – adjusted by age, sex, race/color and schooling		1.16 (1.05;1.28)**	1.22 (1.11;1.34)***	1.21 (1.13;1.30)***
Model 2 – model 1 + smoking, BMI, HbA1c, total cholesterol/HDL-C		1.15 (1.05;1.27)**	1.22 (1.11;1.35)***	1.20 (1.12;1.29)***
Model 3 - model 2 + SBP e HR		1.20 (1.08;1.33)**	1.19 (1.07;1.32)**	1.21 (1.11;1.30)***
Model 4 ² – model 3 + ACR or eGFR		1.19 (1.07;1.33)**	1.20 (1.07;1.32)**	—

¹ The OR represent the chances of low eGFR and high ACR related with an increase of 1m/s of pulse wave velocity. ²Model 4 for GFR was adjusted by ACR and e Model 4 for ACR was adjusted by eGFR. OR: odds ratio, CI: confidence interval. eGFR: glomerular filtration rate. ACR: albumin/creatinine ratio. BMI: Body mass index. HbA1c: glycated hemoglobin HR: heart rate. SBP: systolic blood pressure. **p<0.01 ***p<0.001

Results

Among the 13586 participants of the ELSA-Brasil baseline enrolled in this study, the mean age was 51.7 ± 9 years, 54.5% were female, and mostly self-reported their race/color as White (52.6%), and had complete higher education (53.3%), 95.8% of the subjects had eGFR higher than $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ mean, 95.3% had ACR below 30 mg/g and 8.2% had CKD. The mean PWV was $9.3 \pm 1.8 \text{ m/s}$ (Table 1). The means of eGFR (S1 Table), ACR (S2 Table), PWV (S3 Table) and prevalence of CKD (S4 Table) according to age groups and sex can be seen in the Supplementary Tables.

When we investigated the prevalence of eGFR, ACR and CKD according to tertiles of PWV adjusted for age, sex- and race (Fig 1), we found that those in the highest PWV tertile had the highest prevalences of low eGFR, high ARC and CKD, and the figure also suggests an increasing gradient from the 1st to the 3rd PWV distribution tertile. After excluding subjects with hypertension and diabetes (Fig 2), the prevalences of low eGFR, high ARC and CKD are lower than those of the general population, but the same tendency of increasing gradient in the prevalence between the 1^o and 3^o tertiles of the PWV is noticed.

In the univariate analysis of the association between PWV and low eGFR, a 1 m/s increase in PWV was associated with a 38% increase in the odds of $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. After adjusting for sociodemographic variables, there was a marked reduction in the magnitude of the association (OR: 1.13; 95%CI: 1.08-1.18), particularly when adding age as a variable. Behavioral and clinical factors led to a slight decrease in the magnitude of the association (OR: 1.11; 95%CI: 1.07-1.17), and after adding the ACR to the final model, each 1 m/s increase in the mean PWV led to a 10% increase in the odds of low eGFR (OR 1.10; 95%CI: 1.04-1.16) (Table 2).

As for the relation between the PWV and elevated ACR, we observed a greater reduction in the magnitude of the association after adding behavioral and clinical factors to the initial models (Model 3), and this difference was observed particularly when adding pressure-related variables. The final adjustment for eGFR did not significantly alter the magnitude of the association between PWV and elevated ACR (OR: 1.10; 95%CI: 1.05-1.16; $p < 0.001$) (Table 2). In conclusion, the results in Table 2 show, in the crude model of the association between PWV and CKD, that the odds of CKD increased

by 40% with every 1 m/s increase in the mean PWV and, after all adjustments, the magnitude of the association increased to 12% (OR: 1.12; 95% CI: 1.08-1.17).

The results of the analysis restricted to subjects with no hypertension and/or diabetes (Table 3) were similar to those of the previous analysis, i.e., with statistically significant associations between PWV and low eGFR, elevated ACR and CKD. In the final models regarding the three response variables, the magnitudes of the associations, after all adjustments, are higher than those in Table 2. At every 1 m/s increase in the mean PWV, the odds of eGFR <60 ml/min/1.73m², ACR ≤30 mg/g and CKD increased by 19%, 20% and 21%, respectively (Table 3).

Discussion

In a large cohort of Brazilian civil servants, we found that a 1 m/s increase in the PWV was associated with a 10% increase in the odds of eGFR <60 ml/min/1.73m², 10% in the odds of ACR ≤30 mg/g and 12% in the odds of presenting CKD, even after adjusting for sociodemographic, behavioral and clinical factors. In addition, by excluding subjects with hypertension and diabetes, we found that these associations remained statistically significant and with slightly greater magnitudes.

Our findings reveal that there is a relation between increased arterial stiffness and renal dysfunction, suggesting that arterial stiffness may contribute to the genesis of CKD, regardless of established CVD risk factors, or that arterial stiffness may be a consequence of CKD and possibly involved in the greater risk of cardiovascular events in individuals with CVD. Moreover, the fact that the magnitude of the associations is slightly greater in individuals with no hypertension and diabetes suggests that the effect of arterial stiffness on worsening of renal function does not require the presence of hypertension or diabetes, which are the main risk factors for CKD and related to greater arterial stiffness [35-37].

Note that the magnitude of the crude association between PWV and eGFR decreased particularly after adjusting for age. Some studies have demonstrated that the number of nephrons, and consequently the area of glomerular filtration, decrease with advancing age, even in the absence of any comorbidities. The greatest decline in the OR for high ACR associated with PWV occurs after adjusting for blood pressure. This may happen because changes in blood pressure levels can damage renal glomeruli, that is, cause

endothelial damage, and result in an increased vascular permeability, culminating in proteinuria and loss of glomerular filtration capacity [6,18]. Hypertension and diabetes may weaken the glomerular basal membrane and decrease the number of podocytes [38-40]. It is worth noting that the increase in the PWV may precede the rise in blood pressure and the consequent use of antihypertensive drugs [10] and that, therefore, these two factors can be considered as part of the causal link between increased PWV and renal dysfunction.

The final results observed are consistent with several studies looking into the cross-sectional relation between increased arterial stiffness and abnormal renal function, both in general populations [18,41,42] and in patients with established CKD [19,23]. Increased arterial stiffness is also associated with changes in renal function in other population-based studies [15,20] or selected patients, such as those with diabetes [43,44]. In a population-based cohort study in China with 7154 subjects with a mean age of 54 years, a 1 m/s increase in PWV was able to predict a 15% increase (95%CI: 1.07-1.23) in the odds of presenting proteinuria after 3 years of follow-up [13]. In 2129 subjects of the "Health ABC Study", a 1 m/s increase in the PWV led to a 39% increase in the odds of developing CKD (95%CI: 1.09-1.77) after 9 years of follow-up [15].

Complex pathophysiological mechanisms may explain the associations found in this study. Our results support the hypothesis that greater arterial stiffness generates a high pulsatility flow in the kidneys, which have low impedance and low resistance vascular bed, and are more prone to structural damage to their small arterioles and capillaries in the presence of greater pulsatility [7,10]. Woodard *et al.*, 2014, conducted a mediation analysis on the inverse relation between aortic stiffness and eGFR in elders, and found that 34% of this relation is mediated by high pulsatility. Local control of renal blood flow is mediated, in part, by the myogenic tone of resistance vessels, and this self-regulation protects the kidneys from systemic blood pressure oscillations. When the perfusion pressure increases, vessels contract in an attempt to maintain constant blood flow and eGFR which, in turn, increases resistance, limits hyperperfusion of the organ, and may lead to excessive vasoconstriction and structural damage to microvessels [1,5,15]. Thus, poor renal autoregulation seems to play an important role in the pathogenesis of progressive glomerular injury [46,47], which, over time, may lead to increased vascular patency, culminating in proteinuria and loss of glomerular filtration capacity. In addition, the increase of PWV may contribute to renal microvascular

endothelial dysfunction [48], which would result in loss of vasodilating capacity due to lower bioavailability of nitric oxide [6].

Although our results corroborate evidences from longitudinal studies of a potential causal role of increased PWV on renal dysfunction, they come from a cross-sectional study, and cannot provide evidence of causality. It is worth mentioning that CKD itself or impaired renal function may accelerate arterial stiffness, i.e. there may be a bidirectional relation between arterial stiffness and renal function [5]. Deterioration of renal function could promote increased arterial stiffness due to the presence of risk factors for CVD or through hemodynamic and metabolic mechanisms, such as hypervolemia secondary to CKD, abnormal calcium and phosphorus metabolism - leading to calcification of vessel walls, the direct effect of uremic toxins, and hyperactivation of the renin-angiotensin system [3,4,7]. In addition, patients with decreased renal function also show signs of systemic inflammation with high levels of cytokines, and studies have shown a relation between chronic inflammation and loss of vascular compliance leading to subclinical arterial stiffness in CKD [12,49]. However, it is worth noting that only 71 subjects in this study (0.52% of the participants) had a eGFR of less than 45 ml/min/1.73m² and the same number had very abnormal ACR (*greater or equal 300 mg/g*), circumstances under which a greater effect of renal function on increasing arterial stiffness is observed.

Other studies found results that diverge from those presented here. Results from the 3rd generation of the Framingham Heart Study showed that higher PWV did not help predict increased eGFR (OR: 1.06; 95%CI: 0.89-1.26), but helped predict progression from normo- to microalbuminuria (OR: 1.19; 95%CI: 1.01-1.40). The authors suggested that this was probably due to the young age of participants (mean age 40 years) [36]. A study with 1717 subjects with eGFR between 59 and 30 mL/min/1.73 m²; mean age 73 years, found that arterial stiffness was not statistically associated with eGFR, and only a weakly associated with albuminuria [50]. The inclusion criteria and adjustment factors can also explain differences in results across studies. For example, some studies on PWV and renal dysfunction do not adjust the analysis for HR [17,22], which can influence PWV through the effect of ejected blood volume variations [5].

Regarding the analysis restricted to subjects with no hypertension and diabetes, our findings suggest that there may be a direct and slightly greater effect of increased

arterial stiffness in worsening renal function, not mediated by hypertension and/or diabetes. Considering that arterial stiffness contributes to the pathogenesis of hypertension [10], we hypothesize it could also be directly implicated in the genesis of CKD, regardless of hypertension and diabetes. Liu *et al.* (2010), however, identified a much stronger association between arterial stiffness and albuminuria in subjects with diabetes or hypertension compared to those without these conditions [18]. However, in the aforementioned study, the non-hypertension subgroup included individuals with diabetes, just as the non-diabetes subgroup included subjects with hypertension, and the analysis did not exclude subjects with established CVD. In our study we also evaluated the association of PWV with low eGFR and CKD, and included adjustments for important factors, such the use of antihypertensive or antidiabetic drugs, not addressed in the study by Liu *et al.*

Our main limitation lies in the cross-sectional nature of the study, that precludes determining the direction of the observed associations. Also, we did not investigate clinical factors that contribute to PWV increase and that may result from abnormal renal function, such as changes in calcium and phosphorus levels [3]. The indicators of renal function used in this study were measured at a single time, i.e., we did not consider the duration of at least three months of renal abnormalities, as require to define CKD, because this is not feasible in large epidemiological studies such as ours. Finally, our PWV values are likely to be underestimated, and cannot be directly compared with values obtained in other studies because, in ELSA-Brasil, we did not consider the wave traveled distance from suprasternal notch to carotid artery. However, the resulting measurement errors in PWV are likely to be nondifferential, thus, we believe that the observed associations between PWV and renal function are conservative, i.e., biased towards the null.

However, this study is an addition to further evidence of the association between PWV and renal dysfunction, especially by showing that this association persists in subjects without diabetes and hypertension, suggesting that the relation between arterial stiffness and renal dysfunction may not be mediated by their presence. In the near future, the ELSA-Brasil will allow us to estimate the independent contribution of PWV to the incidence of renal dysfunction, as well as its progression. Because the PWV is being

measured after a nine-years follow-up, the bidirectional relation between arterial stiffness and renal function may also be studied in more details.

Acknowledgments

We would like to thank all ELSA-Brasil participants for their valuable contribution to this study. This study was funded by the Brazilian Ministry of Health (Department of Science and Technology) and the Brazilian Ministry of Science, Technology and Innovation (FINEP, Financiadora de Estudos e Projetos and CNPq, National Research Council), Grant No 01 06 0010.00, 01 06 0212.00, 01 06 0300.00, 01 06 0278.00, 01 06 0115.00 and 01 06 0071.00. SMB, ALPR, JGM, BBD and PAL are research fellows of the National Research Council (CNPq). SMB and ALPR are supported by a research grant from the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Brazil. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

References

1. Garnier A, Briet M. Arterial stiffness and chronic kidney disease. *Pulse* 2015; 3(3-4): 229-241.
2. Ben Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(7): 636–646.
3. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Huang JJ. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(3): 494 –501
4. Blacher J, Demuth K, Guerin AP, Safar ME, Moatti N, London GM. Influence of biochemical alterations on arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(4): 535-41.
5. Salvi P, Parati G: Chronic kidney disease. Arterial stiffness and renal function - a complex relationship. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(1): 11-13.
6. Kim CS, Kim HY, Kang YU, Choi JS, Bae EH, et. al. Association of pulse wave velocity and pulse pressure with decline in kidney function. *J Clin Hypertens* 2014;16(5): 372-377.

7. Georgianos PI, Safaris PA, Liakopoulos V. Arterial Stiffness: a Novel Risk Factor for Kidney Injury Progression? *Am J Hypertens* 2015;28(8): 958-965.
8. Tomlinson LA. Methods for assessing arterial stiffness: technical considerations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21(6): 655-660.
9. King KS, Chen KX, Hulsey KM, McColl RW, Weiner MF, et al. White matter hyperintensities: use of aortic arch pulse wave velocity to predict volume independent of other cardiovascular risk factors. *Radiology* 2013;267(3): 709-717.
10. Mitchell GF. Arterial stiffness: insights from Framingham and Iceland. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24(1): 1-7.
11. Hamilton PK, Lockhart CJ, Quinn CE, Mcveigh G. Arterial Stiffness: clinical relevance, measurement and treatment. *Clin Sci* 2007;113(4): 157-170
12. Townsend RR, Tomiyama H. Arterial stiffness, kidney function, and chronic kidney disease progression. *Pulse* 1(2):123-130, 2013
13. Kong X, Ma X, Tang L, Wang Z, Li W, et. al. Arterial Stiffness evaluated by carotid-femoral pulse wave velocity increases the risk of chronic kidney disease in a Chinese population-based cohort. *Nephrology*, 2017;22(3), 205-212.
14. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;23(2): 586-593.
15. Madero M, Peralta C, Katz R, Fried L, Najjar S, Shlipak M. Association of arterial rigidity with incident kidney disease and kidney function decline: the Health ABC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(3): 424-433.
16. Chen S, Chang JM, Liu WC, Tsai YC, Tsai JC, Hsu PC. Brachial-ankle pulse wave velocity and rate of renal function decline and mortality in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6: 724 –732.
17. Hermans MM, Henry R, Dekker JM, Kooman JP, Kostense PJ, et. al. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(6): 1942-1952.
18. Liu CS, Pi-sunyer FX, Li CI, Davidson LE, Li TC, et. al. Albuminuria is strongly associated with arterial stiffness, especially in diabetic or hypertensive subjects—a population-based study (Taichung Community Health Study, TCHS). *Atherosclerosis* 2010;211(1): 315-321.

19. Ford ML, Tomlinson LA, Chapman TP, Rajkumar C, Holt SG. Aortic stiffness is independently associated with rate of renal function decline in chronic kidney disease stages 3 and 4. *Hypertension* 2010;55(5):1110–1115.
20. Tomiyama H, Tanaka H, Hashimoto H, Matsumoto C, Odaira M, et.al. Arterial stiffness and declines in individuals with normal renal function/early chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 2010;212(1): 345-350.
21. Peralta CA, Jacobs DR, Katz R, Ix JH, Madero M, et. al. Association of pulse pressure, arterial elasticity, and endothelial function with kidney function decline among adults with estimated GFR > 60 ml/min/1.73m²: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* 2012;59(1): 41-49.
22. Sengstock D, Sands RL, Gillespie BW, Zhang X, Kiser M, et. al. Dominance of traditional cardiovascular risk factors over renal function in predicting arterial stiffness in subjects with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(3): 853–861.
23. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, Parsa A, Weir M, Peruma LK. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study. *Am J Hypertens* 2010 200;23(3): 282-289.
24. Jha V, Garcia-garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, et al. Chronic Kidney Disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013;382(9888): 260-272.
25. Roderick P, et. al. Detecting chronic kidney disease in older people; what are the implications? *Age Ageing* 2008;37(2): 179 -186.
26. Gopinath B, Harris DC, Flood VM, Burlutsky G, Brand-Miller J, Mitchell P. Carbohydrate nutrition is associated with the 5-year incidence of chronic kidney disease. *J nutr* 2011;141(3): 433-439.
27. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho, MS, Chor D, et al. Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol* 2012;175(4): 315–324.
28. Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CPD, Felisbino-Mendes M, et al. Routines of organization of clinical tests and interviews in the ELSA-Brasil investigation center. *Rev Saude Publica* 2013;47:37-47.
29. Schmidt MI, Duncan BB, Moinho JG, Lotufo PA, Chor D, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol* 2015;44(1): 68-75.

30. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health* 2016;70: 380–389.
31. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, et al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública* 2013;47: 54-62.
32. Baldo MP, Cunha RS, Maria del Carmen BM, Chór D, Griep RH, et al. Carotid-femoral pulse wave velocity in a healthy adult sample: The ELSA-Brasil study. *Int J Cardiol*, 2018;251: 90-95.
33. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27(21): 2588 –2605.
34. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(13): 1318-1327.
35. Luft FC. Molecular mechanisms of arterial stiffness: new insights. *J Am Soc Hypertens* 2012;6(6): 436-438.
36. Upadhyay A, Hwang SJ, Mitchell GF, Vasan RS, Vita JA, et. al. Arterial Stiffness in Mild-to-Moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(9): 2044–2053.
37. Ishimura E, Shoji T, Emoto M, Motoyama K., Shinohara K, Matsumoto N. Renal insufficiency accelerates atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4): 186-190.
38. Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, Rifai N, Fox CS, et al. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation* 2005;111(11): 1370-1376.
39. Melo ROV, Toledo JCY, Souza DRS, Martin JFV. Factors associated with impaired urinary albumin excretion in hypertensive individuals: albuminuria and hypertension. *Int J Cardiol* 2010;145(2): 329-331.
40. Moreira HG, Sette JBC, Keiralla LCB, Alves SG, Pimenta E, et al. Diabetes mellitus, hipertensão arterial e doença renal crônica: estratégias terapêuticas e suas limitações. *Rev Bras Hipertens* 2008;15(2): 111-116.
41. Sedaghat S, Dawkins Arce FG, Verwoert GC, Hofman A, Ikram MA, et. al. Association of renal function with vascular stiffness in older adults: the Rotterdam study. *Age ageing* 2014;43(6): 827-833.

42. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, Rudnichi A, Benetos A, et al. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 2001;59(5): 1834 –1841.
43. Bouchi R, Babazono T, Mugishima M, Yoshida N, Nyumura I, et. al. Arterial stiffness is associated with incident albuminuria and decreased glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011;34: 2570-2575.
44. Sheen YJ, Lin JL, Li TC, Bau CT, Sheu WH. Peripheral arterial stiffness is independently associated with a rapid decline in estimated glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Biomed Res Int*: 2013; 1-10.
45. Woodard T, Sigurdsson S, Gotal JD, Torjesen AA, Inker LA, Aspelund T. Mediation analysis of aortic stiffness and renal microvascular function. *J Am Soc Nephrol* 2014;26(5): 1181-1187.
46. Mitchell GF. Arterial stiffness and wave reflection: biomarkers of cardiovascular risk. *Artery res* 2009;3(2): 56-64.
47. Loutzenhiser R, Bidani A, Chilton L. Renal myogenic response: Kinetic attributes and physiological role. *Circ Res* 2002;90(12):1316–1324.
48. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, et.al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA* 2012;308(9): 875-81.
49. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, et. al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(9): 1731-1740.
50. MCintyre NJ, Fluck RJ, MCintyre CW, Fakis A, Taal MW. Determinants of arterial stiffness in chronic kidney disease stage 3. *PLoS One* 2013;8(1):e55444.

Supplementary Materials

S1 Table. Mean and standard deviation of the distribution of Glomerular Filtration Rate (mL/min/1.73m²), according to age groups and sex.

Age groups (years)	MEN			WOMEN		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD
All ages	6186	84.6	14.8	7400	87	15.3
35-39	512	94.6	13.7	571	99.7	14.2
40-44	966	91.4	12.8	1064	94.9	13.9
45-49	1322	87.9	13.2	1546	90.7	13.8
50-54	1153	85.1	13	1420	87	13.2
55-59	983	81.4	12.7	1295	82.6	13.4
60-64	635	77.2	13.4	829	78.6	12.7
65-69	353	73.5	14.1	469	75.7	13.2
70-74	262	66.7	12.6	206	70.4	14.1

Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA – Brasil) 2008-2010.

S2 Table. Mean and standard deviation (SD) of the distribution of albumin/creatinine ratio (mg/g), according to age groups and sex.

Age groups (years)	MEN			WOMEN		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD
All ages	6186	18.3	126.3	7400	13.6	74.5
35-39	512	7.9	20.2	571	9.9	23.4
40-44	966	10.8	72.5	1064	10.7	27.8
45-49	1322	11.8	86.2	1546	12.9	71.7
50-54	1153	17.7	83.6	1420	11.4	21
55-59	983	16.4	92.9	1295	14.8	55.9
60-64	635	31.6	249.7	829	16	56.7
65-69	353	44	227.2	469	25.6	228.6
70-74	262	41.0	182	206	14.1	27.0

Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA – Brasil) 2008-2010.

S3 Table. Mean and standard deviation (SD) of Pulse Wave Velocity (m/s) distribution, according to age groups and sex.

Age groups (years)	MEN			WOMEN		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD
All ages	6186	9.7	1.8	7400	8.9	1.7
35-39	512	8.6	1.1	571	7.7	0.9
40-44	966	8.9	1.2	1064	8.1	1.2
45-49	1322	9.1	1.3	1546	8.5	1.2
50-54	1153	9.6	3.1	1420	8.9	1.4
55-59	983	10.1	1.8	1295	9.3	1.5
60-64	635	10.5	2.0	829	9.8	1.9
65-69	353	11.2	2.2	469	10.6	2.1
70-74	262	12	2.5	206	11	2.2

Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA – Brasil) 2008-2010.

S4 Table. Distribution of Chronic kidney disease, according to age groups and sex.

Age groups (years)	MEN		WOMEN	
	n	%	n	%
All ages	562	9.09	551	7.45
35-39	16	3.1	18	3.1
40-44	38	3.9	39	3.6
45-49	63	4.7	59	3.8
50-54	91	7.8	87	6.1
55-59	92	9.3	123	9.5
60-64	87	13.7	88	10.6
65-69	89	25.2	69	14.7
70-74	86	32.8	68	33

Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA – Brasil) 2008-2010

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, verificamos que a rigidez arterial foi independentemente associada à baixa TFG, RAC aumentada e DRC em uma grande coorte de adultos brasileiros sem doença cardiovascular estabelecida. Observamos também que as magnitudes de associação entre a VOP e indicadores da função renal apresentou discreto aumento ao realizarmos a análise restrita aos pacientes livres de HAS e DM. E isso soma-se a evidências no que tange a associação entre VOP e disfunção renal e inova ao mostrar que esta associação persiste e pode ser mais forte em indivíduos livres de DM e HAS. Esses resultados são relevantes por corroborarem a hipótese de haver uma relação entre a rigidez arterial e a disfunção renal que não é mediada pela presença de HAS e DM.

Considerando o crescimento acelerado de doenças crônicas não-transmissíveis, dentre elas a DRC e DCV, nossos resultados também reforçam a importância de conhecer o papel da rigidez arterial como fator precoce para o desenvolvimento da DRC e poder contribuir para melhorar a prevenção da doença em nível populacional, não apenas em indivíduos já em estágios avançados da doença, uma vez que o aumento da VOP pode preceder a HAS, um dos principais fatores de risco para a DRC (JHA, 2013), além de causar danos diretos em órgãos alvos (LEONCINI, 2006), como os rins.

Ainda não está totalmente esclarecido o mecanismo dessa associação, assim, esta dissertação fornece resultados que justificam a realização de novos estudos reforçando a importância do desenvolvimento de estudos longitudinais que investiguem o efeito da exposição ao aumento da rigidez arterial sobre a piora da função renal. Esse tipo de estudo permitirá aprofundar o conhecimento sobre as relações encontradas, especialmente quanto à causalidade. Por ser uma coorte, o ELSA-Brasil permitirá estimar em futuro próximo a contribuição independente da VOP sobre a incidência de disfunção renal bem como a sua progressão. Pelo fato de VOP estar sendo medida em um segundo momento da coorte (Onda 3), após dez anos de seguimento, a relação bidirecional entre a rigidez arterial e a função renal poderá também ser melhor estudada.

REFERÊNCIAS

1. AQUINO, E.M. et al. Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil): objectives and design. **Am J Epidemiol.** v.175, p.315–24, 2012.
2. BARRETO, S.M., et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. **J Epidemiol Community Health.** v.70, p.380–389, 2016
3. BEN SHLOMO, Y., SPEARS, M., BOUSTRED, C., et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. **J Am Coll Cardiol.** v.63, p.636–646, 2014
4. BENETOS, A., et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. **American journal of hypertension.** v.15, n12,p.1101-1108, 2002
5. BLACHER, J., PANNIER, B., GUERIN, A.P., MARCHAIS, S.J., SAFAR, M.E., LONDON, G.M. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. **Hypertension.** v.32, n.3, p.570-4, 1998
6. BLACHER, J., GUERIN, A.P., PANNIER, B., MARCHAIS, S.J., SAFAR, M.E., LONDON, G.M. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. **Circulation.** 11;99 (18),p.2434-2439, 1999.
7. BORGES, P.D., BEDENDO, J., FERNANDES, C. A. Perfil epidemiológico dos óbitos em terapia renal substitutiva e custo do tratamento. **Acta Paul Enferm.** V. 26, n. 5, p. 472-477, 2013.
8. BORTOLOTTI, L.A. Modifications of structural and functional properties of large arteries in diabetes mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.** v.58, n.2, p.176-84, 2007.
9. BOUTOUYRI, P. et al. Pharmacological Modulation of Arterial Stiffness. **Drugs.** v.71 n.13, p.1689-1701, 2011
10. BRIET, M., BOUTOUYRIE, P., LAURENT ,S., LONDON, G.M. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. **Kidney international.** v.82, n4, p.388-400, 2012.
11. CHEN, S. et al. Brachial-ankle pulse wave velocity and rate of renal function decline and mortality in chronic kidney disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, p. CJN. 07700910, 2011.

12. CICEK, Y. et al. Increased pulse wave velocity in patients with panic disorder: Independent vascular influence of panic disorder on arterial stiffness. **Journal of Psychosomatic Research**. v. 73, p. 145-148. 2012
13. CREWS, D.C., CHARLES, R.F., EVANS, M.K., ZONDERMAN, A.B., POWE, N.R. Poverty, race, and CKD in a racially and socioeconomically diverse urban population. **American Journal of Kidney Diseases**. v.55, n.6, p.992-1000, 2010.
14. CRUZ, C.F., CUNHA, G.O.D., SOUZA, S.R.P. Custo do tratamento dos pacientes com insuficiência renal crônica em estágio terminal no município de São Paulo, no período de 2008 a 2012. **Science in Health**. v. 5, p.6-11, 2014.
15. DELANAYE, P.; MARIAT, C.; MAILLARD, N., et al. Are the creatinine-based equations accurate to estimate glomerular filtration rate in African American populations? **Clin J Am Soc Nephrol**. v. 6, p. 906–12, 2011.
16. ELEWA, U. et al. Modifiable Risk Factors for Increased Arterial Stiffness in Outpatient Nephrology. **PLOS One**. v.10, n.4, 2015.
17. FARIA, N.V., TEIXEIRA, C.M.S., NUNES, S.F.L. Conhecimento dos usuários do programa HIPERDIA sobre a doença renal crônica. **J Manag Prim Health Care**. v. 5, n. 1, p. 4-9, 2014.
18. FILHO, G.B. **Bogliolo Patologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006
19. FORD, M.L., TOMLINSON, L.A., CHAPMAN, T.P., RAJKUMAR, C., HOLT, S.G. Aortic stiffness is independently associated with rate of renal function decline in chronic kidney disease stages 3 and 4. **Hypertension**. v.55, p.1110–1115, 2010.
20. GARNIER, A., BRIET, M. Arterial stiffness and chronic kidney disease. **Pulse**, v. 3, n. 3-4, p. 229-241, 2015.
21. GEORGIANOS, P.I., SAFARIS, P.A., LIAKOPOULOS, V. Arterial Stiffness: a Novel Risk Factor for Kidney Injury Progression? **American Journal of Hypertension**. v. 28, n. 8, 2015.
22. Global Burden of Disease, 2016. Disponível em: <<https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>> Acesso em: 11 Jan 2018
23. GOODMAN, W.G., LONDON, G., AMANN, K., BLOCK, G.A., GIACHELLI, C., HRUSKA, K.A., et.al. Vascular calcification in chronic kidney disease. **American journal of kidney diseases**. v.43, n.3, p.572-579, 2004
24. GOPINATH, B., et al. Carbohydrate nutrition is associated with the 5-year incidence of chronic kidney disease. **The Journal of nutrition**. v. 141, n. 3, p.433-9, 2011.

25. GUH, J.Y. Proteinuria versus albuminuria in chronic kidney disease. **Nephrology**. v. 15, n. 2, p.53-56, 2010.
26. HALL, J.E., GUYTON, A.C. **Fundamentos de Fisiologia**. Tradução 12ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012
27. HAMILTON, P.K., LOCKHART, C.J., QUINN, C.E., MCVEIGH, G. Arterial Stiffness: clinical relevance, measurement and treatment. **Clinical Science**. v. 113, p.157-170, 2007.
28. HERMANS, MM, HENRY, R, DEKKER, JM, KOOMAN JP, KOSTENSE PJ, NIJPELS, G, HEINE RJ, STEHOUWER CD. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study. **Journal of the American Society of Nephrology**. v. 18, n.6, p.1942-1952, 2007.
29. JHA, V., GARCIA-GARCIA, G., ISEKI, K., et al. Chronic Kidney Disease: global dimension and perspectives. **The Lancet**. v. 382, p.260-272, 2013.
30. KAESS, B.M., RONG, J., LARSON, M.G., HAMBURG, N.M., VITA, J.A., LEVY, D., BENJAMIN, E.J., VASAN, R.S., MITCHELL, G.F. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. **Jama**. v.308, n. 9, p. 875-81, 2012.
31. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Vol 3, 2013.
32. KIM, C.S., KIM, H.Y., KANG, Y.U., CHOI, J.S., BAE, E.H., MA, S.K., KIM, S.W. Association of pulse wave velocity and pulse pressure with decline in kidney function. **The Journal of Clinical Hypertension**. v.16, n.5, p.372-7, 2014.
33. KING, K.S., et al. White matter hyperintensities: use of aortic arch pulse wave velocity to predict volume independente of other cardiovascular risk factors. **Radiology** v. 267, p.709-17, 2013
34. KONG, X. et al. Arterial Stiffness evaluated by carotid-femoral pulse wave velocity increases the risk of chronic kidney disease in a Chinese population-based cohort. **Hong Kong Journal of Nephrology**. v. 17, 2015
35. LEVEY, A.S., CORESH, J. **Chronic kidney disease**. The Lancet. v. 379, p.165-80, 2012
36. LESSA, I. Níveis séricos de creatinina: hipercreatininemia em segmento da população adulta de Salvador, Brasil. **Rev Bras Epidemiol**. v. 7, n. 2, p. 176-86, 2004.

37. LEONCINI, G., RATTO, E., VIAZZI, F., VACCARO, V., PARODI, A., FALQUI, V., CONTI, N., TOMOLILLO, C., DEFERRARI, G., PONTREMOLI, R. Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension. **Hypertension**. v. 48n. 3, p.397-403, 2006.
38. LILITKARNTAKUL, P., DHAUN, N., MELVILLE, V., BLACKWELL, S., TALWAR, D.K., LIEBMAN, B. Blood pressure and not uraemia is the major determinant of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease and minimal co-morbidity. **Atherosclerosis**. v. 216, p.217–225, 2011.
39. LIU, C.S., PI-SUNYER, F.X., LI, C.I., DAVIDSON, L.E., LI, T.C., CHEN, W., LIN, C.C., HUANG, C.Y., LIN, W.Y. Albuminuria is strongly associated with arterial stiffness, especially in diabetic or hypertensive subjects—a population-based study (Taichung Community Health Study, TCHS). **Atherosclerosis**. v. 211, n.1p. 315-21, 2010.
40. LONDON, G.M., GUERIN, A.P., MARCHAIS, S.J., METIVIER, F., PANNIER, B., ADDA, H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. **Nephrology Dialysis Transplantation**. v.18n.9, p.1731-40, 2003.
41. LUFT, F. C. Molecular mechanisms of arterial stiffness: new insights. **Journal of the American Society of Hypertension**. v. 6, n. 6, p. 436-438, 2012.
42. MADERO, M. et al. Association of arterial rigidity with incident kidney disease and kidney function decline: the Health ABC study. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 8, n. 3, p. 424-433, 2013.
43. MANCIA, G. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **Blood pressure**. v. 22, n. 4, p. 193-278, 2013.
44. MATSUSHITA, K. Comparison of Risk Prediction Using the CKD-EPI Equation and the MDRD Study Equation for Estimated Glomerular Filtration Rate. **JAMA**. v. 307, n. 18, p. 1941-1951, 2012.
45. MCINTYRE, N.J., FLUCK, R.J., MCINTYRE CW, FAKIS A, TAAL MW. Determinants of arterial stiffness in chronic kidney disease stage 3. **Plos One**. v.8, n.1, 2013.
46. MENDES, R.S., BREGMAN, R. Avaliação e metas do tratamento da proteinúria. **Rev Bras Hipertensão**. v.17, n. 3, p. 174-177, 2010

47. MILAN, A. TOSELLO, F. Arterial stiffness: from physiology to clinical implications. **High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention**. v.18,n,1, p.1, 2011
48. MILL, J.G., et al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. **Revista de saúde pública**, v. 47, p. 54-62, 2013.
49. MITCHELL, G.F. Arterial stiffness: insights from Framingham and Iceland. **Current opinion in nephrology and hypertension**. v.24, n.1, p.1-7, 2015.
50. MOREIRA, H.G., et al. Diabetes mellitus, hipertensão arterial e doença renal crônica: estratégias terapêuticas e suas limitações. *Rev Bras Hipertens*. v.15, n.2, 2008
51. MOURA, L., PRESTES, I. V., DUNCAN, B. B., THOME, F. S., SCHMIDT, M. I. Dialysis for end stage renal disease financed through the Brazilian National Health System, 2000 to 2012. **BMC Nephrology**. v, 15, p. 111, 2014.
52. NORTON, J.M., MOXEY-MIMS, M.M., EGGERS, P.W., NARVA, A.S., STAR, R.A., KIMMEL, P.L., RODGERS, G.P. Social determinants of racial disparities in CKD. **Journal of the American Society of Nephrology**. v. 27, n.92576-95, 2016.
53. OLIVEIRA, R.B., OKAZAKI, H., STINGHEN, A.E., DRÜEKE, T.B., MASSY, Z.A., JORGETTI, V. Calcificação vascular em doença renal crônica: uma revisão. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. v. 35, n. 2, p.147-61, 2013.
54. PEIXOTO, L., AGUIAR, P., DE BRAGANÇA, R., MARTINS, J. R., ACABADO, A. J., DUCLA-SORES, J. L. Cystatin C: A Promising Marker of Renal Function in Patients with Systemic Lupus Erythematosus? **Acta Médica Portuguesa**. v. 28, n. 3, p.333-341, 2015.
55. PELAZZA, B. B. O Enfermeiro no Monitoramento da Pressão Central dos Hipertensos através da Tonometria de Aplanção. **Rev Bras Cardiol**. v.26, n. 6, p. 489-95. 2013.
56. PERALTA, C. A., et al. Association of pulse pressure, arterial elasticity, and endothelial function with kidney function decline among adults with estimated GFR> 60 ml/min/1.73 m²: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). **American journal of kidney diseases**. v. 59, n. 1, p. 41-49, 2012.
57. PINHO, NA, SILVA, G. V., PIERIN, A.M.G. Prevalência e fatores associados à doença renal crônica em pacientes internados em um hospital universitário na cidade de São Paulo, SP, Brasil. **J Bras Nefrol**. v.3, n. 7, p. 191-97, 2015.

58. PIZZI, O., BRANDÃO, A.A., MAGALHÃES, M.E., POZZAN, R., BRANDÃO, A.P. Velocidade de onda de pulso—o método e suas implicações prognósticas na hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertensão**. v.13, n.1, p. 59-62, 2006.
59. RODERICK, P. et. al. Detecting chronic kidney disease in older people; what are the implications? **Age and Ageing**. v. 37, p.179 -186, 2008.
60. ROSCIONI, S.S., ZEEUW, D., HELLEMONS, M.E. et al. A urinary peptide biomarker set predicts worsening of albuminuria in type 2 diabetes mellitus. **Diabetologia**. v. 56, p. 259–267, 2013.
61. SALVI, P., PARATI, G. Chronic kidney disease: Arterial stiffness and renal function - a complex relationship. **Nature Reviews Nephrology**. v.11, n.1, p. 11-13, 2015.
62. SCHMIDT, M.I., DUNCAN, B.B., MOINHO, J.G., LOTUFO, P.A., CHOR, D., BARRETO, S.M., et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **International Journal of Epidemiology**. v.44, n.1, p.68-75 2015.
63. SENGSTOCK, D., SANDS, R.L., GILLESPIE, B.W., ZHANG, X., KISER, M., EISELE, G., et. al. Dominance of traditional cardiovascular risk factors over renal function in predicting arterial stiffness in subjects with chronic kidney disease. **Nephrol Dial Transplant**. v.25, p.853–861, 2010.
64. SETHI, S. et al. Aortic stiffness: pathophysiology, clinical implications, and approach treatment. **Integrated Blood Pressure Control**. v.7, p. 29-34, 2014
65. SHIRWANY, N. A.; ZOU, M. Arterial stiffness: a brief review. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 31, n. 10, p. 1267-1276, 2010.
66. SIVIERO, P., MACHADO, C.J., RODRIGUES, R.N. Doença Renal Crônica: um agravamento de proporções crescentes na população brasileira. Belo Horizonte: UFMG/CEDEPLAR, 2013. p.17: il. - (Texto para discussão)
67. TAAL, M.W. Arterial stiffness in chronic kidney disease: an update. **Current opinion in nephrology and hypertension**. v. 23, n.2 p. 169-73, 2014.
68. TEMMAR, M., LIABEU, S., RENARD, C., CZERNICHOW, S., EL ESPER, N., SHAHAPUNI, I., et. al. Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. **Journal of hypertension**. v. 28, n. 1p. 163-9, 2010.
69. TOHIDI, M. et al. Incidence of Chronic Kidney Disease and Its Risk Factors, Results of Over 10 Year Follow Up in an Iranian Cohort. **PLoS One**. Vol 7. 2012
70. TOWNSEND, R.R., TOMIYAMA, H. Arterial stiffness, kidney function, and chronic kidney disease progression. **Pulse**. v. 1n. 2, p.123-30, 2013.

71. TOMIYAMA, H., TANAKA, H., HASHIMOTO, H., MATSUMOTO, C., ODAIRA, M., YAMADA, J., et.al. Arterial stiffness and declines in individuals with normal renal function/early chronic kidney disease. **Atherosclerosis**. v. 212, n.1, p. 345-50, 2010.
72. TOMLINSON, L. A. Methods for assessing arterial stiffness: technical considerations. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 21, n. 6, p. 655-660, 2012.
73. TOUSSAINT, N. D., LAU, K. K., STRAUSS, B. J., et al. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**. v.23, n.2, p.586-593, 2007.
74. WANG, M.C., TSAI, W.C., CHEN, J.Y., HUANG, J.J. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. **American Journal of Kidney Diseases**. v. 45,n.3, p.494-501, 2005
75. UPADHYAY, A. Arterial Stiffness in Mild-to-Moderate CKD. **J Am Soc Nephrol**. v.20, p. 2044–2053, 2009.
76. VLACHOPOULOS, C.; AZNAOURIDIS, K.; STEFANADIS, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American College of Cardiology**. v. 55, n. 13, p. 1318-1327, 2010.
77. ZHANG, L., WANG, F., WANG, L., WANG, W., LIU, B., LIU, J., et.al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. **The Lancet**. p. 815-22, 2012.

ANEXOS

ANEXO 1- APROVAÇÃO DA COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA (CONEP)

Fls. nº 109
Rubrica f

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CARTA Nº 976 CONEP/CNS/MS

Brasília, 04 de agosto de 2006.

Senhora Coordenadora,

Tendo a CONEP recebido desse CEP o projeto de pesquisa "*Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA*" Registro CEP-HU/USP 659/06 - CAAE 0016.1.198.000-06, Registro Sipar MS: nº 25000.083729/2006-38, Registro CONEP nº 13065, verifica-se que:

Trata-se de protocolo a ser desenvolvido por consórcio vencedor da Chamada Pública DECIT/MS/FINEP/CNPq que foi constituído por sete instituições de ensino superior e pesquisa de seis estados, das regiões Nordeste (Universidade Federal da Bahia), Sudeste (FIOCRUZ/RJ, USP, UERJ, UFMG e UFES) e Sul (UFRS). Será um estudo de coorte de 15 mil funcionários de instituições públicas com idade igual ou superior a 35 anos. A coorte será acompanhada anualmente para verificação do estado geral e, a cada três anos, será chamada para avaliações mais detalhadas que incluem exames clínicos. Os sujeitos de pesquisa serão entrevistados por pessoas treinadas e certificadas e os exames serão realizados por profissionais de saúde. O estudo tem como objetivos principais: estimar a incidência do diabetes e das doenças cardiovasculares e estudar sua história natural; investigar associações entre fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e complicações decorrentes, buscando compor modelo causal que contemple suas inter-relações; descrever a evolução temporal desses fatores e os determinantes dessa evolução; identificar modificadores de efeito das associações observadas; identificar diferenciais nos padrões de risco entre os centros participantes que possam expressar variações regionais relacionadas a essas doenças no país. Dentre os objetivos secundários consta "*estocar material biológico, para estudos futuros com diversos tipos de marcadores relacionados à inflamação, coagulação, disfunção endotelial, resistência à insulina, obesidade central, estresse e fatores de risco tradicionais, bem como prover a extração de DNA para exames genéticos futuros*". De acordo com informação da pág. 11 do protocolo, item "coleta de sangue", as amostras de sangue serão estocadas para

Fls. nº

Rubrica

110 *P*
f

Cont. Carta CONEP nº 976/2006

exames adicionais e formação de banco de DNA. Haverá um laboratório central que fará as "determinações básicas do estudo em amostras encaminhadas pelos centros de investigação", as "determinações simples" serão feitas nos próprios laboratórios. O banco de material biológico está em fase de planejamento com local e coordenador a serem definidos.

Diante do exposto, embora nos objetivos do estudo verifica-se que haverá também pesquisa genética, pelas informações do protocolo tal pesquisa não será realizada no momento, não estando descrito ainda (nem no protocolo, nem no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE) os procedimentos para tal. Portanto, nesse primeiro momento do estudo não se trata de projeto da área temática especial "genética humana" (Grupo I), conforme registrado na folha de rosto, mas sim, do grupo III. Nesse caso, a aprovação ética é delegada ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, devendo ser seguido o procedimento para projetos do grupo III, conforme o fluxograma disponível no site : <http://conselho.saude.gov.br> e no Manual Operacional para CEP. Não cabe, portanto, a referência a CONEP no 3º parágrafo da pág. 1 e no 6º parágrafo da pág.2 do TCLE. Evidenciamos, entretanto, que o armazenamento e utilização de materiais biológicos humanos no âmbito de projetos de pesquisa está regulamentado pela Resolução CNS 347/2005 e que o projeto em questão deve incluir as determinações dessa resolução. Quando for elaborado o protocolo para os estudos genéticos, deverá também ser cumprida a Resolução CNS 340/04 incluindo obtenção de TCLE específico. Em se tratando de pesquisa com funcionários de instituições públicas, cabe ressaltar o disposto no item IV.3 "b" da Res. 196/96.

Atenciosamente,

Corina Bontempo Duca de Freitas

CORINA BONTEMPO DUCA DE FREITAS
Secretária Executiva da
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

À Sua Senhoria

→ Sr(a) Maria Teresa Zulini da Costa
Cordenadora Comitê de Ética em Pesquisas
Hospital Universitário da Universidade de São Paulo - HU/USP
Av. Profº Lineu Prestes, 2565
Cidade Universitária São Paulo
Cep:05.508-900

C/ cópia para os CEPs: UFBA, FIOCRUZ/RJ, UERJ, UFMG, UFES e UFRS

**ANEXO 2- APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG
(COEP/UFMG)**

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

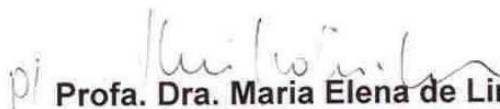
Parecer nº. ETIC 186/06

**Interesse: Prof. (a) Sandhi Maria Barreto
Depto. De Medicina Preventiva e Social
Faculdade de Medicina -UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 28 de junho de 2006 o projeto de pesquisa intitulado “**ELSA - Estudo longitudinal da saúde do adulto.**” bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG