

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Propragam de Pós-graduação em Saúde Pública

Júlia Sosa Antunes Cândido

ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES DE DISFUNÇÃO VASCULAR E
DOENÇA RENAL CRÔNICA NO ELSA-BRASIL

Belo Horizonte
2024

Júlia Sosa Antunes Cândido

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES DE DISFUNÇÃO VASCULAR E
DOENÇA RENAL CRÔNICA NO ELSA-BRASIL**

Tese de pesquisa apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para aprovação para titulação de doutorado em Saúde Pública (área de concentração em Epidemiologia).

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Sandhi Maria Barreto

Coorientadoras: Prof.^{as} Dr.^{as} Lidyane do Valle Camelo e Luisa Caldeira Brant

Belo Horizonte

2024

C217a Cândia, Júlia Sosa Antunes.
Associação entre marcadores de Disfunção Vascular e Doença Renal Crônica no ELSA-BRASIL [recursos eletrônicos]. / Júlia Sosa Antunes Cândia.
- - Belo Horizonte: 2024.
104f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Sandhi Maria Barreto.
Coorientador (a): Lidyane do Valle Camelo; Luisa Caldeira Brant. Área de concentração: Epidemiologia.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Insuficiência Renal Crônica. 2. Rigidez Vascular. 3. Calcificação Vascular. 4. Taxa de Filtração Glomerular. 5. Albuminas. 6. Creatinina. 7. Dissertação Acadêmica. 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: WJ 342

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Prof. Alessandro Fernandes Moreira **Pró-Reitora**

de Pós-Graduação Prof^a. Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Fernando Marcos dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof^a. Alamanda Kfoury Pereira

Vice-diretor

Prof^a. Cristina Gonçalves Alvim

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

Coordenadora

Prof^a. Alaneir de Fátima dos Santos

Sub-Coordenadora

Prof^a Lidyane do Valle Camelo

Colegiado

Prof^a. Alaneir de Fátima dos Santos

Prof^a Lidyane do Valle Camelo

Prof^a. Ilka Afonso Reis

Prof^a. Luana Giatti Golçalves

Prof^a. Amélia Augusta Friche

Prof^a. Débora Carvalho Malta

Discente Alenice Aliane Fonseca

Discente Jéssica Rasquim Araújo



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS FACULDADE DE
MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

ATA DE DEFESA DE TESE

Às **14:00** horas do dia **vinte e oito de fevereiro de 2024**, na plataforma *Lifesize* da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a defesa da **TESE** de **JÚLIA SOSA ANTUNES CÂNDIDO**, número de registro 2018711266, graduada no curso de ENFERMAGEM, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em SAÚDE PÚBLICA. A presidência da sessão coube à **professora Sandhi Maria Barreto - Orientadora (UFMG)**. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **Profa. Sandhi Maria Barreto - Orientadora (UFMG)**, **Profa. Lidyane do Valle Camelo-Coorientadora (UFMG)**, **Profa. Luisa Campos Caldeira Brant- Coorientadora (UFMG)**, **Prof. Antônio Alberto Lopes (Universidade Federal da Bahia)**, **Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro (UFMG)**, **Prof. Marcelo Martins Pinto Filho (HC-UFMG)**, **Prof. Marcelo Perim Baldo (Universidade Estadual de Montes Claros)**. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua Tese de doutorado, intitulada: **"Associação entre marcadores de disfunção vascular e doença renal crônica no ELSA-Brasil"**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar **APROVADA** a **TESE DE DOUTORADO**. O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 28 de fevereiro de 2024.

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Profa. Sandhi Maria Barreto - Orientadora UFMG)

Profa. Lidyane do Valle Camelo-Coorientadora (UFMG)

Profa. Luisa Campos Caldeira Brant- Coorientadora
(UFMG)

Prof. Antônio Alberto Lopes (Universidade Federal da
Bahia)

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro UFMG),

Prof. Marcelo Martins Pinto Filho (HC-UFMG)

Prof. Marcelo Perim Baldo (Universidade Estadual de Montes Claros)



Documento assinado eletronicamente por **Sandhi Maria Barreto, Presidente de comissão**, em 29/02/2024, às 16:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luisa Campos Caldeira Brant, Professora do Magistério Superior**, em 29/02/2024, às 16:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Perim Baldo, Usuário Externo**, em 29/02/2024, às 17:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Martins Pinto Filho, Usuário Externo**, em 29/02/2024, às 19:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lidyane do Valle Camelo, Professora do Magistério Superior**, em 04/03/2024, às 16:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Alberto Lopes, Usuário Externo**, em 21/03/2024, às 06:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Luiz Pinho Ribeiro, Coordenador(a)**, em 30/04/2024, às 10:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3056455** eo código CRC **CFE03884**.

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. Obrigada por me proporcionar maior crescimento profissional e pessoal.

À professora Lidiane do Valle Camelo, por sua disponibilidade em ajudar, ensinar e sanar minhas dúvidas, por sempre ser prestativa em todos os momentos que precisei.

À professora Luisa Campos Caldeira Brant, pelo conhecimento compartilhado e assertivo, por contribuir no melhor entendimento desse processo de aprendizagem.

Aos participantes do Projeto ELSA-Brasil, por contribuírem tanto ao longo desses anos de estudo.

À equipe do Projeto ELSA-Brasil UFMG, pela dedicação e compromisso com a construção do conhecimento científico, em especial à equipe do desfecho.

Ao Leo, Francisco e João, amores da minha vida. Leo, obrigada pelo amor, incentivo e parceria dessa trajetória e de tantas outras. Francisco e João, obrigada por me fazerem sentir o maior amor do mundo e me renovarem todos os dias.

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 e pelo amor.

À minha mãe, em especial, por estar sempre por nós, pela presença, pela amorosidade e carinho infinito.

À minha sogra Ereni e ao meu sogro Leonardo, pelo acolhimento de sempre, pela presença e carinho.

À Jack, agradeço o nosso (re)encontro, obrigada pelo cuidado e carinho diário com todos nós.

À todas as pessoas importantes na minha vida, amigos e famílias, em especial Gabriel, Dinda, Sara e Bunis.

RESUMO

Introdução: A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública global com alta prevalência, morbidade e mortalidade, sendo também associada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares. A DRC está associada à disfunção vascular em diversos sítios anatômicos. A perda de recuo elástico, devido à rigidez arterial e calcificação aórtica, resulta em alterações hemodinâmicas que por sua vez pode levar a danos em órgãos-alvo, como os rins. **Objetivos:** Primeiro, verificar se há relação entre a rigidez arterial, aferida pela velocidade da onda de pulso carotídea-femoral (VOPcf), e a incidência de doença renal crônica (DRC) em indivíduos e verificar se essa associação está presente em indivíduos sem hipertensão e diabetes. Segundo, investigar a associação entre a calcificação na aorta torácica e seus segmentos e a DRC em indivíduos sem doença cardiovascular estabelecida, verificando se a rigidez arterial é um confundidor dessa relação. **Métodos:** O primeiro artigo teve delineamento longitudinal com 11.647 participantes do ELSA-Brasil acompanhados por quatro anos (2008/10- 2012/14). A VOPcf basal foi agrupada por quartil, de acordo com pontos de corte específicos com relação a sexo. A presença de DRC foi verificada pela taxa de filtração glomerular (TFG - CKDEPI < 60 ml/min/1,73 m² e/ou relação albumina/creatinina ≥ 30 mg/g. Modelos de regressão logística foram executados para toda a coorte e uma subamostra livre de hipertensão e diabetes no início do estudo. O segundo artigo, tratou-se de um estudo transversal com 2.427 participantes do ELSA-Brasil, participantes da visita 2 do estudo em Belo Horizonte (2012-2015). A calcificação da aorta torácica (CAT) e seus segmentos ascendente (CATA), arco aórtico (CAA) e descendente (CATD) foi categorizada pelo grau de calcificação (0; maior que 0 e menor que 100UH; e maior que 100UH). A presença de DRC foi verificada pela TFG e CKDEPI < 60 ml/min/1,73m² e/ou relação albumina/creatinina ≥ 30 mg/g. **Resultados:** A chance de DRC foi de 42% (IC de 95%: 1,05;1,92) maior entre indivíduos no quartil superior da VOPcf. Entre os participantes normotensos e não diabéticos, os indivíduos do 2º, 3º e 4º quartis da VOPcf apresentaram maiores chances de desenvolver DRC, quando comparados aos do quartil inferior, sendo a magnitude dessa associação maior para aqueles do quartil superior (OR: 1,81 IC de 95%: 1,14;2,86). E ao analisar associação entre a calcificação aórtica e DRC, foi encontrada associação entre a CATD e DRC no grupo de maior grau de calcificação (OR: 2,66 - 1,05;6,71). A inclusão da VOP no modelo final elevou discretamente a magnitude da associação com CATD>100UH (OR: 2,75; 1,07-7,05). Não foi encontrada associação estatística para TAC, CATA e CAA. **Conclusão:** A maior VOPcf aumentou as chances de DRC e sugere que esse efeito é ainda maior em indivíduos sem diabetes e hipertensão. Maior

grau de CATD está associado positivamente à DRC, independente do nível de enrijecimento arterial. Nossos resultados reforçam a importância de conhecer o papel de marcadores vasculares subclínicos, como fatores precoces para o desenvolvimento da DRC, com vistas a melhorar a prevenção da doença em nível populacional.

Palavras-chaves: doença renal crônica; rigidez arterial; calcificação da aorta torácica; taxa de filtração glomerular; razão albumina/creatinina.

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is a global public health problem with high prevalence, morbidity, mortality, and is also associated with an increased risk of cardiovascular events. CKD is associated with vascular dysfunction in several anatomical sites. The loss of elastic recoil, due to arterial stiffness and aortic calcification, results in hemodynamic changes which in turn can lead to damage to end organs such as kidneys.

Objectives: First, verify the relationship between arterial stiffness, ascertained by carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV), and the incidence of chronic kidney disease (CKD) in individuals and verify if this association is present in individuals without hypertension and diabetes. Second, investigate the association between thoracic aorta calcification (TAC) and its segments and CKD in individuals without established cardiovascular disease, checking if arterial stiffness is a confounder of this relationship. **Methods:** The first article had a longitudinal design with 11,647 ELSA-Brasil participants followed for four years (2008/10-2012/14). Baseline cfPWV was grouped by quartile, according to specific cut off points in relation to sex. The presence of CKD was verified by the glomerular filtration rate (GFR - CKDEPI < 60 ml/min/1.73 m² and/or albumin/creatinine ratio ≥ 30 mg/g. Logistic regression models were performed for the entire cohort and a subsample free of hypertension and diabetes at the beginning of the study. The second article was a cross-sectional study with 2,427 participants from ELSA-Brasil, participants in visit 2 of the study, in Belo Horizonte (2012-2015). TAC and its segments ascending (ATAC), aortic arch (AAC) and descending (DTAC) was categorized by the degree of calcification (0; upper than 0 and less than 100UH; and upper than 100UH). The presence of CKD was verified by GFR and CKDEPI < 60 ml/min/1.73m² and/or albumin/creatinine ratio ≥ 30 mg/g. **Results:** The chance of CKD was 42% (95% CI: 1.05;1.92) higher among individuals in the upper quartile of cfPWV. Among normotensive and non-diabetic participants, individuals in the 2nd, 3rd and 4th quartiles of cfPWV were more likely to develop CKD when compared to those in the lower quartile, with the magnitude of this association being greater for those in the higher quartile (OR: 1.81 95% CI: 1.14;2.86). And when analyzing the association between aortic calcification and CKD, an association was found between DTAC and CKD in the group with the highest degree of calcification (OR: 2.66 - 1.05;6.71). The inclusion of PWV in the final model slightly increased the magnitude of the association with DTAC (OR: 2.75; 1.07-7.05). No statistical association was found for TAC, ATAC and AAC. **Conclusion:** Higher cfPWV increased the chances of CKD and suggests that this effect is even greater in individuals without diabetes and hypertension. The higher degree of DTAC is positively associated with CKD, regardless

of arterial stiffening. Our results reinforce the importance of knowing the role of subclinical vascular markers, as early factors in the development of CKD, in order to contribute to improving the prevention of the disease in population coverage.

Keywords: chronic kidney disease; arterial stiffness; thoracic aorta calcification; glomerular filtration rate; albumin-to/creatinine ratio.

SIGLAS E ABREVIATURAS

ACR – *albumin/creatinine ratio*

BMI – *body mass index*

CAA – calcificação do arco aórtico

CAT – calcificação da aorta torácica

CATA – calcificação da aorta torácica ascendente

CATD – calcificação da aorta torácica descendente

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

HTN - hypertension

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*

eTFG – 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.....	6
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	7
2.1 Doença Renal Crônica.....	7
2.1.1 Epidemiologia.....	7
2.1.2 Anatomia e fisiologia dos rins.....	9
2.1.3 Fisiopatologia da doença renal.....	11
2.1.4 Manifestações clínicas e fatores de risco na DRC.....	14
2.2 Marcadores de disfunção vascular.....	16
2.2.1 Rigidez arterial.....	18
2.2.2 Calcificação da aorta torácica.....	21
2.3 Disfunção vascular e função renal.....	22
2.3.1 Rigidez arterial e função renal.....	22
2.3.2 Calcificação da aorta torácica e disfunção renal.....	24
3 OBJETIVOS.....	26
3.1 Objetivo Geral.....	26
3.2 Objetivos específicos.....	26
4 JUSTIFICATIVA.....	27
5 MÉTODOS.....	29
5.1 Tipo de estudo.....	29
5.2 População do ELSA-Brasil.....	30
5.3 Variáveis do estudo.....	30
5.4 Análise de dados.....	35
5.5 Aspectos Éticos.....	36
6 ARTIGOS ORIGINAIS.....	37
6.1 Artigo de Resultados 1.....	37
6.2 Artigo de Resultados 2.....	56
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	73
8 REFERÊNCIAS.....	75

9 ANEXOS.....	86
9.1 Anexo 1 – Aprovação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.....	86
9.2 Anexo 2 – Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG.....	88
10 APÊNDICE.....	89
10.1 Cópia da publicação do artigo 1 de resultados.....	89

1 APRESENTAÇÃO

Este volume de tese reúne os resultados finais do trabalho de doutorado sob o formato de dois artigos científico, um publicado e outro a ser submetido para publicação, conforme estabelecido no Regulamento do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da UFMG (PPGSP-UFMG).

O presente estudo insere-se na linha de pesquisa Epidemiologia das Doenças e Agravos Não Transmissíveis e é parte integrante de uma pesquisa maior, intitulada Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA- Brasil). O ELSA-Brasil é um estudo prospectivo multicêntrico, desenvolvido em instituições de ensino superior e pesquisa, em seis estados brasileiros: Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia e Rio Grande do Sul. Os principais objetivos do ELSA-Brasil 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 inter-relações (AQUINO et al., 2012).

A apresentação deste volume será no formato de dois Artigos Científicos antecédidos pela apresentação do referencial teórico, objetivos e métodos, finalizando com as considerações finais, referências e anexos. O Artigo de Resultados 1 foi aceito na revista “Arquivos Brasileiros de Cardiologia”, em 01/11/2024. O artigo publicado está formatado conforme o restante do texto apresentado neste volume. O Artigo de resultado 2 será submetido para publicação em periódico indexado após a defesa da tese.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

2.1.1 Epidemiologia

A Doença Renal Crônica (DRC) é considerada um problema de saúde pública mundial devido ao crescimento de sua prevalência nas últimas duas décadas e ao seu impacto negativo sobre a qualidade e duração da vida devido à alta morbimortalidade associada à mesma (OLIVEIRA, 2019, CARNEY, 2020). Segundo o Global Burden of Disease, a DRC ocupou o 8º lugar no ranking das causas mundiais de morte em 2017, o que representa um importante aumento, já que em 1990 a DRC ocupava o 14º lugar. Em 2017, a prevalência mundial de DRC foi estimada em 9,1% e representou 2,82% do total de óbitos mundiais, sendo a 12ª causa de óbitos globalmente (BIKBOV, 2020). 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).

Sabe-se que a ocorrência da DRC não se distribui aleatoriamente entre os grupos populacionais e indivíduos em desvantagens socioeconômicas e de grupos raciais socialmente estigmatizados carregam uma maior carga dessa doença sendo essa desigualdade ainda mais acentuada no estágio terminal da DRC (CREWS, 2010, NORTON, 2016). Esses grupos são mais expostos às condições de vida e trabalho que favorecem a exposição a fatores de risco para a DRC levando à proteinúria, diminuição da taxa de filtração glomerular e perda progressiva de função dos néfrons (NORTON, 2016). Além disso, há uma grande desigualdade no acesso aos serviços de saúde tanto para o cuidado preventivo como curativo. Por exemplo, a assistência à pretos, pardos e indígenas em terapia renal substitutiva é menor que a esperada, indicando menor sobrevivência ou dificuldades de acesso a serviços de saúde (MARINHO, 2017).

A DRC tem crescido expressivamente em países de média e baixa renda e estima-se que até 2030, mais de 70% dos pacientes em estágio terminal da doença serão habitantes dos países em desenvolvimento. Isso acontece especialmente devido ao aumento da expectativa de vida e da maior exposição à contextos sociais adversos que contribuem para o rápido crescimento da obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) nesses países (GEORGIANOS, 2015, TOHIDI, 2012). A epidemiologia da DRC em países de baixa e média renda é pouco descrita possivelmente pela escassez de estudos de base populacional, avaliações inconsistentes ou não padronizadas da função renal nestes países (STANIFER,

2016).

Utilizando dados da Pesquisa Nacional de Saúde conduzida em 2013 foi possível estimar uma prevalência de DRC, aferida pela taxa de filtração glomerular (eTFG), de 6,7% entre adultos brasileiros, sendo essa prevalência mais elevada em indivíduos do sexo feminino, em idosos e naqueles com baixa escolaridade (MALTA, 2019). Tal prevalência deve ser ainda maior se considerar também a razão creatinina albumina (RAC) na definição de DRC, como demonstra resultados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA- BRASIL). Análise da linha de base da coorte, considerando a eTFG e a RAC, evidenciou que 8,9% dos participantes encontravam-se em algum estágio da doença renal, sendo 46% desses casos identificados pela RAC elevada apenas (BARRETO et al., 2016). O ELSA-Brasil também mostrou que essa prevalência era maior entre indivíduos de baixa posição socioeconômica e entre pretos e indígenas. No conjunto, os resultados dos estudos citados avançam o conhecimento sobre a DRC no país, já que antes da condução dessas investigações as estimativas de DRC existentes no Brasil referiam-se apenas aos casos em estágios mais avançados da doença e em terapia renal substitutiva (PINHO, 2015, MARINHO, 2017). Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia aproximadamente 125.000 de pessoas estavam em programas de diálise no país em 2017 e estima-se que entre 2002 e 2017 houve um aumento desses pacientes na ordem de 159,4% (THOMÉ, 2019).

Além do comprometimento físico e aumento do risco para as doenças cardiovasculares (DCV) nos indivíduos acometidos, a DRC também afeta a saúde psicológica, bem-estar geral e social, contribuindo para reduzir a qualidade de vida do paciente e diminuir a expectativa de vida (IBRAHIM, 2015). A submissão à procedimentos invasivos e recorrentes, restrição alimentar, restrição hídrica, perda de independência e a impossibilidade de manter as atividades laborais cotidianas são fatores que contribuem para a perda da qualidade de vida (LEMOS, 2016, IBRAHIM, 2015).

Além disso, a DRC traz grande impacto 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, 2017). No Brasil, no ano de 2015, foi verificado que as doenças renais e algumas das principais doenças a elas associadas (ex.: DM, HAS e AVC), representaram 7,61% das internações e 12,97% dos gastos do total de internações e gastos com saúde no país, considerando todas as causas. Ademais, estimou-se um gasto de mais de 2 bilhões de reais em Terapia Renal Substitutiva, cerca de 200 milhões com transplante renal e 2 bilhões com diálise, financiados

pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (ALCALDE, 2018).

2.1.2 Anatomia e fisiologia dos rins

Os rins, que costumam ser um par, são órgãos glandulares, com a parte convexa voltada para fora e a côncava, chamada hilo renal, para a linha mediana. Localizam-se de cada lado da coluna vertebral, no espaço retroperitoneal, justapostos à fáscia que reveste a parede abdominal posterior. O rim do adulto mede aproximadamente 11 cm de comprimento, 3 cm de espessura e 5 cm de largura, ocupando, longitudinalmente, o espaço entre a 12^a vértebra torácica e a 3^a lombar (PORTO, 2014).

A irrigação dos rins é feita pelas artérias renais, que são grandes vasos originados da aorta. Em geral, a artéria renal é única, entra pelo hilo e divide-se em 5 artérias segmentares, correspondendo aos segmentos renais. Cada segmento é suprido por uma artéria segmentar que origina as artérias interlobares (JÚNIOR, 2010, TANAGHO, 2014). A inervação dos rins provém do plexo renal e consiste em fibras simpáticas e parassimpáticas, sendo que estas últimas são pouco significativas no rim. A secção do rim mostra que seu parênquima se compõe de uma porção mais externa, o córtex, do qual derivam formações parenquimatosas de coloração mais escura, de formato piramidal, com vértice orientado para o hilo renal. Essas formações constituem a medula renal e sua ponta recebe o nome de papila. As pirâmides medulares são separadas entre si por extensões de tecido cortical, formando as colunas de Bertin. As papilas renais, em número de 10 a 18, conectam-se a receptáculos musculomembranosos, chamados de pequenos cálices. De 2 a 4 destes cálices unem-se para formar os grandes cálices, e estes constituem a pelve renal, que continua pelo ureter (TANAGHO, 2014).

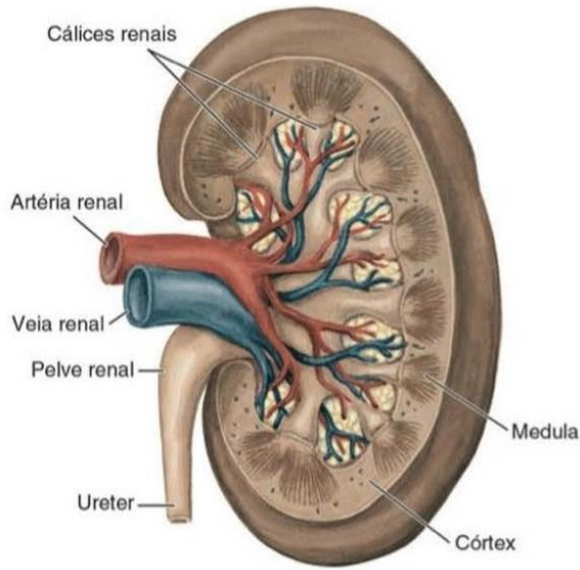


Figura 1: Representação esquemática do rim, pelve renal e ureter. FONTE: Porto, 2014

O sangue flui para os rins (Figura 1) através de uma artéria renal que se ramifica em artérias interlobares, arqueadas, interlobulares e aferentes, que levam o sangue para os capilares glomerulares, onde inicia-se o processo de filtração. A unidade funcional e estrutural dos rins chama-se néfron (Figura 2), que são encontrados numa quantidade de 1.000.000 a 1.200.000 em cada rim. O número de néfrons varia de acordo com a raça e pode estar reduzido em nascidos com baixo peso, diminuindo a reserva funcional renal, o que torna o indivíduo mais suscetível a complicações (PORTO, 2014).

O néfron é composto de capilares glomerulares, onde o líquido é filtrado do sangue; cápsula de Bowman, cápsula que envolve o glomérulo; e túbulos, nos quais o líquido filtrado é convertido em urina. O tufo glomerular é constituído de três tipos de células especializadas: células endoteliais, que revestem o lúmen dos capilares; células mesangiais, localizadas entre as alças dos capilares glomerulares, na região denominada mesângio, dão suporte estrutural ao glomérulo (PORTO, 2014).

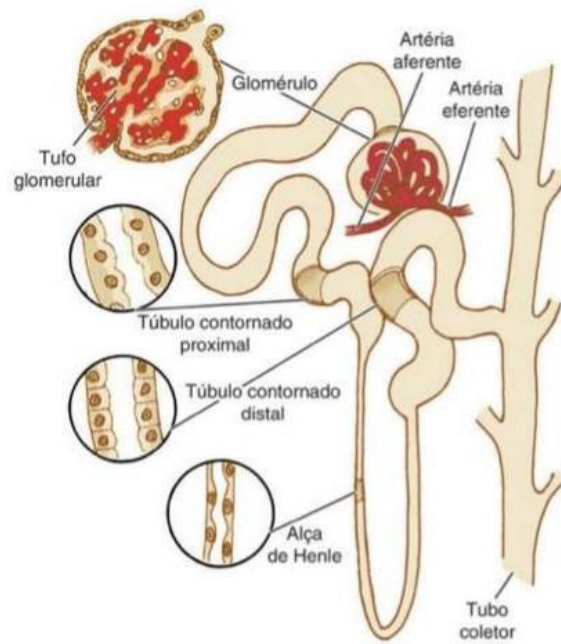


Figura 2: representação esquemática de um néfron. FONTE: Porto, 2014

Os rins são órgãos que atuam juntamente aos outros sistemas do organismo, possuindo diversas funções, como excreção de produtos de degradação metabólica e outras substâncias estranhas ao corpo; regulação do equilíbrio eletrolítico e hídrico, mantendo constante o volume extracelular; regulação do volume de líquido extracelular; regulação da osmolalidade plasmática; regulação da produção de eritrócitos; regulação da resistência vascular; regulação do equilíbrio acidobásico; regulação da produção de vitamina D e pela gliconeogênese, durante período prolongado de jejum (Eaton, Pooler, 2015. 8ª edição).

Os meios essenciais e básicos para o funcionamento renal são a filtração glomerular, processo em que a água e solutos do sangue deixam o sistema vascular; a secreção tubular, processo de transporte das substâncias das células para os túbulos e a reabsorção, método de transporte das substâncias dos túbulos para o interstício circundante. Os processos de secreção ou absorção variam de acordo com os níveis abaixo ou acima de cada substância no conteúdo corporal (Eaton, Pooler, 2015. 8ª edição).

2.1.3 Fisiopatologia da doença renal

A DRC consiste em uma lenta e progressiva perda da função renal, por anormalidades urinárias que persistem e que pode levar a insuficiência renal crônica caracterizada por lesão irreversível, ou seja, os rins não desempenham mais as atividades regulatórias, endócrinas e excretórias adequadamente. De acordo com as diretrizes do *Kidney Disease: Improving*

Global Outcomes (KDIGO), 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 eTFG ($< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$) – e/ou elevação da albuminúria ($> 30 \text{ mg/dia}$ ou razão albumina/creatinina (RAC) $\geq 30 \text{ mg/g}$). Esses indicadores são usados para classificar a DRC, pois a eTFG é um marcador bem estabelecido da função excretora renal e a albuminúria é um indicador de disfunção da barreira renal (lesão glomerular). Ambos são considerados preditores seguros de alterações da função renal em longo prazo (KDIGO, 2017, AMMIRATI, 2020, ROMAGNANI, 2017). 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, 2017).

Taxa de filtração glomerular

A eTFG expressa a velocidade que o sangue é filtrado pelos glomérulos, sendo expressa em mL/min/1,73m^2 de superfície corpórea. A eTFG é comumente estimada com base na creatinina sérica e características dos indivíduos como idade e sexo por meio de equações, pois não é uma medida direta. Como a creatinina é filtrada livremente pelos rins, sua depuração (*clearance*) torna-se uma aproximação da eTFG (KDIGO, 2017, DELANAYE, 2011). O processo de filtração ocorre em alta intensidade, filtrando água e solutos em grande quantidade a depender da pressão arterial, em média essa taxa gira em torno de 125 mL/min , o que corresponde a uma formação de aproximadamente 180 L de filtrado glomerular por dia (SANTOS).

Entretanto, a excreção de creatinina pelos rins é resultado não apenas da eTFG, mas também da secreção variável da creatinina pelos túbulos renais relacionada a massa muscular do indivíduo que pode variar segundo sexo, idade e raça (DELANAYE, 2011, JHA, 2013). A equação denominada CKD-EPI - *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, que baseada na creatinina sérica e leva em consideração também o sexo e idade, é considerada na atualidade a melhor estimativa da eTFG, sem correção pela raça (Almeida, 2023). Estudos recentes descobriram que a equação CKD-EPI de 2009 atualmente usada, que inclui idade, sexo e raça, subestima a eTFG medida em indivíduos negros (Williams, 2021, Inker, 2023). Assim, as organizações de doenças renais recomendam a substituição das atuais equações de eTFG por equações que não utilizem raça e que sejam precisas para amenizar diferenças sistemáticas nos cuidados entre grupos raciais (INKER, 2023)

A mensuração é utilizada para definir cinco estágios da DRC: estágio 1 ($> 89 \text{ mL/min/1,73}$

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).

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, 2017). A membrana de filtração do glomérulo apresenta inúmeros poros e fendas de filtração, a mesma também demonstra seletividade, determinada por dois fatores principais: o peso molecular e a carga elétrica da substância. A albumina, uma proteína de alto peso molecular, apresenta filtrabilidade próximo a zero (SANTOS). A detecção de albuminúria é um marcador de risco inicial para a disfunção renal e dano progressivo desse órgão (GABIN, 2019).

Denomina-se microalbuminúria quando a excreção se encontra 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, 2017, KONG, 2017).

A Figura 3 expressa o prognóstico da DRC de acordo com os estágios da eTFG 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	A2	A3
				Normal a levemente elevado <30 mg/g <3 mg/μmol	Moderadamente elevado 30-300 mg/g 3-30 mg/μmol	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 3: Prognóstico da Insuficiência Renal Crônica (IRC) por Taxa de Filtração Glomerular e Classificação da Albuminúria, segundo diretrizes do KDIGO 2012.

2.1.4 Manifestações clínicas e fatores de risco

Como citado, a DRC é dividida em etapas, conforme a progressão do comprometimento e lesão renal. Nas fases iniciais, estágios 1 e 2, os pacientes são assintomáticos e a ureia e creatinina são normais. No estágio 3 (3a e 3b), os pacientes costumam ser assintomáticos, mas já é possível observar elevação de uréia e creatinina, aparecimento de anemia e alterações do cálcio, fósforo e paratormônio, além de hipertensão arterial. No estágio 4, os sinais e sintomas são mais evidentes com anemia, acidose metabólica, hipocalcemia, hiperfosfatemia e hiperpotassemia (PORTO, 2014).

Na fase final, estágio 5 (eTFG < 15 mL/min/1,73m²), os pacientes estão sintomáticos, com sinais e sintomas evidentes de síndrome urêmica. A síndrome urêmica é a manifestação clínica de falência renal grave e resulta na retenção de substâncias tóxicas (toxinas urêmicas) que afetam o funcionamento das células, envolvendo os sistemas cardiovascular, gastrointestinal, hematopoético, imune, nervoso e endócrino. Os principais sinais e sintomas encontrados no estágio final são: adinamia, prurido generalizado, edema e pele seca, com palidez urocômica, anorexia, náuseas e vômitos, soluços e sangramento digestivo, dispneia progressiva, hálito urêmico. Irritabilidade, dificuldade de concentração, confusão mental, sonolência ou estupor,

podendo o paciente entrar em estado de coma (PORTO, 2014).

A idade avançada, sexo masculino, HAS, DM, obesidade, hiperlipidemia, histórico familiar para DRC e tabagismo são os fatores mais frequentemente associados ao surgimento 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 (AMMIRATI, 2020, JHA, 2013). A prevalência da HAS e do DM está crescendo globalmente, mas especialmente em países de média e baixa renda (NORTON, 2016, MARINHO, 2017), o que pode elevar ainda mais a carga futura da DRC nessas populações. No Brasil, as causas primárias mais frequentes da DRC terminal em 2017 foram hipertensão (34%) e diabetes (31%) (THOMÉ, 2019). Ademais, o envelhecimento populacional acelerado é outro fator que ameaça aumentar a carga global das DRC em países de baixa e média renda, já que a eTFG 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).

Além dos fatores de risco tradicionais e comumente estabelecidos, fatores subclínicos podem predispor a diminuição da função renal, tais como: a inflamação, existem evidências de ativação do sistema imune em estágios precoces e tardios da DRC (VIANNA, 2011); a aterosclerose, em indivíduos com doença renal não terminal há alta prevalência de espessamento íntimo de artérias nas diversas faixas etárias demonstrando o processo ativo de aterosclerose subclínica (BORGES, 2015); e por fim, encontra-se também como fator subclínico para o déficit renal, a arteriosclerose e a aterosclerose. Enquanto a arteriosclerose diz respeito a perda da elasticidade da camada das artérias, ou seja, um enrijecimento arterial, a aterosclerose é caracterizada por uma resposta inflamatória, onde a partir de agressões ao endotélio vascular, placas ateroscleróticas são formadas (SATIRAPOJ 2020, WOORDARD, 2015, FALUDI, 2017).

A rigidez arterial está aumentada em pacientes com DRC e consiste em um forte preditor de mortalidade total e predominantemente por DCV nestes pacientes (BLACHER, 1998, BLACHER, 1999, BALDO, 2018). Estudo transversal realizado com dados da linha de base da coorte ELSA-Brasil mostrou que o aumento de 1 m/s da VOP foi associado à 19% na chance de eTFG <60 ml/min/1,73m², 20% na chance de RAC ≥30 mg/g e 21% na chance DRC em indivíduos sem DM e HAS, sugerindo que essa associação não está presente apenas em hipertensos e diabéticos (CÂNDIDO, 2018). Entretanto, estudos que analisaram a associação longitudinal entre o aumento da rigidez arterial e marcadores de função renal, ainda apresentam resultados divergentes (GEORGIANOS, 2015, GARNIER, 2016). Assim, são

necessárias o desenvolvimento de mais estudos longitudinais para compreender melhor a relação entre enrijecimento arterial e DRC.

2.2 MARCADORES DE DISFUNÇÃO VASCULAR

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 (GARNIER, 2016). Durante a contração ventricular, uma parte do volume sistólico é armazenada na aorta e artérias centrais, distendendo e alongando as paredes arteriais. A distensão e o alongamento desviam parte do trabalho cardíaco. Para limitar essa parte do trabalho cardíaco, a energia ocorrida para distender a artéria deve ser baixa e essa propriedade é dependente da elasticidade arterial. Quando a rigidez é leve, a parede arterial se opõe à baixa resistência e a distensão e o efeito da pressão são minimizados. Além disso, a rigidez arterial determina a velocidade de propagação da onda de pressão nos segmentos arteriais, ou seja, a velocidade de onda de pulso (VOP) (LONDON, 2018).

Em sua composição, as artérias apresentam três camadas: íntima, média e adventícia (Figura 4). A íntima das artérias é formada por uma única camada de células endoteliais, dispostas em uma camada de tecido conjuntivo, e 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 artérias, em sentido anterógrado e retrógrado pela aorta ascendente (FILHO, 2006, PIZZI, 2006).

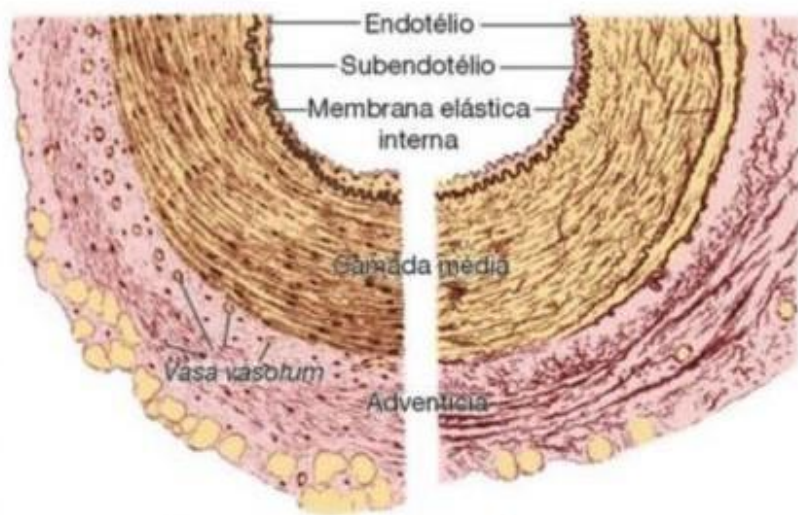


Figura 4: Corte histológico de uma artéria. FONTE: Porto, 2014

As grandes artérias possuem capacidade elástica e de alongamento em resposta à pressão produzida pela ejeção sanguínea intermitente do ventrículo esquerdo, assim amortecendo, conduzindo o fluxo sanguíneo necessário aos órgãos e tecidos e transformando uma pressão pulsátil (e fluxo) na aorta ascendente em pressão (e fluxo) contínuos, no local das arteríolas, para diminuir o gasto energético da perfusão de órgãos (VALLEE, 2018). 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 se torne contínuo e não pulsátil (BOUTOUYRI, 2011, GEORGIANOS, 2015). A aorta é substancialmente mais elástica do que as artérias musculares periféricas e fornece um gradiente de rigidez fisiológica que reflete a onda de pressão parcialmente e amortece a transmissão da pressão de deslocamento para os vasos que compõem a microcirculação (ZANOLLI, 2018).

O desempenho vascular de cada uma dessas funções depende da viscoelasticidade e da geometria do sistema arterial (GARNIER, 2016). Mudanças das propriedades viscoelásticas das artérias, deposição de cálcio e o consequente aumento da rigidez arterial resulta em alterações funcionais no sistema cardiovascular, e possivelmente em diferentes órgãos ou tecidos (HAMILTON, 2007). Os mecanismos pelos quais a disfunção vascular ocorre não estão totalmente compreendidos, porém, sabe-se que ela está relacionada principalmente ao dano endotelial (SHARAWY, 2014).

O presente estudo, irá abordar dois marcadores de disfunção vascular. Para os resultados finais da tese, os marcadores serão representados pela velocidade da onda de pulso e pela calcificação da aorta torácica e seus segmentos.

2.2.1 RIGIDEZ ARTERIAL

A mudança estrutural e rigidez da rede arterial associam-se a alterações funcionais no sistema cardíaco, circulatório e na microcirculação (BOUTOUYRI, 2011, HAMILTON, 2007). 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).

As alterações estruturais citadas se fazem devido ao excesso da produção de fibras de colágeno e/ou a perda anormal de elastina, sendo fortemente associado ao envelhecimento, consequente à remodelação molecular e estrutural da parede vascular (MILAN, 2011, BALDO, 2018). Além disso, fatores comportamentais e clínicos como tabagismo, aterosclerose, HAS, DM, altos níveis de ácido úrico, insuficiência cardíaca e comprometimento da função renal, 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 (VALLEE, 2018, MILAN, 2011, LUFT, 2012).

As redes vasculares de baixa impedância e resistência, tais como as 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. Esses mecanismos são possíveis explicações fisiopatológicas para a comprovada capacidade de predição da maior rigidez arterial de eventos cardiovasculares adversos (BEN-SHOLMO, 2014, VLACHOPOULOS et al., 2010).

A rigidez arterial possui diferentes métodos de mensuração, sendo a velocidade da onda de

pulso (VOP) o método mais utilizado (WILSON, 2021), em decorrência da sua simplicidade, por sua propriedade não invasiva, boa reprodutibilidade e baixo custo (VALLEE, 2018, 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). 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). A distância é dividida pelo tempo, sendo a mesma 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 (A) e um distal (B), como pode ser observado na Figura 5 (SAFAR, 2004, TOWNSEND, 2019).

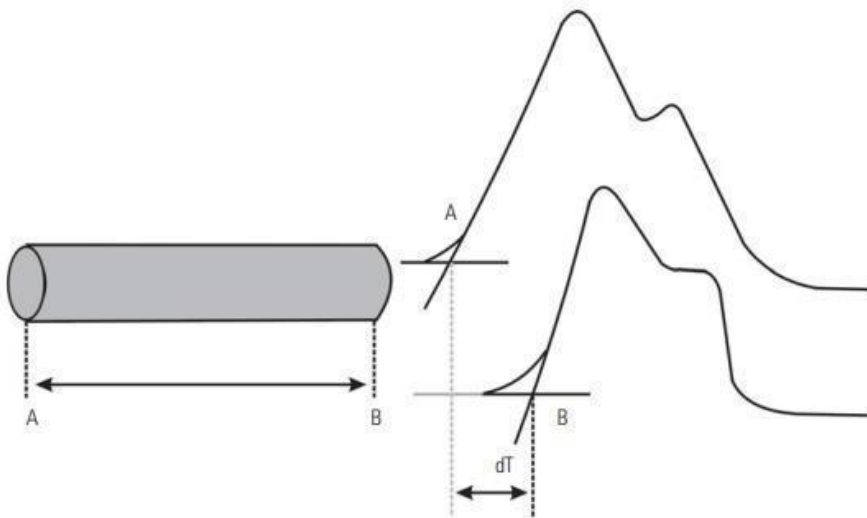


Figura 5: Princípio da medida da VOP ou velocidade de propagação da onda de pulso. Na extensão de um segmento arterial de distância AB, o intervalo de tempo entre os pés das ondas registrados simultaneamente nos pontos A e B (dT) indica a velocidade. FONTE: Safar M. Fatores mecânicos preditores do risco cardiovascular. Revista Brasileira de Hipertensão, v. 11, n. 3, p. 175-179, 2004.

A técnica permite medir rigidez arterial sistêmica (medida da rigidez de toda a circulação); rigidez regional ou segmentar (medida da rigidez de um segmento da rede arterial); ou rigidez arterial local (medida da rigidez de uma pequena seção de um vaso). A técnica também fornece o tempo de trânsito do pulso, analisa a forma da onda de pulso e estima diretamente

a rigidez (MILAN, 2011, BOUTOUYRI, 2011, HAMILTON, 2007).

Geralmente nos estudos que medem a VOP, usam-se os dispositivos Complior ou Sphygmocor, nos quais são colocados tonômetros na superfície da pele, localizada sobre as artérias indicadas para realização do exame, que através de dispositivos transdutores de pressão permitem a mensuração. A VOP é determinada pelas propriedades geométricas e elásticas da parede arterial e mede a VOP que trafega pelas artérias, mais comumente entre a artéria carótida e a artéria femoral, detectando, portanto, a rigidez da aorta e eixos femorais (LONDON, 2018, MILAN, 2011, GEORGIANOS, 2015). Cada ejeção de volume sanguíneo pelo ventrículo esquerdo gera uma pressão de pulso que é propagada pela árvore arterial. Nas artérias enrijecidas, a onda de pulso avança mais rapidamente e a PAS inicial, já elevada pela rigidez, é aumentada ainda mais pela superposição posterior dessa onda refletida (BALDO, 2018). As principais consequências são o aumento da carga de pressão miocárdica (hipertrofia ventricular esquerda), maior consumo de oxigênio e diminuição da PA diastólica e do fluxo sanguíneo nas coronárias (SAFAR, 2018).

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 eventos cardiovasculares adversos, sugeriram o ponto de corte de 10m/s como sendo o de maior acurácia (MANCIA, 2013, TOWNSEND, 2019). A velocidade da onda de pulso é significativamente associada a marcadores clínicos de lesões em órgãos-alvo, principais artérias, redes vasculares periféricas e cerebrais. A determinação dos intervalos de referência para VOP poderia definir o diagnóstico e estratégias terapêuticas para as pessoas com alto risco de desenvolver doenças cardiovasculares e lesão de órgãos-alvo, como os rins (MANCIA, 2013, BALDO, 2018).

Estudos são realizados para verificar possibilidades de prevenção do aumento do enrijecimento arterial. O aumento da complacência arterial é principalmente associado ao controle adequado da PA. Além disso, foram observados que a prática de exercício físico, modificações dietéticas, como redução de sódio, cessação do tabagismo e redução de peso, são intervenções no estilo de vida eficazes para preservar a complacência arterial em adultos saudáveis (TANAKA, 2005, FERREIRA, 2006), estes também intimamente relacionados à redução da PA.

2.2.2 CALCIFICAÇÃO DA AORTA TORÁCICA

A constatação da aterosclerose subclínica é um importante desafio na saúde vascular, que visa a identificação de indivíduos em risco para eventos cardiovasculares, para assim usar estratégias de prevenção de futuras doenças (HERMANN, 2015). Essa condição pode iniciar-se na infância e progride de estrias gordurosas a lesões elevadas em adolescentes e adultos jovens (ALLISON, 2004), podendo se agravar no envelhecimento.

A calcificação pode ser formada na camada íntima ou na média (WANG, 2018). Lesões ateromatosas avançadas possivelmente têm calcificação da íntima arterial, enquanto a elastina calcificada e degenerada e as células do músculo liso vascular têm calcificação medial e são geralmente encontradas em indivíduos idosos e com DRC (TADIC, 2020). A deposição de cálcio na aorta e artérias centrais contribui para condições inadequadas de pressão arterial (PA), como PA variável, hipertensão sistólica isolada e hipotensão ortostática e é um importante mecanismo fisiopatológico subjacente da pós-carga vascular, levando à hipertrofia ventricular esquerda (IIJIMA, 2010, Lantelme, 2019).

Estudos recentes demonstraram que a calcificação da aorta torácica é um potente marcador de degeneração patológica relacionada à idade nas grandes artérias e um preditor de doenças cardiovasculares maiores e mortalidade não cardiovascular (KÄLSCH, 2019, SANTOS, 2010). O gradiente de calcificação pode variar entre a aorta torácica ascendente e descendente com diferentes impactos das calcificações do segmento aórtico torácico nos eventos CV (Hermann, 2015, Takase, 2009). Já foi demonstrado que a aorta descendente normalmente apresenta uma carga de placa maior do que a aorta ascendente. Devido à maior carga de placa, a calcificação da aorta torácica descendente pode ser um marcador substituto mais sensível de aterosclerose generalizada do que os demais segmentos (KALSCH, 2013, KALSCH, 2019).

Em vários estudos, uma correlação positiva entre calcificação aórtica e velocidade da onda de pulso foi relatada, sugerindo a deposição de cálcio vascular como um mecanismo subjacente ao enrijecimento arterial (CHO, 2015). Por exemplo, estudo prospectivo avaliou 635 indivíduos, por 5,9 anos, idade média de 45,2 anos e observou que o aumento longitudinal da calcificação da aorta foi um fator preditor independente para a maior progressão da rigidez arterial após ajustes por fatores de risco cardiovasculares (GUO, 2017), demonstrando que a calcificação contribui para o enrijecimento (GUO, 2017, CHO, 2015). Sabe-se também que a rigidez arterial pode preceder a calcificação arterial, uma vez que aquela remodela a estrutura das células vasculares, causando diferenciação e mineralização das células, e assim, intensificando a calcificação (Chen, 2019), podendo esta relação ser bidirecional.

Como relatado, o cálcio da parede aórtica exacerba o enrijecimento arterial, que está associado a danos em órgãos-alvo (PEDROSA, 2021), com efeitos negativos sobre a função renal. As propriedades elásticas da aorta contribuem não apenas para fornecer um fluxo sanguíneo contínuo, mas também para proteger os órgãos sensíveis dos picos de pressão pulsátil. Por causa do enrijecimento da aorta, a PAS na aorta aumenta. Uma vez que a circulação renal é caracterizada por uma baixa resistência, um aumento na PAS pode ser prejudicial aos glomérulos, especialmente se a autorregulação renal estiver prejudicada (JANSSON, 2019).

2.3 DISFUNÇÃO VASCULAR E FUNÇÃO RENAL

2.3.1 Rigidez arterial e disfunção renal

São crescentes as evidências que associam o aumento da rigidez arterial à incidência de disfunção renal bem como à deterioração da mesma. Diversos estudos longitudinais reportam associações positivas entre a rigidez arterial e alterações na função renal (ÍTANO, 2020, SEDAGHAT, 2015, TOWNSEND, 2018, ZUO, 2020). Além desses, coorte de 133 indivíduos em estágio 3 e 4 de DRC, idade média de 69 anos, identificou uma associação entre rigidez arterial e a diminuição de 25% da eTFG ou início de terapia substitutiva após 1,5 anos de seguimento (FORD, 2010). Estudo de base populacional que acompanhou 2053 trabalhadores japoneses durante 5-6 anos demonstrou que maior rigidez arterial, avaliada pela VOP carotídeo femoral (VOPcf), aumentou a incidência de DRC em 36% (OR: 1,36, IC 95% 1,09; 1,70) (TOMIYAMA, 2010). Adicionalmente, em uma coorte de 7154 indivíduos com média etária de 54 anos, o incremento em 1 m/s da VOPcf elevou em 15% a chance de evoluir com proteinúria (IC 95%, 1,07 a 1,23), após três anos de seguimento (KONG, 2017). Em um grupo de 461 pacientes com diabetes tipo 2, acompanhados por 5,9 anos, a rigidez arterial foi associada à incidência de albuminúria (HR 1,23, IC 95% 1,13;1,33, $P < 0,001$) e também com o declínio na eTFG ($\beta = -0,095$, $p = 0,031$) (BOUCHI, 2011). Corroborando esses achados, recentemente estudo evidenciou uma associação de rigidez arterial com pior prognóstico de DRC (GUO, 2021).

Entretanto, a ausência de associação entre rigidez arterial e função renal também foi reportada por outros estudos longitudinais (UPADHYAY, 2009, MCINTYRE, 2013, MICHENER, 2015). Além disso, pesquisa realizada em 913 indivíduos, em um período de 3,2 anos, apresentou resultado negativo ao investigar a associação entre rigidez arterial com menor eTFG e velocidade de declínio da função renal, após ajustes por confundidores em modelos multivariados (KIM, 2014). Uma coorte de 629 idosos islandeses de base populacional não

identificou associação estatística entre rigidez arterial e disfunção renal aferida pela RAC em 5,3 anos de seguimento, nem mesmo no modelo bruto (HUANG, 2017). Embora tenha sido observado uma relação transversal entre rigidez arterial e microalbuminúria, estudo desenvolvido na coorte de Framingham não achou associações longitudinais da VOP com o redução da eTFG (OR: 1,06; IC95%:0,89–1,26) (Upadhyay, 2009). Associação entre VOPcf e eTFG também não foi encontrada em estudo longitudinal desenvolvido por Kong, 2017, em uma coorte de base populacional.

A relação entre rigidez arterial função renal é suportada por dois mecanismos potenciais que poderiam mediar um efeito prejudicial de maior rigidez arterial sobre o funcionamento renal. O aumento da pulsatilidade pode causar tanto a constrição de pequenos vasos de resistência nos rins, quanto lesões estruturais e destruição de capilares, particularmente no córtex, onde a pulsatilidade da pressão e do fluxo é alta (WOODARD, 2015, TOWNSEND, 2018). 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). Nos diferentes estágios da DRC, o enrijecimento está associado a diâmetros arteriais e espessura da íntima-média aumentados, e alterações das propriedades elásticas intrínsecas das paredes arteriais, a saber, calcificação da camada elástica, conteúdo aumentado de colágeno e inflamação (LONDON, 2018).

Apesar da plausibilidade biológica e das evidências positivas, a análise dos resultados dos estudos entre rigidez arterial e função renal ainda não é totalmente conclusiva, e poucos estudos analisaram a função renal considerando o indicador RAC. Ademais, muitos estudos prévios foram conduzidos em indivíduos com DRC terminal (GARNIER, 2015, TOUSSAINT, 2007, CHEN, 2011) e cabe destacar também que a relação fisiopatológica entre rigidez arterial e disfunção renal não está inteiramente estabelecida entre indivíduos saudáveis, sem DCV estabelecida (GEORGIANOS, 2015, KONG, 2017, GUO, 2021), pois poucos estudos prospectivos foram realizados nessa população. Entretanto, o aumento da rigidez arterial pode impactar também as fases iniciais da disfunção renal, sugerindo uma relação da remodelação da artéria no início da doença (KONG, 2017). Além disso, o desenvolvimento de estudos com população sem DCV é importante, já que segundo Alonso-Dominguez, 2021, estudos prospectivos devem ser realizados para esclarecer essa associação devido à escassez de achados em indivíduos saudáveis, uma vez que as DCV são as principais causas relacionadas às alterações arteriais e renais. A DCV é a principal causa de mortalidade em pacientes com doença renal crônica (DRC) e essa alta taxa de mortalidade é parcialmente explicada pelo

aumento da rigidez aórtica (ZANOLI, 2018).

Adicionalmente, é possível que a HAS e a DM sejam mediadores na relação entre a rigidez arterial e a DRC (LIU 2010, LILITKARNTAKUL, 2011), já que esses fatores de risco influenciam nas propriedades funcionais e estruturais arteriais. Dessa forma, a HAS e DM podem explicar completamente a associação entre elevada rigidez arterial e diminuição da função renal (LUYCKX, 2017, SAFAR, 2018, BENETOS, 2002, BORTOLOTTI, 2007, MOREIRA, 2008). Estudo recente avaliou a associação entre a rigidez arterial, aferida por três métodos diferentes, com a presença de lesão em órgão alvo, incluindo a lesão renal, e a relação desaparece quando os fatores de risco cardiovascular são incorporados como variáveis de ajuste, sugerindo que essa associação seja mediada principalmente pela pressão arterial (ALONSO-DOMINGUEZ, 2021). Por outro lado, estudo transversal realizado com dados da linha de base da coorte ELSA-Brasil mostrou que o aumento de 1 m/s da VOP foi associado à 19% na chance de eTFG <60 ml/min/1,73m², 20% na chance de RAC ≥30 mg/g e 21% na chance DRC em indivíduos sem DM e HAS, sugerindo que essa associação não está presente apenas em indivíduos com hipertensão e/ou diabetes (CÂNDIDO, 2018).

Finalmente, estudos mostram que a rigidez arterial causa dano direto à órgãos alvos (LEONCINI, 2006), como os rins, e precede a HAS (MITCHELL, 2015, KAESS, 2012), um dos principais fatores de risco para DRC. Já foi observado também que maior risco de morte em pacientes com VOP persistentemente elevada, mesmo com redução e controle adequado da PA, demonstrando o papel do aumento da rigidez arterial na DRC avançada e morbidade cardiovascular (GUERIN, 2008, SAFAR, 2018). Por isso, é importante estudar a relação entre rigidez arterial e função renal em populações saudáveis ou com estágios iniciais de DRC, incluindo populações sem HAS e DM, os principais fatores de risco para DRC.

2.3.2 Calcificação da aorta torácica e disfunção renal

As propriedades elásticas da aorta contribuem não apenas para fornecer um fluxo sanguíneo contínuo, mas também para proteger os órgãos sensíveis dos picos de pressão pulsátil (JANSSON, 2017). A calcificação aórtica causa rigidez arterial, reduz a complacência do vaso e limita a distensibilidade em seu funcionamento (MITCHELL, 2008). A perda de recuo elástico devido à calcificação arterial resulta em consequências hemodinâmicas instáveis, levando finalmente a um declínio na perfusão de órgãos alvo, como rins e cérebro (IIJIMA, 2010). Além desse mecanismo, estudos também já encontraram uma relação direta entre aterosclerose e deterioração renal (BAX, 2003), sendo a calcificação aórtica associada à

aterosclerose e a lesões estenóticas no sistema vascular renal.

Estudo analisou amostra em estágio 3 e 4 de DRC totalizando 568 indivíduos, idade média $66 \pm 12,2$ anos e observou que a calcificação do arco aórtico associou-se a alterações estruturais e funcionais dos vasos, o que afeta diretamente a microcirculação renal, prejudicando a função renal. Outro estudo que também usou pacientes renais crônicos no estágio inicial, mostrou que a calcificação do arco aórtico está independentemente associada ao declínio mais rápido da eTFG, sugerindo que a calcificação não é apenas uma consequência da DRC, mas também preditivo da progressão da disfunção renal (LI, 2015).

Já foi identificado também que a calcificação arterial induz o espessamento da fibra fibroelástica e diminuição das fibras elásticas, e assim, o maior enrijecimento arterial (CHEN, 2019, LONDON, 2011). Ademais, acredita-se que a rigidez arterial remodela a estrutura das células vasculares, causando diferenciação e mineralização das células, e assim, intensificando a calcificação no leito vascular (CHEN, 2019). Dessa forma, a VOP pode ser ao mesmo tempo parte do mecanismo subjacente à associação entre calcificação vascular e disfunção renal (TOUSSAINT, 2008) e um confundidor dessa relação.

A calcificação afeta preferencialmente certas áreas do sistema arterial (Rognoni, 2015) e é importante ressaltar que a distribuição de cálcio ao longo da aorta é caracteristicamente heterogênea. Cada segmento da aorta torácica (arco aórtico, aorta descendente e aorta ascendente) está suscetível a diversos estresses hemodinâmicos, o que também parece afetar a vulnerabilidade à deposição de cálcio. Em coorte de base populacional de adultos, a prevalência de calcificação aórtica foi de duas a três vezes maior no arco aórtico em comparação com a aorta ascendente e descendente (PEDROSA, 2021). Além disso, o cálcio em cada segmento aórtico parece ter valores preditivos distintos para morbidade e mortalidade cardiovascular e não cardiovascular e pode diferir nos fatores de risco cardiovasculares associados (THOMAS, 2017, DUDINK, 2018), assim como na alteração do funcionamento renal.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar se marcadores de disfunção vascular (velocidade da onda de pulso e calcificação da aorta torácica), estão associados à doença renal crônica, estimada pela taxa de eTFG e RAC, em adultos participantes do ELSA-Brasil.

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 Artigo 1

- a) Descrever as características sociodemográficas dos participantes do estudo em geral e dos participantes sem HAS e DM;
- b) Investigar se a rigidez arterial na linha de base está associada à incidência de doença renal crônica na população geral após cerca de 04 anos de seguimento, após ajustes por fatores demográficos, comportamentais e clínicos;
- c) Investigar se a rigidez arterial na linha de base está associada à incidência de doença renal crônica em indivíduos sem HAS e DM, após cerca de 04 anos de seguimento, após ajustes por fatores demográficos, comportamentais e clínicos;

3.2.2 Artigo 2

- a) Descrever as características sociodemográficas dos participantes do estudo e estratificada segundo a presença de calcificação da aorta torácica e seus segmentos;
- b) Investigar a associação transversal entre a calcificação da aorta torácica e seus segmentos e a doença renal crônica da disfunção renal em indivíduos na comunidade sem doença cardiovascular estabelecida
- c) Verificar se a rigidez arterial é um confundidor na relação entre a calcificação da aorta torácica e seus segmentos e doença renal crônica, em indivíduos em indivíduos na comunidade sem doença cardiovascular estabelecida.

4 JUSTIFICATIVA

Considerando a gravidade e aumento da prevalência da doença renal crônica nos últimos anos, conhecer melhor o papel de fatores subclínicos como marcadores de disfunção vascular e seus riscos para a disfunção renal pode contribuir para a prevenção e abordagem precoce da DRC, apoiando o entendimento e qualificação do mecanismo e áreas potenciais de intervenções já estabelecidas. Raros estudos analisaram a associação entre rigidez arterial e disfunção renal em populações gerais, em especial sem HAS e/ou DM. É importante estudar tais populações, pois 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).

Ademais, alguns estudos sugerem que a relação entre rigidez arterial e função renal é completamente mediada pela DM e HAS, já que esses são os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento da DRC (JHA, 2013, GOPINATH, 2011) e estão também relacionados a rigidez arterial (LUYCKX, 2017, SAFAR, 2018). Entretanto, estudo prévio transversal sugere que a associação entre rigidez arterial e disfunção renal não requer a presença de HAS e DM (CÂNDIDO, 2018). Dessa forma, a importância da HAS e DM na relação entre a rigidez arterial e a DRC não estão estabelecidas e estudos longitudinais realizados em populações saudáveis ou com estágios iniciais de DRC são necessários para compreender melhor essa complexa relação (ALONSO-DOMINGUEZ, 2021) .

Em relação à associação da calcificação da aorta torácica com a DRC, são escassos os estudos que analisam essa relação (LI, 2015, JANSSON, 2019), especialmente estudos que avaliaram a calcificação dos seus segmentos (arco aórtico, aorta descendente e ascendente). Uma correlação positiva entre a VOP e calcificação aórtica foi relatada na literatura, corroborando a importância de verificar se a calcificação nestes sítios arteriais associa-se à DRC, mesmo após considerar a VOP.

Hipotetizamos que a exposição à maior rigidez arterial está associada à maior incidência de DRC, mensurada pela eTFG e RAC, inclusive no subgrupo de indivíduos sem HAS e/ou DM, em 4 anos de seguimento.

Além disso, hipotetizamos que a presença de calcificação da aorta torácica total e em cada um de seus segmentos associa-se à presença de DRC, mensurada pela eTFG e RAC, independente de fatores de risco estabelecidos para a disfunção renal e a calcificação arterial. Adicionalmente, defendemos que essa associação é independente da rigidez arterial.

5 MÉTODOS

5.1 Tipo de estudo

O ELSA-Brasil é um estudo prospectivo multicêntrico nacional, desenvolvido em seis instituições públicas, de ensino superior e pesquisa, localizadas em seis estados brasileiros: Minas Gerais (Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG), São Paulo (Universidade de São Paulo - USP), Rio de Janeiro (Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ-RJ), Espírito Santo (Universidade Federal do Espírito Santo - UFES), Bahia (Universidade Federal da Bahia - UFBA) e Rio Grande do Sul (Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS). O estudo apresenta como principal finalidade identificar fatores de risco e história natural da doença do diabetes e de doenças cardiovasculares.

5.1.1 Tipo de estudo – Artigo 1

O presente estudo tem um delineamento longitudinal e utilizou dados da linha de base do “Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)” realizada do período de 2008 a 2010.

5.1.2 Tipo de estudo – Artigo 2

Trata-se de estudo transversal incluindo participantes da coorte ELSA-Brasil atendidos no centro de investigação de Minas Gerais, que realizaram avaliação para verificar a presença de calcificação na aorta torácica.

5.2 População do ELSA-Brasil

A população do estudo consiste em 15.105 servidores públicos das instituições participantes, com idades entre 35-74 anos, ativos e aposentados. Foram excluídos da linha de base participantes com gravidez atual ou recente (menos de quatro meses antes da entrevista); indivíduos que tinham a intenção de parar de trabalhar em futuro próximo; indivíduos com algum comprometimento cognitivo ou de comunicação e aposentados que residiam fora da área metropolitana de cada centro correspondente (AQUINO, 2013).

A linha de base foi realizada em 2008-2010, seguindo-se a visita dois presencial em 2012-2014. Em todas as visitas a coleta de dados incluiu realização de exames laboratoriais, clínicos, medidas antropométricas de imagem, sendo realizada por equipes de profissionais treinados, segundo protocolos e manuais da pesquisa. Todos os participantes assinaram o

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). As entrevistas abordaram aspectos socioeconômicos, de saúde e comportamentais, tais como: história de doenças pregressas; histórico familiar de saúde; alimentação; hábito de tabagismo e consumo de álcool; uso de medicamentos; entre outros. (AQUINO, 2012).

5.2.1 População do Artigo 1

Dos 15.105 participantes que compareceram à primeira visita, 204 (1,4%) morreram durante o acompanhamento e 887 (5,9%) não compareceram à segunda visita. Dos 14.014 participantes incluídos na 2ª visita, foram elegíveis para participar aqueles sem DRC na linha de base do estudo (n=12.971). Indivíduos com informação sobre VOP ausente ou não validada (n=327) e dados ausentes para creatinina sérica (n=91) ou RAC (n=906) em qualquer onda do estudo, também foram excluídos, resultando em uma amostra analítica de 11.647 participantes.

5.2.2 População do presente estudo – Artigo 2

Todos os 2.923 participantes da segunda visita presencial de seguimento da coorte ELSA-Brasil (2012-2015) em Minas Gerais foram convidados a realizar exames para a avaliação da presença de calcificação nas coronárias, aorta torácica e carótidas em 2015-2016. Foram critérios de exclusão para esse exame: gravidez, puerpério, amamentação (até 6 meses pós-parto), exposição à radiação no trabalho, presença de metal no tórax, radioterapia atual, e a não participação em segunda visita do estudo. A tomografia computadorizada multislice (MSCT) foi realizada em 2.638 participantes (90,2%). Participantes com histórico de infarto agudo do miocárdio (n = 15), insuficiência cardíaca congestiva (n = 21), acidente vascular cerebral (n = 24) e/ou cirurgia cardíaca (n = 13) foram excluídos da análise. Ademais, 142 participantes foram submetidos a um protocolo de exame diferente, no qual o arco aórtico não foi incluído. Assim, 2.427 participantes foram incluídos no presente estudo (Pedrosa, 2021).

5.3 Variáveis do Estudo

5.3.1 Variáveis respostas: Artigo 1

A incidência de DRC na segunda visita de acompanhamento do ELSA-Brasil foi a variável resposta neste estudo. A creatinina foi dosada pelo teste enzimático colorimétrico (método de Jaffé) e a detecção albumina urinária foi aferida por ensaio imunoquímico (nefelometria) (AQUINO, 2012). Os participantes foram orientados para a coleta de urina de 12h e realizaram coleta sanguínea em jejum de 12 horas (BENSENOR, 2013). A taxa de filtração

glomerular (TFG) foi estimada pela equação CKDEPI, sem correção para raça/cor (ALMEIDA, 2023; INKER et. al, 2021; BARRETO et al, 2016). A DRC foi definida por valores de TFG menores de 60 ml/min/1,73m² ou razão albumina/creatinina maior ou igual à 30mg/g.

5.3.2 Variáveis respostas: Artigo 2

A variável resposta do estudo foi a DRC. Na segunda visita, a creatinina foi dosada pelo teste enzimático colorimétrico (método de Jaffé) e a detecção albumina urinária foi aferida por ensaio imunoquímico (nefelometria) (AQUINO, 2012). Os participantes foram orientados para a coleta de urina de 12h e realizaram coleta sanguínea em jejum de 12 horas (BENSENOR, 2013). A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada pela equação CKDEPI, sem correção para raça/cor (Almeida, 2023; Inker et al, 2021; Barreto et al, 2016). A DRC foi definida por valores de TFG menores de 60 ml/min/1,73m² ou razão albumina/creatinina maior ou igual à 30mg/g.

5.3.3 Variáveis explicativas: Artigo 1

A variável explicativa do estudo foi a rigidez arterial, mensurada pela velocidade da onda de pulso carótideo-femoral (VOPcf), na linha de base. Para a mensuração, o participante deitou-se na maca, permanecer com os membros estendidos e em silêncio. O registro da VOP foi feito no lado direito do participante, Os participantes foram examinados na mesma posição, para facilitar a localização dos pontos anatômicos de referência. A VOP carótideo-femoral foi mensurada com o aparelho automático validado Complior (Artech Medicales, França), em uma sala com temperatura estabelecida e controlada, de 20° à 24°C (MILL, 2013). Após 5 minutos de repouso, o participante atinge estabilidade hemodinâmica e foi feita aferição da pressão arterial e frequência cardíaca (com o mesmo tipo de equipamento definido para a medida de PA basal), com aparelho oscilométrico (Omron HRM 705 CP). A medida foi feita no braço direito e com o indivíduo deitado na maca (MILL, 2013).

Com a fita métrica, foi medido a distância (em milímetros) entre a fúrcula do esterno e o pulso femoral, ponto de medida na artéria femoral. Não foi considerada a curvatura abdominal na medida da distância. Para a localização dos pontos de medidas utilizou-se a borda lateral da cartilagem cricóide como referência da Artéria Carótida Externa, pois nesse ponto a carótida é facilmente palpada. Para identificação da Artéria Femoral, o membro inferior direito foi mantido com pequena rotação externa, e identificado o ponto logo abaixo

do ligamento inguinal (MILL, 2013).

Após identificação dos pontos, os sensores foram posicionados permitindo que o software identificasse as ondas de pulso com boa qualidade de registro, sendo vistas na tela do computador. A VOP foi calculada dividindo-se a distância da fúrcula até o pulso femoral pela diferença temporal entre os pulsos carotídeo e femoral. A VOP de cada servidor foi calculada pela média aritmética obtida em dez ciclos cardíacos sucessivos em ritmo cardíaco regular (MILL, 2013).

5.5.4 Variáveis explicativas: Artigo 2

Na segunda visita, a medida de calcificação (escore de Agatston) na aorta total e seus segmentos ascendente, descendente e arco aórtico foi obtida. Os participantes foram submetidos ao mesmo scanner MSCT de 64 cortes (Lightspeed, General Electric, Chicago, IL, EUA). O escanograma abrangeu desde 1 cm acima do topo do arco aórtico até o ápice do coração. O método foi relatado anteriormente (PEDROSA, 2019). Os parâmetros da tomografia computadorizada foram cortes de 2,5 mm de espessura com colimação de $20 \times 0,62$ mm, 120 kVp, 100 mAs e ECG prospectivo disparando em 70% do ciclo cardíaco. O algoritmo de reconstrução utilizou filtro de corpo. A média de dose efetiva calculada foi de 1,75 mSv (PEDROSA, 2019).

As imagens foram primeiramente analisadas por um radiologista experiente para identificar a presença de cálcio na aorta torácica (CAT) como um todo. Em seguida, para o presente estudo, todas as imagens foram revisadas pelo radiologista em conjunto com um técnico qualificado para definir os segmentos em que o cálcio estava presente. Por fim, foi realizado um estudo de correlação inter e intraobservador com uma amostra aleatória de 50 tomografias, que foram pontuadas duas vezes pelo radiologista e uma vez por um segundo radiologista com 10 anos de experiência, resultando em coeficientes de correlação intraclasse superiores a 0,99 para análise intra e interobservador (PEDROSA, 2019).

O cálcio foi identificado por meio de software semiautomático (Smart Score v4.0), que destacou em verde todo o cálcio com base em um limiar de 130 Hounsfield Unit (HU) e calculou o escore de Agatston (AGATSTON, 1990). O observador revisou cada imagem axial e delineou o cálcio localizado nos leitos arteriais. Em resumo, o cálcio da aorta torácica ascendente foi considerado desde a junção sinotubular até a borda inferior da bifurcação da artéria pulmonar, portanto não foi incluído o cálcio do seio de Valsalva e da valva aórtica. O cálcio da aorta torácica descendente (CATD) foi definido a partir do nível da borda inferior

da bifurcação da artéria pulmonar até o ápice do coração. Consequentemente, o cálcio do arco aórtico (CAA) foi encontrado acima de CATA e CATD utilizando o mesmo nível anatômico como referência (borda inferior da bifurcação da artéria pulmonar) (Pedrosa, 2019).

Os participantes foram classificados de acordo com o grau de calcificação, em três categorias (0; maior que 0 e menor que 100UH e maior que 100UH), criadas a fim de permitir maior poder estatístico devido ao reduzido número da amostra com valores altos de UH. Ademais, para a análise da CATA, foram categorizados apenas dois grupos (0 e maior que 0), devido ao reduzido número da amostra na categoria com calcificação superior a 100UH e DRC (n=7).

5.5.5 Covariáveis de ajuste

As covariáveis incluídas como fatores de ajuste no estudo foram: idade, sexo, raça/cor, escolaridade, tabagismo, consumo de álcool, grau de atividade física, índice de massa corporal (IMC), colesterol total/HDL, pressão arterial sistólica, diabetes (DM), frequência cardíaca (FC) e uso de anti-hipertensivo.

A idade foi utilizada como medida contínua. A cor/raça dos participantes foi verificada por meio da seguinte pergunta “O Censo Brasileiro (IBGE) usa os termos “preta”, “parda”, “branca”, “amarela” e “indígena” para classificar a cor ou raça das pessoas. Se o(a) Sr(a) tivesse que responder ao Censo do IBGE hoje, como se classificaria a respeito de sua cor ou raça?” que permitia as seguintes respostas: preta, branca, amarela, indígena.

A escolaridade foi aferida por meio da pergunta: “Qual seu grau de instrução?” que tinha como opções de resposta: nunca frequentou escola, 1º grau incompleto, 1º grau completo, 2º grau incompleto, 2º grau completo, universitário incompleto, universitário completo e pós-graduação.

O tabagismo foi definido pelas seguintes perguntas: “Você é ou já foi fumante, ou seja, já fumou pelo menos 100 cigarros (cinco maços de cigarro) ao longo da vida?” e “Você fuma cigarros atualmente?”. Os participantes foram classificados como fumantes, ex-fumantes ou não fumantes. Serão classificados fumantes os participantes que responderam ter fumado pelo menos 100 cigarros ao longo da vida e que fumava no momento da realização da pergunta. Os ex-fumantes foram os participantes que responderam ter fumado pelo menos 100 cigarros ao longo da vida e que não fumava no momento da realização da pesquisa. Os não fumantes foram os participantes que responderam não ter fumado pelo menos cinco maços ou 100

cigarros ao longo da vida.

Consumo de álcool foi avaliado por auto-relato do tipo de costume, frequência de consumo e padrões de consumo. As informações obtidas foram resumidas na quantidade de gramas de álcool consumidas por semana. O consumo excessivo de álcool foi definido como o consumo ≥ 210 g de álcool por semana entre os homens, e ≥ 140 g por semana entre as mulheres.

A atividade física foi mensurada usando o módulo de atividade física no lazer do International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) longo. Inatividade física será definida de acordo com as orientações do IPAC para processamento e análise de dados, como os participantes que não atenderam a nenhum dos seguintes três critérios: 3 ou mais dias de atividade vigorosa durante a última semana, composta por pelo menos 20 minutos por dia; ou 5 ou mais dias de atividade de intensidade moderada e / ou andando durante a última semana, composta por pelo menos 30 minutos por dia; ou 5 ou mais dias de qualquer combinação de caminhada, atividade de intensidade moderada ou vigorosa durante a última semana, atingindo um mínimo de pelo menos 600 equivalente metabólico da tarefa (MET) - minutos por semana (IPAC, 2005).

A hipertensão arterial (sim ou não) foi definida como pressão sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg ou diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva. Para o uso de droga anti-hipertensiva, foi realizada a seguinte pergunta: “Nas últimas duas semanas, você tomou alguma medicação para pressão alta?” com resposta “sim” (CHOR, 2015).

Foram considerados diabéticos todos os indivíduos que referiram diagnóstico médico de diabetes e/ou uso de medicação para diabetes e/ou glicemia de jejum ≥ 126 mg / dL e/ou teste de tolerância à 75g de glicose ≥ 200 mg/dL e/ou hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$. A glicemia de jejum e após 2 horas de carga de 75g de glicose foram determinadas pelo método enzimático (hexoquinase) utilizando o aparelho ADVIA 1200.

O colesterol total e de HDL-C foram medidos utilizando métodos colorimétricos enzimático automatizado padronizados em amostras de sangue coletadas após jejum de 12 horas.

A FC foi mensurada três vezes após repouso de cinco minutos, com o participante na posição sentada usando um dispositivo oscilométrico validado (Omron HEM-705 CP) e estimada pela média aritmética da segunda e terceira medidas.

A presença de DCV foi autorreferida (sim/não), incluindo diagnósticos de infarto agudo do miocárdio, cirurgia de revascularização cardíaca, insuficiência cardíaca e acidente vascular.

O uso de medicamentos para HAS foi obtido a partir de autorrelato e verificação de blisters e prescrições.

5.4 Análise de Dados

5.4.1 Artigo 1

Em um primeiro momento, as características da população de estudo na linha de base, total e estratificada pela presença e ausência de DM e HAS, foram descritas segundo proporções, médias e medianas, dependendo da distribuição das variáveis.

Modelos de regressão logística foram utilizados para avaliar a associação da VOP agrupada por quartil, de acordo com pontos de corte específicos com relação a sexo, aferida na linha de base, e a incidência acumulada de disfunção renal aferidas pela eTFG e/ou RAC na onda 2. Primeiramente, após realização da análise univariável entre os quartis de VOP e DRC, foram adicionadas nos modelos as variáveis de confusão previamente estabelecidas (idade, sexo, raça/cor, DM, uso de anti-hipertensivo, PAS, FC e DCV). Desta forma, foram incluídos como ajuste no Modelo 1 a idade, sexo, raça/cor da pele e escolaridade (Modelo 1). No Modelo 2, foi adicionado ao modelo 1 as variáveis tabagismo, atividade física, IMC, razão colesterol total/HDL. E no modelo final adicionou-se ao modelo 2 a DM, uso de anti-hipertensivos, PAS, FC e DCV.

Finalmente, as mesmas análises foram repetidas considerando apenas os indivíduos que não apresentavam HAS e DM na linha de base (N=7.189). Em decorrência, as variáveis DM e uso de medicamento anti-hipertensivo não fizeram parte do modelo 3.

O nível de significância utilizado foi de 5%. A variável consumo de álcool foi testada, mas retirada por não apresentarem relevância estatística nos modelos. As análises foram realizadas no software Stata 14.0 (Stata Corporation, College Station, Estados Unidos).

5.4.2 Artigo 2

A população total do estudo foi descrita por meio de média e desvio padrão para variáveis contínuas e por meio de proporções para variáveis categóricas. O mesmo foi feito para descrever as características da população total e segundo a presença de calcificação na aorta torácica e seus seguimentos. Foi utilizado teste ANOVA para análise entre os grupos. Descrevemos também a prevalência de DRC segundo a TFG e a RAC e a presença de CAT e seus segmentos. Em tabela suplementar, descrevemos a distribuição da amostra segundo a presença de calcificação na artéria aorta torácica e segmentos e a presença de rigidez arterial

aumentada, definida como $VOP > 10\text{m/s}$ (TOWNSEND, 2018).

A associação entre as categorias de CAT e seus segmentos e a presença de DRC, foi realizada por meio de regressão logística, tendo como categoria de referência a ausência de DRC. Primeiramente, após realização da análise univariável (Modelo 0) entre as categorias da CAT e segmentos e DRC, foram adicionadas as variáveis de ajuste conforme descrito a seguir. Modelo 1, adicionou a idade, o modelo 2, agregou ao modelo 1 as variáveis sexo, raça/cor da pele e escolaridade, e o modelo 3, adicionou-se ao modelo 2 as variáveis tabagismo, IMC, razão colesterol total/HDL, HAS e DM. Finalmente, mediante a presença de associação entre a calcificação e a DRC, foi testado um modelo 5 com a inclusão adicional da VOP (m/s) para avaliar se a associação encontrada mantém-se independente da rigidez arterial.

O nível de significância utilizado foi de 5%. As análises foram realizadas no software Stata 14.0 (Stata Corporation, College Station, Estados Unidos).

5.5 Aspectos Éticos

O ELSA-Brasil foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) por meio da carta de aprovação de No976/2006 (Anexo 1), pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFGM) pelo parecer de N o186/2006 (Anexo 2) e pelas comissões de ética das demais instituições envolvidas no estudo, estando de acordo com todos os princípios éticos e legislações vigentes de pesquisas que envolvem seres humanos.

6. ARTIGOS ORIGINAIS

6.1 ARTIGO 1

(Artigo aceito no “Arquivos Brasileiros de Cardiologia”, em 01/11/2023 – submetido e aceito na versão em língua inglesa)

Higher arterial stiffness predicts chronic kidney disease in adults: the ELSA-Brasil cohort study

ABSTRACT

Background: Arterial stiffening can directly affect the kidneys, which are passively perfused by a high flow. However, whether the relation between arterial stiffness and renal function depends on diabetes and hypertension statuses is a matter of debate. **Objective:** To investigate the relationship between arterial stiffening by carotid-to-femoral pulse wave velocity (cfPWV) and chronic kidney disease (CKD) incidence in individuals and verify whether this association is present in individuals without hypertension and diabetes. **Methods:** From the ELSA-Brasil cohort, 11,647 adults (2008-2010), were followed up for four years. Baseline cfPWV was grouped per quartile, according to sex-specific cut-offs. Presence of CKD was ascertained by glomerular filtration rate (eGFR-CKD-EPI) $< 60\text{ml/min/1.73m}^2$ and/or albumin-to/creatinine ratio $\geq 30\text{mg/g}$. Logistic regression models were run for the whole cohort and a subsample free from hypertension and diabetes at baseline, after adjustment for age, sex, race, schooling, smoking, cholesterol/HDL ratio, body mass index, diabetes, use of antihypertensive, systolic blood pressure, heart rate and cardiovascular disease. The level of statistical significance was set at 5%. **Results:** The chance of CKD was 42% (CI 95%: 1.05;1.92) greater among individuals in the upper quartile of cfPWV. Among normotensive, non-diabetic participants, individuals in the 2nd, 3rd and 4th quartiles of cfPWV presented greater chances of developing CKD, as compared to those in the lower quartile, being the magnitude of this association greatest for those in the upper quartile (OR: 1.81 CI 95%: 1.14;2.86). **Conclusion:** Higher cfPWV increased the chances of CKD and suggests that this effect is even greater in individuals without diabetes and hypertension.

Keywords: chronic kidney disease, arterial stiffness, glomerular filtration rate, albumin-to/creatinine ratio

INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is a global public health problem due to its high prevalence, morbidity and mortality¹. In 2017, CKD ranked 8th as cause of death worldwide², and is also associated with an increased risk of cardiovascular events³. In a meta-analysis of 110 studies, the estimated global prevalence of stage 3 to 5 CKD was 13%⁴. In 2013, the estimated prevalence of CKD in Brazilians was 6.7% based on estimated glomerular filtration rate (eGFR)⁵. In the baseline of the ELSA-Brasil study, the prevalence of CKD in adults, aged 35 to 74 years, was 8.9%⁶. As the number of older persons grow worldwide, the prevalence of CKD is expected to rise, particularly in low- and middle-income countries.

CKD is associated with vascular dysfunction in several anatomical sites⁷. Increased arterial stiffness, is thought to be associated with the incidence and progression of CKD and with cardiovascular mortality^{8,9}. The relation between arterial stiffness and kidney disease progression has been reported in patients at early^{10,11} and advanced CKD^{8,12}, as well as in the general population^{13,14}. However, some studies failed to detect or detected weak associations^{15,16}.

Most previous studies have addressed the relation between arterial stiffness and eGFR or established CKD. Longitudinal studies investigating associations between arterial stiffness and kidney dysfunction measured according to albuminuria or albumin to creatinine ratio (ACR) are scarce¹⁷, and none have evaluated this relation specifically in individuals without diabetes and hypertension. However, raised ACR is an early marker of glomerular damage, especially in individuals with diabetes, hypertension or cardiovascular disease (CVD), and is associated with higher mortality regardless of eGFR^{18,19}. Regarding the association between arterial stiffness and kidney function, it is relevant to know if it depends on diabetes or hypertension status¹³. These health conditions interfere with arterial structural properties and may explain part of the associations between increased arterial stiffness and CKD^{20,21}. Indeed, arterial stiffness may precede blood pressure elevation and diabetes²²⁻²⁴.

This study aims to investigate the associations between arterial stiffness and CKD incidence, assessed according to eGFR or ACR levels, in about four 4 years follow-up. Moreover, it investigated whether these associations are maintained for normotensive and non-diabetic individuals, two major risk factors for CKD.

METHODS

ELSA-Brasil is a prospective multicenter study involving 15,105 civil servants aged 35 to 74 years, recruited from higher education and research institutions in six Brazilian capital cities: São Paulo, Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador, and Vitória.

Data were collected on two occasions: visit 1 (2008 to 2010) and visit 2 (2012 to 2014). On both occasions, participants were submitted to face-to-face interviews, clinical assessments, anthropometric measurements, and laboratory and imaging tests conducted by trained and certified research assistants.

ELSA-Brasil was approved by the Ethics Committees of participating institutions. All participants signed an informed consent term before data collection on both visits.

Study population

Of 15105 participants attending the first visit, 204 (1.4%) died during the follow-up and 887 (5.9%) did not attend the second visit. Of the 14014 participants who attended the second visit, those free of CKD at the first visit were eligible to participate (n=12,971). We also excluded individuals with missing or non-validated PWV (n=327) and missing data of serum creatinine data (n=91) or ACR data (n=906) at any study visit, resulting in an analytical sample of 11,647 participants (Figure 1).

Study Variables

Chronic kidney disease (CKD)

CKD incidence in the second ELSA-Brasil follow-up visit was used as a response variable in this study. CKD (yes/no) was defined as low eGFR (no/yes) and/or high ACR (no/yes) in the second visit, defined as eGFR <60 ml/min/1.73 m² or ACR ≥ 30 mg/g. Urine samples were self-collected 12 hours prior to visits. Blood samples were collected after a 12-hour fasting. Serum creatinine levels were measured using the enzymatic colorimetric Jaffe method (Advia 1200 Siemens, USA). Urine creatinine and albumin levels were measured using the kinetic Jaffe method (Advia 1200 Siemens, USA) and an immunochemical assay (BN IINephelometer Siemens Dade Behring, USA), respectively.

The eGFR was calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation with no adjustment for race/skin color⁶.

Arterial stiffness

Arterial stiffness was measured as carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) determined using an automatic validated device (Complior, Artech Medica, France), with the patient lying down in temperature-controlled room (20°C to 24°C). cfPWV measures the stiffness of the aorta, the territory of interest given its primary role in dampening the pulsatile flow, and the fact that it is an independent predictor of cardiovascular events in different populations. Prior to cfPWV measurement, blood pressure was measured at the right arm with patients lying down, using an oscillometric device (Omron HRM 705 CP). The distance from the suprasternal notch to the right femoral pulse was taken using a measuring tape. The abdominal circumference was not considered. Pulse sensors were placed on the right femoral and carotid arteries, and pulse waves visualized on a computer screen²⁵. cfPWV was calculated by dividing the distance from the suprasternal notch to the femoral pulse by the delay between the carotid and the femoral pulse²⁵, being the arithmetic mean of ten consecutive cardiac cycles at regular heart rhythm. In this study, because cfPWV distribution varied by sex, cfPWV data were divided into sex-specific quartiles, corresponding to the following intervals: <7.8; 7.8-8.6; 8.7-9.6; and >9.6 m/s, in women; and <8.4; 8.4-9.2; 9.3-10.3; and >10.3 m/s, in men. The 1st quartile was used as reference. The same cfPWV quartile cut-offs were used to analyze the associations between cfPWV and CKD in non-diabetic, normotensive participants.

Covariates

The covariates were obtained at baseline. Sociodemographic variables included age, sex, self-reported race/color (black, white, brown, other) and level of education (higher, secondary, complete primary, or incomplete primary education). Behavioral variables comprised smoking and body mass index (BMI). The clinical variables were: total- to high-density-lipoprotein cholesterol (HDL) ratio, diabetes, CVD, systolic blood pressure (SBP), heart rate (HR), and use of antihypertensive drugs.

BMI obtained by body weight in kilograms (kg) divided by height in meters square (m²), as per standardized techniques²⁶. Smoking was considered if current (yes) or not (no). Physical activity was determined by the LTPA domain of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). This instrument has been validated in the Brazilian population and includes questions regarding the frequency, duration, and intensity of activities lasting ten or more minutes²⁷. Total and HDL cholesterol were measured in blood samples obtained after 12-hours fasting, using standardized enzymatic colorimetric methods. Diabetes was defined

as medical diagnosis of diabetes and/or use of antidiabetic medication and/or fasting glucose ≥ 126 mg/dL, and/or 75-g oral glucose tolerance test ≥ 200 mg/dL, and/or HbA1c $\geq 6.5\%$. SBP was defined as ≥ 140 mmHg, measured by the oscillometric method (Omron HEM 705CPINT) device on the right arm after a 5-minute rest in a sitting position in a quiet, temperature-controlled room (20–24 °C). Three measurements were taken at 1-minute intervals, and the means of the last 2 measurements were used²⁵. Hypertension was defined as SBP ≥ 140 mmHg, diastolic blood pressure (DBP) ≥ 90 mmHg, or antihypertensive drugs use. Antihypertensive drugs use was self-reported or/and by examining blister, packages and prescriptions. CVD were self-reported (yes/no), including diagnoses of acute myocardial infarction, cardiac revascularization surgery, heart failure and stroke. HR was measured three times after a 5-minute rest with participants in the seated position, using a validated oscillometric device (Omron HEM-705 CP).

In the analysis, the sample was stratified according to hypertension and diabetes status at baseline.

Data analysis

Characteristics of the baseline study population overall and stratified by baseline Diabetes/Hypertension statuses were described as proportions and, means, depending on the variable distribution. Categorical variables were described as proportions and continuous variables as means and standard deviations.

Logistic regression models investigated the associations between baseline cfPWV quartiles and the incidence of CKD according to eGFR or ACR in visit 2. After the crude model, the following confounders were added to the analysis of the whole sample. In model 1, age, sex, race/color and schooling were added. In model 2, smoking, physical activity, BMI and total cholesterol-HDL ratio were included. And finally, use of antihypertensive drugs, SBP, diabetes, HR and CVD were added in the final model. The same analytical strategy was repeated with participants who did not have hypertension or diabetes at baseline. Hence, diabetes and use of antihypertensive medication were not included in the final models in this analysis.

Data normality were tested by graphical representation, by histograms. The level of statistical significance was set at 5%. Analyses were carried out using software (Stata 14.0, Stata Corporation, College Station, United States).

TABLES AND FIGURES

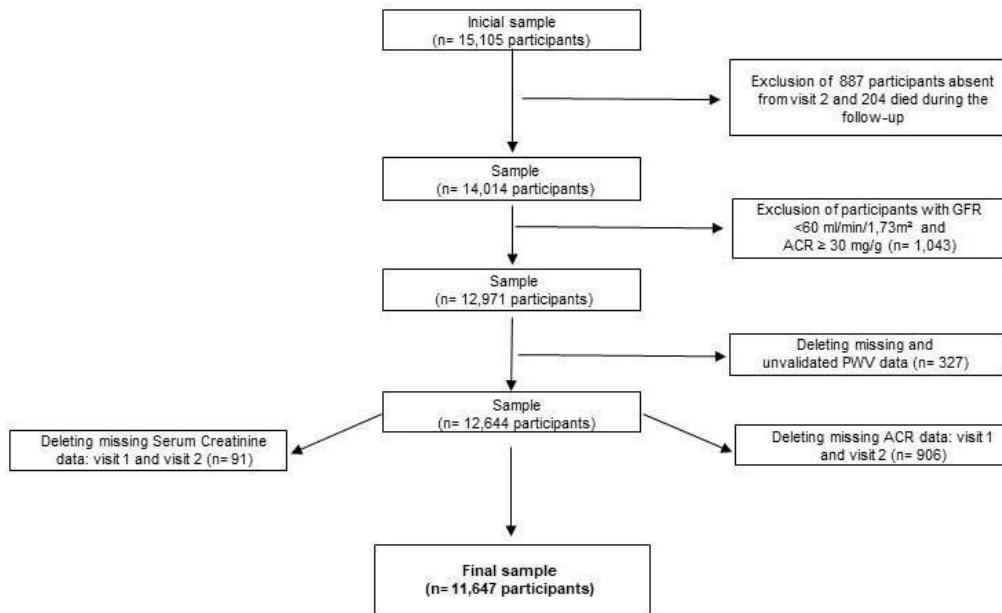


Figure 1: Exclusion criteria flowchart.

Table 1: Descriptive characteristics of participants from baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), 2008-2010, (N=11,647).

Characteristics	% or mean (SD)	
	General population N: 11,647	Normotensive, non-diabetic participants N: 7,309
Age (years), mean (SD)	51 (8)	49 (8)
Sex, (%)		
<i>Female</i>	54.8	58
Race/color, (%)		
<i>White</i>	53.3	57
<i>Brown</i>	27.7	27.3
<i>Black</i>	15.4	12.2
<i>Other</i>	3.5	3.4
Level of Schooling, (%)		
<i>Undergraduate studies</i>	54.9	59.5
<i>Complete high school</i>	34.6	32.6
<i>Middle school</i>	5.9	4.8
<i>Incomplete middle school</i>	4.5	2.9
Diabetes Mellitus, (%)	12.7	-
Hypertension, (%)	30.3	-
Use of antihypertensive, (%)	24.2	-
Heart rate (bpm), mean (SD)	70 (10)	69 (9)
Systolic blood pressure (mmHg), mean (SD)	120 (16)	113 (11)
Diastolic blood pressure (mmHg), mean (SD)	76 (10)	72 (8)
cfPWV (m/s) mean (SD)	9.1 (1.6)	8.6 (1.3)

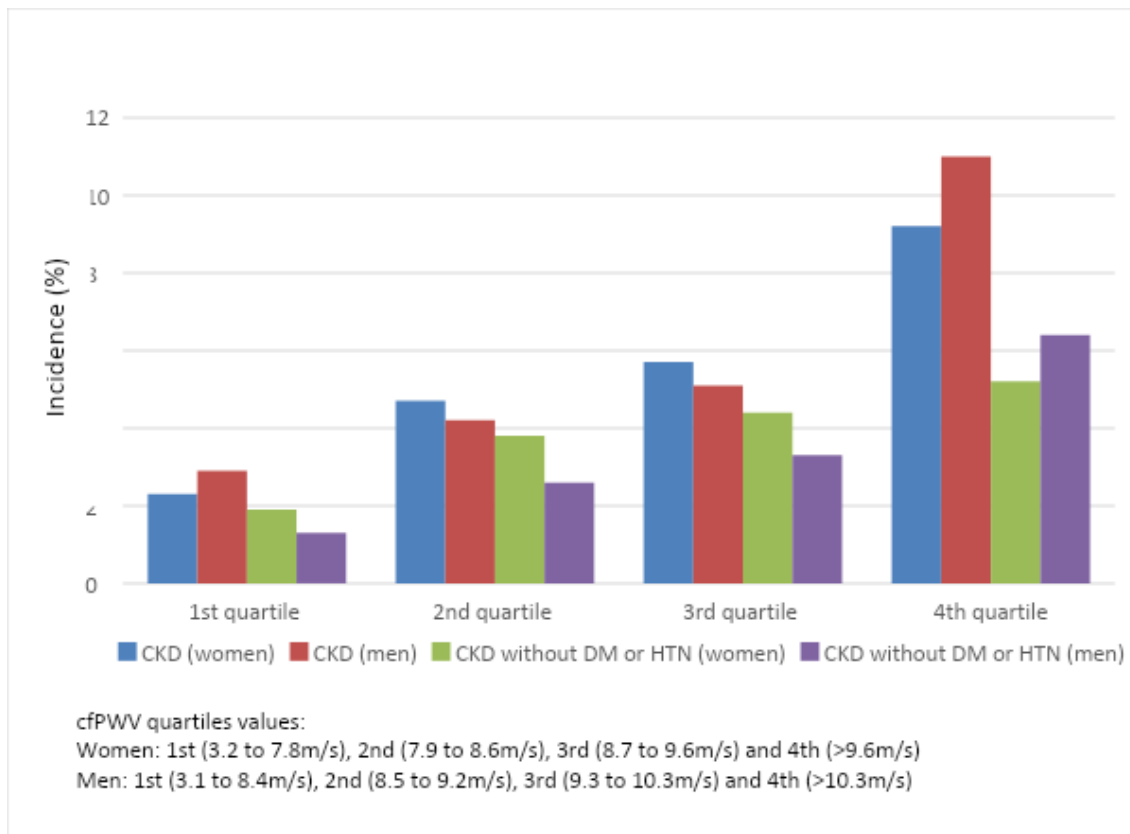


Figure 2: Cumulative incidence of chronic kidney disease (CKD) after approximately 4 years of follow-up (2008/2010–2012/2014), according to sex-specific quartiles of pulse wave velocity in the entire sample and in the subsample without Diabetes Mellitus and without Hypertension.

Table 2: Cumulative incidence of chronic kidney disease after approximately 4 years (2008/2010–2012/2014), according to characteristics of baseline participants in the entire sample and in the normotensive, non-diabetic participants subsample.

Characteristics	Incidence (%)	
	General population	Normotensive, non-diabetic participants
Total	5.6	3.2
Age (years)		
34-44	2.0	1.3
45-54	4.0	2.9
55-64	7.4	5.8
65-75	19.6	13.3
Sex		
Female	5.2	2.7
Male	5.3	3.5
Race/color, (%)		
White	5.0	3.0
Brown	4.6	3.2
Black	7.1	4.2
Other	4.3	2.8
Level of Schooling, (%)		
Undergraduate studies	4.6	2.9
Complete high school	5.3	3.1
Middle school	7.8	4.9
Incomplete middle school	7.5	5.6
Diabetes Mellitus		-
Yes	12.7	
No	4.5	
Hypertension		-
Yes	9.5	
No	3.7	
Use of antihypertensive		-
Yes	10	
No	4.1	

Table 3. Association between quartiles of pulse wave velocity and the incidence of chronic kidney disease in the entire sample, after 4 years of follow-up (2008/2010–2012/2014).

Models	Chronic Kidney Disease (N:11,647) OR (CI 95%)
Model 0	
1 st quartile	Ref
2 nd quartile	1.74 (1.31;2.31)***
3 rd quartile	2.16 (1.64;2.83)***
4 th quartile	4.14 (3.22;5.33)***
Model 1: model 0 + age, sex, race/color and schooling	
1 st quartile	Ref
2 nd quartile	1.46 (1.09;1.94)*
3 rd quartile	1.50 (1.13;1.99)**
4 th quartile	1.94 (1.47;2.55)***
Model 2: model 1 + smoking, physical activity, total cholesterol/HDL-C and BMI	
1 st quartile	Ref
2 nd quartile	1.39 (1.04;1.86)*
3 rd quartile	1.42 (1.06;1.88)*
4 th quartile	1.79 (1.36; 2.37)***
Final model: model 3 + DM, Use of antihypertensive, SBP, HR and CVD	
1 st quartile	Ref
2 nd quartile	1.32 (0.98;1.78)
3 rd quartile	1.31 (0.98; 1.76)
4 th quartile	1.42 (1.05;1.92)*

OR: odds ratio obtained by multiple logistic regression. CI: confidence interval. BMI: Body mass index. HR: heart rate. SBP: systolic blood pressure. CVD: cardiovascular disease.

*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

Table 4. Association between quartiles of pulse wave velocity and the incidence of chronic kidney disease in the subsample Of normotensive, non-diabetic participants, after 4 years of follow-up (2008/2010–2012/2014).

Models	Chronic Kidney Disease (N:7,189) OR (CI 95%)
Univariate model	
1 st quartile	Ref
2 nd quartile	1.99 (1.35;2.94)***
3 rd quartile	2.39 (1.62;3.62)***
4 th quartile	3.49 (2.35;5.20)***
Model 1: model 0 + age, sex, race/color and schooling	
1 st quartile	Ref
2 nd quartile	1.66 (1.12;2.46)*
3 rd quartile	1.65 (1.17;2.47)*
4 th quartile	1.79 (1.17;2.74)**
Model 2: model 1 + smoking, physical activity, total cholesterol/HDL-C and BMI	
1 st quartile	Ref
2 nd quartile	1.58 (1.06;2.35)*
3 rd quartile	1.61 (1.07;2.41)*
4 th quartile	1.76 (1.14;2.70)**
Final model: model 3 + SBP, HR and CVD	
1 st quartile	Ref
2 nd quartile	1.61 (1.08;2.41)*
3 rd quartile	1.63 (1.07;2.47)*
4 th quartile	1.81 (1.14;2.86)*

OR: odds ratio obtained by multiple logistic regression. CI: confidence interval. BMI: Body mass index. HR: heart rate. SBP: systolic blood pressure. CVD: cardiovascular disease
*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

RESULTS

Participants in the general sample were aged 51 ± 8 years. Most participants were female (54.8%), self-declared race/skin color as white (53.3%), had complete higher education (54.2%). The mean cfPWV was 9.1 ± 1.7 m/s (Table 1). Mean follow-up time between visits was 3.8 ± 0.42 years. The overall incidence of CKD was 5.6%, defined by alteration of eGFR or ACR, that were 5.7% and 2.5%, respectively, whereas the incidence of CKD in participants without diabetes or without hypertension was 3.2% (low eGFR was 2% and high ACR was 1.3%). The incidence of CKD in the overall sample was higher in males, blacks, with low levels of education, and in participants with diabetes and hypertension (Table 2).

As we can see in Figure 2, the higher the PWV quartile, the higher the incidence of CKD, in both genders. A similar pattern was observed in non-diabetic normotensive participants, but in this group the differences in incidence of CKD according to PWV quartiles appear less pronounced. In both populations, it was more pronounced in men in the 4th quartile (Figure 2).

Overall, the higher the PWV, the higher the chances of CKD over 4-year follow-up in general population (Table 3). After adjustment for sociodemographic variables, this pattern remained but the magnitude of the associations decreased substantially. In the final model we observed that only the 4th quartile remained statistically significant, showing that men with PWV higher than 10.3m/s and women with PWV higher than >9.6 m/s, presented 42% (95% CI: 1.05;1.92) more chances of CKD after 4 years of follow-up. Analysis of normotensive, non-diabetic participants yielded similar results, but with greater magnitudes of associations (Table 4). In the final model including only of normotensive, non-diabetic participants, there was a clear dose-response gradient in the association between cfPWV quartile and the chances of CKD, reaching an OR of 1.81 (95%CI: 1.14;2.86) among individuals in the upper quartile in comparison with those in the lower one (Table 4).

DISCUSSION

In this large Brazilian multicenter cohort of adults, the chances of developing CKD in four years of follow up, based on eGFR and/or ACR, was 42% higher in individuals in the upper quartile relative to those in the lower one, after adjustments for sociodemographic, behavioral and clinical characteristics. When only baseline normotensive, non-diabetic individuals were accounted for, the magnitudes of the associations of cfPWV quartiles and CKD, compared to the lower quartile, were greater than those observed in the overall sample, and progressive

almost doubling in the upper quartile.

Studies suggest that $\text{cfPWV} > 10 \text{ m/s}$ increase cardiovascular risk, being a major marker of clinical risk^{8,28}. In this study, the 4th cfPWV quartile corresponds to values of cfPWV above 10.3 m/s in men and above $> 9.6 \text{ m/s}$ in women. A global meta-analysis of 167 studies, totaling 509,743 subjects, provided significant information on sex differences in cfPWV measurements, in which men had greater arterial stiffness than women, mainly in young adult age up to 60 years, justifying the use of cfPWV data divided into sex-specific quartiles²⁹.

Findings of this study corroborate other longitudinal studies that investigated the relations between arterial stiffness and incidence of renal dysfunction defined according to eGFR in the general population^{24,26,11}, and in individuals with CKD^{7,10} or comorbidities, such as DM³⁰ and hypertension.¹² Itano et al. (2020) also found individuals in the upper arterial stiffness quartile had increased CKD incidence over a mean follow-up of 3.1 years, when compared with the other quartiles grouped as a reference. However, differently from us, they used cardio-ankle vascular index and the highest quartile corresponded to $> 8.1 \text{ m/s}$ ²⁶. Townsend (2018) followed up 2,795 participants, mean age of 60 years, for 4.9 ± 2.1 years and found that individuals in the upper cfPWV tercile ($> 10.3 \text{ m/s}$) had 37% more risk of developing CKD (95%CI: 1.05-1.80), as well as 25% greater risk of having end-stage renal disease or having their eGFR reduced by half (HR: 1.25; 0.98-1.58)⁷.

Our results on the whole cohort make significant contributions to the few longitudinal population-based studies that used ACR as a marker of kidney function. Findings from a Chinese cohort³¹ of 7,154 individuals, mean age 54 years, showed a linear association of arterial stiffness and risk of CKD, in which every 1 m/s increase in PWV was associated with a 15% higher chance of proteinuria (95%CI: 1.07-1.23) after a 3-year follow-up. However, smaller cohort studies failed to reveal significant associations between cfPWV values and incidence of microalbuminuria in models fully adjusted for cardiovascular risk factors. In the Framingham Offspring study, higher cfPWV was modestly associated with microalbuminuria in 568 participants with $\text{ACR} < 30 \text{ mg/g}$ at baseline, following adjustment for age and sex, but not in the final model adjusted for all risk factors after a 7- to 10-year follow-up¹⁵. Significant associations between cfPWV and ACR are more common in cross-sectional studies³².

In normotensive, non-diabetic individuals, the magnitude of these associations was slightly higher, suggesting that the impact of higher cfPWV on CKD risk is more pronounced in previously healthy individuals. This finding may reflect that: 1) higher arterial stiffness is per se associated to the incidence of CKD, and not a consequence of hypertension and diabetes,

or 2) residual confounding of hypertension and diabetes in the models applied to the general population. Significant relations between cfPWV and kidney function have been demonstrated in normotensive individuals with mild to moderate renal failure³³. In a cross-sectional analysis, arterial stiffness was associated with higher odds of CKD and renal dysfunction in individuals without hypertension and diabetes, suggesting that the relations between arterial stiffness and kidney dysfunction are not entirely explained by these conditions³⁴. Considering that greater arterial stiffness increases the risk of hypertension and diabetes^{23,24}, we hypothesize that it could also be directly implicated in the genesis of CKD, regardless of hypertension and diabetes. Thus, it suggests that the effect of increased arterial stiffness on the incidence of CKD is independent of hypertension and/or diabetes, the major risk factors for renal dysfunction¹². And the lower magnitude of the association in the general population can be justified by a possible residual confounding by these factors.

Some mechanisms may explain associations between increased arterial stiffness and higher incidence of CKD. Owing to its low vascular impedance, the renal circulation is sensitive to blood pressure oscillations and increased pulsatility, which results from increased arterial stiffness³⁵. Greater stiffness of the media layer in large arteries may affect the ability of renal vessels to attenuate blood pressure changes with each systolic ejection. Hence, as the aorta becomes stiffer, the pulsatile stress in peripheral blood vessels increases, leading to microvascular damage, hyperfiltration, and glomerular hypertrophy and sclerosis, which result in decreased filtration surface area and lower GFR^{35,36}. In turn, hemodynamic stress in renal vessels may lead to endothelial dysfunction and microvascular ischemia, which interfere with permeability of the glomerular barrier^{12,31} and allow greater urinary excretion of albumin³⁷. These mechanisms may occur even in individuals free of hypertension and diabetes.

The strengths of this study include the large cohort size, comprehensive and rigorous data collection and high retention rate (92.7%), ascertainment of CKD according to TFG or ACR and analysis of a subset of normotensive, non-diabetic individuals. However, the relations between arterial stiffness and CKD may be more fully examined with a longer follow-up, given the slow progression of renal dysfunction³⁸, particularly albuminuria. Also, eGFR and ACR were estimated at a single time-point. Although this is a common practice in large epidemiological studies such as ELSA-Brasil, the definition of CKD according to renal changes persisting for 3 months or more³⁸ was not taken into account. Intra-individual variability in urinary albumin and creatinine excretion has also been reported³⁹.

CONCLUSION

Higher arterial stiffness increases the risk of CKD in the general population and in individuals free of hypertension or diabetes, suggesting that the association found is not dependent of these comorbidities. Considering that CKD increases the risk of death, cardiovascular events and morbidity, these results emphasize the importance of vascular health to prevent CKD development.

REFERENCES

1. Carney EF. O impacto da doença renal crônica na saúde global. *Nature Reviews Nephrology* 2020; 16: 251-251
2. Global Burden of Disease, 2019. GBD Compare | IHME Viz Hub ([healthdata.org](https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare))
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-1305. doi:10.1056/NEJMoa041031
4. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS et. al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Jul 6;11(7).
5. Malta DC, Machado ÍE, Pereira CA, Figueiredo AW, Aguiar LKD, Almeida WDSD, et. al. Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2019; 22
6. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Bensenor IM, 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
7. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: Effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116:85–97
8. Townsend RR, Anderson AH, Chirinos JA, Feldman HI, Grunwald JE, Nessel L, et. al. Association of pulse wave velocity with chronic kidney disease progression and mortality: findings from the CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Hypertension* 2018; 71(6):1101-1107

9. 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* 2010; 55(13):1318-1327
10. Weber T, Ammer M, Gündüz D, Bruckenberg P, Eber B & Wallner M. Association of Increased Arterial Wave Reflections with Decline in Renal Function in Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4. *American Journal of Hypertension* 2011; 24(7):762–769
11. 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; 55:1110–1115.
12. Sedaghat, S, Mattace-Raso FU, Hoorn EJ, Uitterlinden AG, Hofman A, Ikram MA, et. al. Arterial stiffness and decline in kidney function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 10, n. 12, p. 2190-2197, 2015.
13. Liu IT, Wu JS, Yang YC, Huang YH, Lu FH & Chang CJ. Mild chronic kidney disease associated with greater risk of arterial stiffness in elderly adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013;61(10):1758-62
14. Sengstock D, Sands RL, Gillespie BW, 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. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010; 25(3):853-861
15. Michener KH, Mitchell GF, Noubary F, Huang N, Harris T, Andresdottir MB, et. al. Aortic stiffness and kidney disease in an elderly population. *Am J Nephrol* 2015; 41(4-5):320-8.
16. Upadhyay A, Hwang SJ, Mitchell GF, Vasan RS, Vita JA, Stantchev PI, et. al. Arterial Stiffness in Mild-to-Moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2044–2053
17. Ye C, Gong J, Wang T, Luo L, Lian G, Wang H, et. al. Relationship between high-normal albuminuria and arterial stiffness in Chinese population. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020; 22(9):1674-1681
18. Warjekar P, Jain P, Kute P, Anjankar A, & Ghangale SS. Study of microalbuminuria and uric

acid in type 2 diabetes mellitus. *Int J Cur Res Rev*, v. 2020, 2020.

19. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et. al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004;110(1):32-5.
20. Luyckx VA, Tuttle KR, Garcia-Garcia G, Gharbi MB, Heerspink HJ, Johnson DW, et. al. Reducing major risk factors for chronic kidney disease. *Kidney international supplements* 2017; 7(2):71-87
21. Safar ME. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension. *Nature Reviews Cardiology* 2018; 15(2)97-105
22. Mitchell GF. Arterial stiffness: insights from Framingham and Iceland. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24(1): 1–7
23. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et. al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA* 2012; 308:875-81
24. Cohen JB, Mitchell GF, Gill D, Burgess S, Rahman M, Hanff TC, et. al. Arterial Stiffness and Diabetes Risk in Framingham Heart Study and UK Biobank. *Circ Res.* 2022 Sep 2;131(6):545-554. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320796
25. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, et. al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Revista de saúde pública* 2013; 47:54-62
26. Itano S, Yano Y, Nagasu H, Tomiyama H, Kanegae H, Makino H, et. al. Association of arterial stiffness with kidney function among adults without chronic kidney disease. *American journal of hypertension* 2020; 33:1003-1010
27. Hallal PC, Gomez LF, Parra DC, Lobelo F, Mosquera J, Florindo AA, et al. Lessons learned after 10 years of IPAQ use in Brazil and Colombia. *J Phys Act Health.* 2010;7 Suppl 2:259-64.
28. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer,T, et. al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-

femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012;30:445–448.

29. Lu Y, Kiechl SJ, Wang J, Xu Q, Kiechl S, Pechlaner R, et al. Global distributions of age-and sex-related arterial stiffness: systematic review and meta-analysis of 167 studies with 509,743 participants. *EBioMedicine*, 2023; 92.

30. 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.

31. Kong X, Ma X, Tang L, Wang Z, Li W, Cui M, 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

32. Dekkers IA, de Mutsert R, Rabelink TJ, Jukema Jw, de Roos A, Rosendaal FR, et. al. Associations between normal range albuminuria, renal function and cardiovascular function in a population-based imaging study. *Atherosclerosis*, 2018; 272: 94-100

33. Bortolotto LA. Alterações da rigidez arterial na hipertensão, diabetes, insuficiência renal e doenças sistêmicas. American and European guidelines for hypertension treatment: a “face-to-face” comparison 2004 161

34. Cândido JSA, Camelo LV, Mill JG, Lotufo PA, Ribeiro ALP, Duncan BB, et. al. Greater aortic stiffness is associated with renal dysfunction in participants of the ELSA-Brasil cohort with and without hypertension and diabetes. *PloS one* 2019; 14:13

35. Bouchi, R. Arterial stiffness is associated with incident albuminuria and decreased glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 34: 2570-2575, 2011

36. Kim CS, Kim HY, Kang YU, Choi JS, Bae EH, Ma SK et. al. Association of pulse wave velocity and pulse pressure with decline in kidney function. *J Clin Hypertens* 2014; 16:372-377

37. Hashimoto J, Ito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension* 2011; 58:839-

38. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Vol 7. Issue 1. July 2017
39. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christianse C, Damsgaard EM, Hans E, et. al. Microalbuminuria and potential confounders: A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 1995;18:572-81

6.2 ARTIGO 2

[Artigo a ser submetido para publicação]

Calcificação da aorta torácica e seus segmentos e doença renal crônica em adultos participantes do ELSA-Brasil

RESUMO

Introdução: A calcificação aórtica pode ser um marcador vascular de risco em saúde. A perda de recuo elástico, devido à calcificação arterial, resulta em alterações hemodinâmicas que por sua vez pode levar a danos em órgãos-alvo, como os rins. São escassos os estudos que analisam a associação entre a presença de calcificação na aorta torácica (CAT) e a doença renal crônica (DRC). **Objetivo:** Investigar a associação entre a calcificação na aorta torácica (CAT) e seus segmentos e a DRC em indivíduos na comunidade sem doença cardiovascular estabelecida, e verificar se a rigidez arterial é um confundidor dessa relação. **Métodos:** Estudo transversal com 2.427 participantes da visita 2 do ELSA-Brasil em Minas Gerais (2012-2015). A CAT e seus segmentos ascendente (CATA), arco aórtico (CAA) e descendente (CATD) foi categorizada pelo grau de calcificação (0; maior que 0 e menor que 100UH; e maior que 100UH). A presença de DRC foi verificada pela taxa de filtração glomerular (TFGe CKDEPI) < 60 ml/min/1,73m² e/ou relação albumina/creatinina ≥ 30 mg/g. As covariáveis de ajuste foram: idade, sexo, raça/cor, escolaridade, tabagismo, relação colesterol/HDL, IMC, diabetes, hipertensão e VOP. Modelos de regressão logística foram executados para analisar as associações. A significância estatística foi fixada em 5%. **Resultados:** Após todos os ajustes, houve associação entre a CATD e DRC no grupo de maior grau de calcificação (OR: 2,66 - 1,05;6,71). A inclusão da VOP no modelo final elevou discretamente a magnitude da associação com CATD (OR: 2,75; 1,07-7,05). Não foi encontrada associação estatística para TAC, CATA e CAA. **Conclusão:** Maior grau de CATD está associado positivamente à DRC, independente do nível de enrijecimento arterial.

Palavras-chaves: doença renal crônica, calcificação da aorta torácica e segmentos, rigidez arterial

INTRODUÇÃO

A investigação da aterosclerose subclínica é um importante desafio, permitindo identificar indivíduos com maior risco para eventos cardiovasculares e orientar melhor estratégias de prevenção primária (HERMANN, 2015). As propriedades elásticas da aorta contribuem não apenas para fornecer um fluxo sanguíneo contínuo, mas também para proteger os órgãos sensíveis dos picos de pressão pulsátil. De fato, a perda de recuo elástico, devido à calcificação arterial, resulta em alterações hemodinâmicas como o aumento da pressão arterial sistólica (PAS) e, conseqüentemente, no comprometimento de órgãos-alvo, como o rim (IIJIMA, 2010), com danos nos glomérulos, especialmente se a autorregulação renal estiver prejudicada (JANSSON, 2019).

Apesar dessas evidências, estudos empíricos que analisaram diretamente a associação entre a presença de calcificação das grandes artérias e a DRC ainda são escassos (PARK, 2021), principalmente analisando a calcificação da aorta torácica (CAT) e seus segmentos, e os poucos estudos disponíveis foram realizados em populações com DRC estabelecida (LONDON, 2003, LI, 2015, JANSSON, 2019). Estudos em populações vivendo em comunidade são importantes para avaliar, não apenas o papel da calcificação na progressão da doença renal, mas também sua contribuição para a ocorrência de DRC. Essa avaliação é particularmente importante entre aqueles sem doença cardiovascular (DCV) estabelecida, uma vez que as DCV são as principais causas relacionadas às alterações arteriais e renais. Ademais, a DCV é a principal causa de mortalidade em pacientes com DRC e essa alta taxa de mortalidade é parcialmente explicada pelo aumento da calcificação aórtica (THOMAS, 2018, ZANOLI, 2018).

Ainda não se sabe se a relação entre a CAT e a DRC é dependente da localização da calcificação segundo seus segmentos (arco aórtico, descendente e ascendente). Essa investigação é importante, pois sabe-se que cada segmento aórtico está susceptível a estresses hemodinâmicos distintos, o que torna a calcificação ao longo da aorta heterogênea (CRAIEM, 2014). Como a calcificação em cada segmento aórtico parece ter valores preditivos diferentes para morbidade e mortalidade cardiovascular e não cardiovascular (PEDROSA, 2021, THOMAS, 2018), é possível que a associação com a DRC também varie segundo segmento aórtico.

Há evidências de que a rigidez arterial está implicada tanto com a incidência de DRC (ÍTANO, 2020, TOWNSEND, 2018) como com a incidência de CAT (CHEN, 2017, LONDON 2011). Porém, os estudos prévios que analisaram a associação entre a calcificação das grandes

artérias e a DRC não foram ajustados pela rigidez arterial. Isso seria particularmente importante, pois a rigidez arterial pode ser um importante confundidor dessa associação ao ser uma causa comum tanto da DRC como da CAT.

O objetivo desse estudo é investigar a associação entre a CAT e seus segmentos e a DRC, em indivíduos na comunidade sem doença cardiovascular estabelecida, e verificar se a rigidez arterial é um confundidor dessa associação. Hipotetizamos que quanto maior a calcificação nesses sítios maior a magnitude da associação com a DRC, que a magnitude dessa associação varia segundo o segmento da aorta torácica e que é independente da rigidez arterial.

MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal incluindo participantes da coorte ELSA-Brasil em Belo Horizonte, que realizaram avaliação para detectar a presença de calcificação na aorta torácica. O ELSA-Brasil é um estudo prospectivo multicêntrico, desenvolvido com 15.105 servidores públicos, idade entre 35 a 74 anos, recrutados em instituições de ensino superior e pesquisa, de seis capitais brasileiras: Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador, São Paulo e Vitória.

Todos os 2.923 participantes da segunda visita presencial de seguimento da coorte ELSA-Brasil (2012-2015) em Belo Horizonte foram convidados a realizar exames para a avaliação da presença de calcificação nas coronárias, aorta torácica e carótidas em 2015-2016. Foram critérios de exclusão para esse exame: gravidez, puerpério, amamentação (até 6 meses pós-parto), exposição à radiação no trabalho, presença de metal no tórax, radioterapia atual, e a não participação em segunda visita do estudo. A tomografia computadorizada multislice (MSCT) foi realizada em 2.638 participantes (90,2%). Participantes com histórico de infarto agudo do miocárdio ($n = 15$), insuficiência cardíaca congestiva ($n = 21$), acidente vascular cerebral ($n = 24$) e/ou cirurgia cardíaca ($n = 13$) foram excluídos da análise. Ademais, 142 participantes foram submetidos a um protocolo de exame diferente, no qual o arco aórtico não foi incluído. Assim, 2.427 participantes foram incluídos no presente estudo (PEDROSA, 2021).

Todos os participantes da visita 2 da coorte realizaram entrevistas face a face, exames clínico-epidemiológicos, medidas antropométricas e exames laboratoriais e de imagem com auxiliares de pesquisa treinados e certificados.

O ELSA-Brasil foi aprovado por todas as Comissões de Ética das instituições envolvidas no estudo. Todos os participantes do estudo assinaram o termo de consentimento livre e

esclarecido antes de iniciar a coleta dos dados em cada visita.

Avaliação da função renal

Na segunda visita, a creatinina foi dosada pelo teste enzimático colorimétrico (método de Jaffé) e a detecção albumina urinária foi aferida por ensaio imunoquímico (nefelometria) (AQUINO, 2012). Os participantes foram orientados para a coleta de urina de 12h e realizaram coleta sanguínea em jejum de 12 horas (BENSENOR, 2013). A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada pela equação CKDEPI, sem correção para raça/cor (ALMEIDA, 2023; INKER et. al, 2021; BARRETO et al, 2016). A DRC foi definida por valores de TFG menores de 60 ml/min/1,73m² ou razão albumina/creatinina maior ou igual à 30mg/g.

Avaliação da calcificação da aorta

Na visita 2, a medida de calcificação (escore de Agatston) na aorta torácica total e seus segmentos ascendente, descendente e arco aórtico foi obtida. Os participantes foram submetidos ao mesmo scanner MSCT de 64 cortes (Lightspeed, General Electric, Chicago, IL, EUA). O escanograma abrangeu desde 1 cm acima do topo do arco aórtico até o ápice do coração. O método foi relatado anteriormente (Pedrosa, 2019). Os parâmetros da tomografia computadorizada foram cortes de 2,5 mm de espessura com colimação de 20 × 0,62 mm, 120 kVp, 100 mAs e ECG prospectivo disparando em 70% do ciclo cardíaco. O algoritmo de reconstrução utilizou filtro de corpo. A média de dose efetiva calculada foi de 1,75 mSv.

As imagens foram primeiramente analisadas por um radiologista experiente para identificar a presença de cálcio na aorta torácica (CAT) como um todo. Em seguida, para o presente estudo, todas as imagens foram revisadas pelo radiologista em conjunto com um técnico qualificado para definir os segmentos em que o cálcio estava presente. Por fim, foi realizado um estudo de correlação inter e intraobservador com uma amostra aleatória de 50 tomografias, que foram pontuadas duas vezes pelo radiologista e uma vez por um segundo radiologista com 10 anos de experiência, resultando em coeficientes de correlação intraclasse superiores a 0,99 para análise intra e interobservador (PEDROSA, 2019).

O cálcio foi identificado por meio de software semiautomático (Smart Score v4.0), que destacou em verde todo o cálcio com base em um limiar de 130 Hounsfield Unit (HU) e calculou o escore de Agatston (AGATSTON, 1990). O observador revisou cada imagem axial e delineou o cálcio localizado nos leitos arteriais. Em resumo, o cálcio da aorta torácica ascendente foi considerado desde a junção sinotubular até a borda inferior da bifurcação da

artéria pulmonar, portanto não foi incluído o cálcio do seio de Valsalva e da valva aórtica. O cálcio da aorta torácica descendente (CATD) foi definido a partir do nível da borda inferior da bifurcação da artéria pulmonar até o ápice do coração. Consequentemente, o cálcio do arco aórtico (CAA) foi encontrado acima de CATA e CATD utilizando o mesmo nível anatômico como referência (borda inferior da bifurcação da artéria pulmonar) (PEDROSA, 2019).

Os participantes foram classificados de acordo com o grau de calcificação, em três categorias (0; maior que 0 e menor que 100UH e maior que 100UH), criadas a fim de permitir maior poder estatístico devido ao reduzido número da amostra com valores altos de UH. Ademais, para a análise da ATAC, foram categorizados apenas dois grupos (0 e maior que 0), devido ao reduzido número da amostra na categoria com calcificação superior a 100UH e DRC (n=7).

Covariáveis

A rigidez arterial foi mensurada pela VOP, na linha de base (2008-2010) obtida por aparelho automático validado (Complior, Artech Medica, França), com o participante deitado em sala com temperatura entre 20°C e 24°C. A VOP mede a rigidez da aorta, território vascular de interesse por ser o principal responsável pela função de amortecimento do fluxo sanguíneo no leito arterial e por ser preditor independente de eventos cardiovasculares em diferentes populações (MILL, 2013). Antes da medida da VOP, a pressão arterial foi aferida na posição deitada com aparelho oscilométrico (Omron HRM 705 CP) no braço direito. A medida da distância da fúrcula do esterno até o pulso femoral direito foi realizada com fita métrica. Os sensores de pulso eram posicionados nas artérias carótida e femoral direitas, permitindo a visualização das ondas de pulso em tela de computador.

Um software identifica as ondas de pulso com boa qualidade de registro. A VOP é calculada dividindo-se a distância da fúrcula até o pulso femoral pela defasagem temporal entre os pulsos carotídeo e femoral. A VOP de cada participante foi calculada pela média aritmética obtida em dez ciclos cardíacos consecutivos em ritmo cardíaco regular. Os registros de VOPcf foram gravados em todos os centros por auxiliares de pesquisa certificados e encaminhados a uma central de leitura, que era responsável por verificar e excluir os exames inadequados (MILL, 2013). A VOP > 10m/s foi considerada como de maior risco de eventos em órgãos alvos como demonstrado anteriormente (MITCHELL, 2015, SAFAR, 2018)

As demais covariáveis foram coletadas na segunda visita (2012-14). Foram consideradas as seguintes variáveis sociodemográficas: idade, sexo, raça/cor autorreferida (preta, branca e parda – foram excluídos indígenas e amarelos, devido ao baixo número da amostra) e

escolaridade (ensino superior, ensino médio, ensino fundamental completo, ensino fundamental incompleto). Consideramos também as seguintes variáveis comportamentais: tabagismo e índice de massa corporal (IMC). As variáveis clínicas foram: razão colesterol total/HDL, diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS). O tabagismo atual (não/sim) foi avaliado como consumo de pelo menos 100 cigarros ao longo da vida e fumar atualmente. O IMC foi calculado pelo peso (kg) dividido pelo quadrado da estatura (m²), de acordo com técnicas padronizadas.

O colesterol total e HDL-C foram obtidos utilizando métodos colorimétricos enzimático automatizado padronizados em amostras de sangue coletadas após jejum de 12 horas. A presença de DM foi definida pelo relato de diagnóstico médico de DM e/ou uso de medicação para DM e/ou glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL e/ou teste de tolerância à 75g de glicose ≥ 200 mg/dL e/ou hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$. O participante foi classificado com HAS se a pressão arterial sistólica (PAS) fosse ≥ 140 mmHg, a pressão arterial diastólica (PAD) fosse ≥ 90 mmHg ou estivesse em uso de algum medicamento para tratar a hipertensão nas duas semanas anteriores à medida.

Análise de dados

A população total do estudo foi descrita por meio de média e desvio padrão para variáveis contínuas e por meio de proporções para variáveis categóricas. O mesmo foi feito para descrever as características da população com presença de calcificação na aorta torácica e seus segmentos. Foi utilizado teste ANOVA para análise entre os grupos. Descrevemos também a prevalência de DRC segundo a TFG e a RAC e a presença de CAT e segmentos. Da mesma forma, descrevemos também, em tabela suplementar, a distribuição da amostra segundo a presença de CAT e segmentos e a presença de rigidez arterial aumentada, definida como VOP > 10 m/s (MITCHELL, 2015, SAFAR, 2018).

A associação entre as categorias de CAT total e seus segmentos e a presença de DRC, foi realizada por meio de regressão logística, tendo como categoria de referência a ausência de DRC. Após realização da análise univariável (Modelo 0) entre as categorias da TAC e segmentos e DRC, foram adicionadas progressivamente as variáveis de ajuste a idade (Modelo 1), sexo, raça/cor da pele e escolaridade (Modelo 2) e tabagismo, IMC, razão colesterol total/HDL, HAS e DM (Modelo 3) e finalmente a VOP (m/s) (Modelo 4).

O nível de significância utilizado foi de 5%. As análises foram realizadas no software Stata 14.0 (Stata Corporation, College Station, Estados Unidos).

Variáveis	Amostra geral n = 2427 (100%)	Aorta torácica total				Aorta torácica ascendente				Arco Aortico				Aorta torácica descendente			
		TAC=0	TAC	TAC	p-valor	ATAC=0	ATAC	ATAC	p-valor	AAC=0	AAC	AAC	p-valor	DTAC=0	DTAC	DTAC	p-valor
			>0 e	≥100UH			>0 e	≥100UH			>0 e	≥100UH			>0 e	≥100UH	
		N = 712	<100UH	N= 483		N = 1749	<100UH	N= 28		N =857	<100UH	N= 380		N =1542	<100UH	N= 161	
		(29,3%)	N=1232 (50,7%)	(20%)		(72%)	N= 650 (26,8%)	(1,1%)		(35,3%)	N= 1190 (49%)	(15,7%)		(63,5%)	N= 724 (29,8%)	(6,6%)	
Idade (anos)	55,6 (8,6)	50,2 (6,8)	55,6	63,3 (7,1)	<0,001	53,8 (8,2)	59,8 (8)	67,2 (6,6)	0,300	50,8 (7,9)	56,4 (8)	63,7 (6,7)	<0,001	53,1 (7,7)	58,6 (8,4)	65,4 (7,3)	0,006
Sexo, (%)					0,972				0,971				0,986				0,998
Feminino	54	53,5	56,1	49,7		53	56,9	57,1		54,2	55,5	49,2		54,9	54,3	45,3	
Raça/cor, (%)					0,272				0,83				0,437				0,137
Branco	50	48	48,8	56,6		49	52,1	70,8		48	49,8	55,6		49,3	48,6	65,1	
Pardo	36,4	38,7	36,3	33		37,3	34,5	20,8		38,8	35,5	33,4		37,3	36,2	27,3	
Preto	13,6	13,3	14,8	10,4		13,7	13,3	8,3		13,2	14,6	11		13,4	15,2	7,6	
Escolaridade, (%)					<0,001				<0,001				<0,001				<0,001
Ensino superior	67	73,1	65,9	60,6		68,7	62,8	57,1		72,7	65,0	60,4		70,1	61,3	63,3	
Ensino médio completo	25,2	22,9	26,5	25,3		24,8	26,5	21,4		23,4	26,5	25,3		24,2	28,2	21,8	
Ensino fundamental completo e incompleto	7,7	3,9	7,4	14,1		6,7	10,6	21,4		3,9	8,5	14,2		5,7	10,5	14,9	
Diabetes Mellitus, (%)	16	9,1	16	26,9	<0,001	12,5	24,9	42,8	<0,001	10	16,8	28,1	<0,001	10,9	24	31	<0,001
Hipertensão, (%)	13,7	9	14	26,3	<0,001	11,6	20,8	33,3	<0,001	9,3	15,3	25,8	<0,001	11,7	16,6	38	<0,001
VOP (m/s)	9,2 (1,7)	8,7 (1,3)	9,1 (1,5)	10,4 (2,3)	<0,001	9 (1,6)	9,8 (2)	11,6 (2,6)	<0,001	8,8 (1,4)	9,2 (1,6)	10,5 (2,3)	<0,001	8,9 (1,4)	9,7 (1,7)	11,3 (2,8)	<0,001
DRC (%)	9,9	6,4	9,1	16,9	<0,001	8	14,3	25	<0,001	6,6	10	17	<0,001	7,4	11,9	25,4	<0,001

TAC: Calcificação da aorta torácica. ATAC: calcificação da aorta ascendente. AAC: calcificação do arco aórtico. DTAC: calcificação da aorta descendente

Tabela 2. Prevalência de doença renal crônica (DRC), da baixa taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina/creatinina (RAC) aumentada, segundo a calcificação na aorta torácica e seus segmentos (ELSA, 2015-2016).

Calcificação	DRC (%)	p-valor	TFG (< 60 ml/min/1,73 m ²) (%)	p-valor	RAC (> 30mg/g) (%)	p-valor
TAC		<0,001		<0,001		<0,001
0	6,4		2,5		4,3	
>0 e <100UH	9,2		5,7		4,5	
≥100UH	16,9		10,8		8,4	
ATAC		<0,001		<0,001		<0,001
0	8,0		4,9		4,0	
>0 e <100UH	14,3		7,8		8,0	
≥100UH	25		14,2		14,3	
AAC		<0,001		<0,001		<0,001
0	6,6		2,9		4,2	
>0 e <100UH	10		6,5		4,6	
≥100UH	17,1		10		9,2	
DTAC		<0,001		<0,001		<0,001
0	7,4		4,2		3,6	
>0 e <100UH	11,8		7,0		6,5	
≥100UH	25,4		14,9		14,2	

Tabela 3. Modelos de regressão logística da associação entre calcificação da aorta torácica e segmentos e doença renal crônica nos participantes do ELSA-Brasil (2015-2016).

Grau de calcificação	Calcificação da aorta torácica OR (IC95%)	Calcificação da aorta ascendente ¹ OR (IC95%)	Calcificação do arco aórtico OR (IC95%)	Calcificação da aorta descendente OR (IC95%)
Modelo univariável				
0	Ref	Ref	Ref	Ref
>0 e <100UH	1,46 (1,02;2,08)*	1,97 (1,15;2,59)***	1,55 (1,12;2,16)**	1,68 (1,25;2,26)**
≥100UH	2,96 (2,02;4,33)***	-	2,89 (1,98;4,22)***	4,27 (2,86;6,40)***
Modelo 1 – + idade				
0	Ref	Ref	Ref	Ref
>0 e <100UH	0,95 (0,65;1,39)	1,28 (0,95; 1,71)	1,01 (0,71;1,44)	1,14 (0,83;1,57)
≥100UH	1,12 (0,71;1,76)	-	1,14 (0,74;1,77)	1,93 (1,23;3,04)**
Modelo 2 – modelo 1 + sexo, raça/cor e escolaridade				
0	Ref	Ref	Ref	Ref
>0 e <100UH	1,07 (0,68;1,67)	1,39 (0,96;1,99)	1,05 (0,69;1,60)	1,11 (0,75;1,64)
≥100UH	1,21 (0,69;2,11)	-	1,25 (0,73;2,16)	2,15 (1,21;3,80)**
Modelo 3 - modelo 2 + tabagismo, IMC, colesterol total/HDL, HAS e DM				
0	Ref	Ref	Ref	Ref
>0 e <100UH	1,02 (0,57;1,82)	0,98 (0,56;1,71)	1,05 (0,59;1,86)	0,93 (0,52;1,66)
≥100UH	0,98 (0,42 2,25)	-	1,31 (0,57;3,01)	2,66 (1,05;6,71)*
Modelo 4 – modelo 3 + VOP				
0	Ref	Ref	Ref	Ref
>0 e <100UH	1,01 (0,56;1,81)	0,98 (0,56;1,71)	1,05 (0,60;1,86)	0,94 (0,52;1,68)
≥100UH	0,98 (0,42;2,27)	-	1,32 (0,57; 3,05)	2,75 (1,07;7, 05)*

¹A Artéria ascendente foi categorizada em 0 e >0. OR: odds ratio, IC: intervalo de confiança. UH: Unidades Hounsfield. IMC: índice de massa corporal. HAS: hipertensão arterial sistêmica. DM: diabetes mellitus. VOP: velocidade da onda de pulso. *p<0.5 **p<0.01 ***p<0.001.

RESULTADOS

A tabela 1 descreve as características da população geral e segundo a calcificação por grau (0; maior que 0 e menor que 100UH e maior que 100) na aorta torácica e seus segmentos. Pode-se observar que a idade média da amostra geral foi de $55,6 \pm 8,7$ e pode-se ver que as médias de idade nos participantes que possuem calcificação na aorta torácica e segmentos são maiores. A maioria dos participantes possuía ensino superior completo (67%), assim como naqueles com a presença de calcificação. A média da VOP foi de 9,2 m/s ($\pm 1,8$) na população geral, valor menor quando comparado com maior grau de calcificação. A prevalência de DRC

foi igual a 9,9%, sendo essa prevalência maior ($p < 0,001$) nos indivíduos que apresentavam maior grau de calcificação na aorta torácica e seus segmentos. Das variáveis incluídas na tabela 1, não houve diferença estatística nas prevalências de calcificação na aorta torácica e seus segmentos segundo o sexo e a raça/cor da pele ao nível de $p < 0,05$.

Como podemos observar na tabela 2, quanto maior o grau de CAT e em todos os segmentos, maior a prevalência de DRC, assim como maiores prevalências da baixa TFG (< 60 ml/min/1,73m² e RAC aumentada (> 30 mg/g) (Tabela 2). Também foi visto que quanto maior o grau de CAT e em todos os segmentos, maiores os valores da média de VOP. Ademais, foram encontradas maiores prevalências de VOP aumentada (> 10 m/s) em maiores graus de CAT e todos os segmentos (Tabela suplementar).

Na análise univariável, houve associação positiva entre calcificação da aorta torácica e segmentos e DRC, em todos as categorias de calcificação. Entretanto, ao adicionarmos a idade como ajuste, a associação perde a significância estatística, mesmo na categoria de maior volume de calcificação da aorta torácica (OR: 1,12; 0,71-1,76), ascendente (OR: 1,28; 0,95-1,71) e no arco aórtico (OR: 1,14; 0,74-1,77). Esses resultados não se alteraram ao adicionarmos as demais variáveis. Entretanto, a calcificação na aorta torácica descendente ≥ 100 UH, mas não > 0 e < 100 HU, permaneceu positivamente associada com a DRC após ajuste por idade (OR: 1,93; 1,23-3,04), sendo a força de associação ainda maior após inclusão das demais variáveis de confusão (OR: 2,66 (1,05;6,71). A inclusão da VOP elevou discretamente a magnitude dessa associação (OR: 2,75; 1,07-7,05) (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Até onde sabemos, este estudo é pioneiro ao investigar a relação entre a CAT como um todo e cada um de seus segmentos e a DRC em indivíduos sem DCV estabelecida. Encontramos que a presença CATD ≥ 100 HU aumentou a chance de DRC em 2,75 vezes comparado ao grupo sem calcificação, mas não observamos associação da calcificação em menor grau neste segmento e a DRC. Contrariando nossa hipótese, não evidenciamos relação estatisticamente significativa da CAT, CATA e CAA com a DRC.

Algumas evidências podem explicar a associação presente apenas naqueles que possuem maior grau de CATD com a DRC. Primeiramente, é importante considerar que as células musculares lisas vasculares apresentam origem embriológica heterogênea, o que pode desencadear respostas diferentes sob condições de calcificação, uma vez que o arco aórtico deriva das células da crista neural cardíaca, enquanto a aorta descendente deriva do

mesoderma (LEROUX-BERGER, 2011). Além disso, cada segmento aórtico está sujeito a diferentes estresses hemodinâmicos, o que também parece afetar o impacto da calcificação e suas consequências (LEROUX-BERGER, 2011). Em vista disso, estudos já encontraram que a presença de calcificação nos diferentes sítios da aorta torácica está associada distintamente à fatores de risco e mortalidade cardiovascular, além da morbidade e mortalidade não-cardiovascular, como DRC, neoplasia, pneumonia, demência, entre outros (DUDINK, 2018, THOMAS, 2017, THOMAS, 2018). Assim, nossos achados somam-se à estudo que encontrou relação entre a DTAC com desfechos não cardiovasculares, HR 1.06 (1.03-1.09), em 6765 indivíduos da coorte MESA, com idade média de 62 anos, em 12 anos de seguimento (THOMAS, 2018). Esses achados sugerem que a presença de CADT pode ser um marcador precoce naqueles indivíduos sem fatores tradicionais para DRC e DCV, ou tardiamente identificados (DUNDINK, 2017, THOMAS, 2018).

Em relação aos resultados negativos com CAT, CATA e CAA, existem divergências na literatura. Estudo prévio encontrou que a calcificação do arco aórtico foi associada a alterações estruturais e funcionais dos vasos renais, que afetam diretamente a microcirculação renal, prejudicando a função renal em 568 indivíduos em estágio 3 a 5 de DRC, definida pela eTFG, baseada na equação Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (CHEN, 2019). Outro estudo, que também avaliou pacientes renais crônicos em estágios de 3 a 5 (n=237), também utilizando a MDRD, mostrou que a calcificação do arco aórtico foi independentemente associada ao declínio mais acelerado da taxa de filtração glomerular (eTFG) ($\beta = -0,224$), em 03 anos, sugerindo que a calcificação não é apenas uma consequência da DRC, mas prediz a progressão da disfunção renal (LI, 2015). Diferenças entre as populações de estudo podem ter influenciado na divergência desses achados, uma vez que os estudos supracitados foram restritos a indivíduos com DRC estabelecida, diferentemente do presente trabalho, realizado em população predominantemente saudável. Além disso, discrepâncias entre os resultados podem também se dever ao uso de diferentes equações de estimativa da TFG, especialmente em adultos mais velhos (BERIDZE, 2023), bem como a não inclusão da RAC na definição de DRC, uma vez que indivíduos com eTFG normal, mas com Albuminúria, apresentam pior prognóstico para DRC e DCV (MURTON, 2021).

No presente estudo, a VOP foi coletada cerca de 4 anos anterior à realização da avaliação da calcificação na aorta e segmentos, portanto é mais provável que a rigidez arterial tenha contribuído para os achados da tomografia do que o reverso. Acredita-se que a rigidez arterial remodela a estrutura das células vasculares, causando diferenciação e mineralização das células, e assim, intensificando a calcificação no leito vascular (CHEN, 2019). Entretanto,

por se tratar de estudo transversal não é possível avaliar a direção da relação entre VOP e calcificação, embora saibamos que a calcificação vascular induz o espessamento da fibra fibroelástica e a diminuição das fibras elásticas, contribuindo para o maior enrijecimento arterial (CHEN, 2019, LONDON, 2011). Há evidências consistentes de que a rigidez arterial prediz a DRC (WEBER, 2011, GEORGIANOS, 2015, KONG, 2017). Portanto, a VOP pode ser ao mesmo tempo parte do mecanismo subjacente à associação entre calcificação vascular e disfunção renal (TOUSSAINT, 2008), e um confundidor dessa relação. No presente estudo, identificamos uma relação clara entre VOP e calcificação nos diversos segmentos da aorta torácica (Tabela suplementar).

Neste trabalho também observamos que a magnitude da associação entre a calcificação na aorta torácica descendente e a DRC elevou-se discretamente após ajuste pela VOP. Portanto, outros fatores parecem concorrer para esta associação. Estudo prévio encontrou relação direta entre aterosclerose e deterioração renal (BAX, 2003), a calcificação aórtica está associada à aterosclerose e a lesões estenóticas no sistema vascular renal. Assim, em indivíduos com aterosclerose em maior grau, o declínio da TFG poderia ser uma consequência da hipoperfusão renal progressiva relacionada a maior calcificação na aorta torácica descendente (JASSON, 2019, CHADE, 2013)

Apesar das associações encontradas entre CATD e DRC neste estudo corroborarem evidências de associações de calcificação arterial e DRC em estudos prévios longitudinais (LI, 2015, LONDON, 2011), nossos resultados advêm de estudo transversal, não fornecendo, portanto, evidências diretas de causalidade. Vale ressaltar que a própria DRC avançada pode acelerar a calcificação arterial, ou seja, existiria uma relação bidirecional entre calcificação arterial e disfunção renal (PARK, 2021). A deterioração da função renal promove o aumento da calcificação arterial devido a presença de fatores de risco para DCV ou por mecanismos hemodinâmicos e metabólicos, como o metabolismo alterado de cálcio e fósforo – levando à calcificação da parede dos vasos (BLACHER, 1998, GEORGIANOS, 2015, SCHOPPET, 2008). No entanto, é importante evidenciar que em nosso estudo, apenas 0,32% dos participantes tinham eTFG inferior a 45ml/min/1,73m² e o mesmo número apresentava RAC muito alterada (≥ 300 mg/g), situações em que se observa maior efeito da função renal sobre mudanças estruturais vasculares.

Nossa principal limitação encontra-se no caráter transversal do estudo, não sendo possível aferir a direção da associação observada entre as variáveis estudadas. Todavia, nossos resultados agregam importante contribuição aos poucos estudos que analisam a relação entre

calcificação aórtica e DRC, em especial TAC e segmentos, principalmente em populações gerais sem DCV e em estágios iniciais da DRC, além de verificar que a relação não é totalmente explicada pela presença da VOP aumentada. Num futuro próximo, o ELSA-Brasil permitirá estimar a contribuição entre a relação bidirecional entre CATD e VOP, pois esta última medida foi mensurada novamente na terceira visita (após nove anos), bem como a relação longitudinal entre TAC e seus segmentos e a DRC.

CONCLUSÃO

Maior grau de CATD foi associado positivamente à DRC e essa relação não é explicada pelo enrijecimento arterial. Esses resultados, se confirmados longitudinalmente, podem auxiliar na antecipação do desfecho renal e a orientar medidas preventivas específicas para indivíduos com alto grau de calcificação neste sítio.

Tabela Suplementar. Média e desvio padrão da velocidade da onda de pulso (m/s) e prevalência da velocidade de onda de pulso elevada (>10 m/s), segundo a calcificação na aorta torácica e segundo os segmentos (ELSA, 2015-2016).

Calcificação	VOP (m/s) média (DP)	VOP>10 m/s (%)
Aorta Torácica		
0	8,7 (1,3)	14,9
>0 e <100UH	9,1 (1,5)	23,4
≥100UH	10,4 (2,3)	50,3
Aorta torácica ascendente		
0	9,0 (1,6)	21,7
>0 e <100UH	9,7 (2)	36,6
≥100UH	11,6 (2,6)	71,4
Arco aórtico		
0	8,8 (1,3)	16,5
>0 e <100UH	9,2 (1,6)	25,4
≥100UH	10,5 (2,3)	51
Aorta torácica descendente		
0	8,9 (1,4)	17,5
>0 e <100UH	9,7 (1,7)	35,7
≥100UH	11,3 (2,8)	68,1

REFERÊNCIAS:

Agatston, AS; Janowitz, FWR; Hildner, FJ; Zusmer, NR; Viamonte, M.; Detrano, R. Quantificação do cálcio da artéria coronária usando tomografia computadorizada ultrarrápida. *JACC* 1990 , 15 , 827-832

Almeida WLDC, Barreto SM, Vidigal PG, Mill JG. Validation of equations to estimate kidney function with and without adjustment by race/color in Brazilian adults (ELSA-Brazil). *Rev Bras Epidemiol*. 2023 Dec 11;26:e230057. doi: 10.1590/1980-549720230057.

Bax L, van der Graaf Y, Rabelink AJ, Algra A, Beutler JJ, Mali WP; Group SS . Influence of atherosclerosis on age-related changes in renal size and function. **Eur J Clin Invest**. 2003; 33:34–40. DOI: [10.1046/j.1365-2362.2003.01091.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2003.01091.x).

Beridze G, Vetrano DL, Marengoni A, Dai L, Carrero JJ, Calderón-Larrañaga A. Concordance and Discrepancies Among 5 Creatinine-Based Equations for Assessing Estimated Glomerular Filtration Rate in Older Adults. *JAMA Netw Open*. 2023 Mar 1;6(3):e234211. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.4211.

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. PMID: 9555858

Georgianos PI, Safaris PA, Liakopoulos V. Arterial Stiffness: a Novel Risk Factor for Kidney Injury Progression? **Am J Hypertens** 2015; 28(8): 958–965. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv004> PMID: 256878

Chade AR. Renal vascular structure and rarefaction. **Compr Physiol**. 2013; 3:817–831.

Chen, Szu-Chia et al. Increased aortic arch calcification and cardiomegaly is associated with rapid renal progression and increased cardiovascular mortality in chronic kidney disease. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-9, 2019.

Chen Y, Zhao X, Wu H. Arterial Stiffness: A Focus on Vascular Calcification and Its Link to Bone Mineralization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020 May;40(5):1078-1093. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.313131.

Cho, In-Jeong; Chang, Hyuk-Jae Park, Hyung-Bok; Heo, Ran; Shin, Sanghoon; Shim, Chi Young; Hong, Geu-Ru; Chung, Namsik Aortic calcification is associated with arterial stiffening, left ventricular hypertrophy, and diastolic dysfunction in elderly male patients with hypertension, **Journal of Hypertension**: August 2015 - Volume 33 - Issue 8 - p 1633-1641

Craiem, D. et al. Calcifications of the Thoracic Aorta on Extended Non-ContrastEnhanced Cardiac CT. *PLoS ONE*, [s. l.], v. 9, n. 10, p. e109584, 2014.

Dudink EAMP, Peeters FECM, Altintas S, Heckman LIB, Haest RJ, Kragten H, et al. 94 Agatston score of the descending aorta is independently associated with coronary events in a low-risk population. **Open Heart**. 2018;5:1–8.

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

Guo, Jingchuan et al. Increased aortic calcification is associated with arterial stiffness progression in multiethnic middle-aged men. **Hypertension**, v. 69, n. 1, p. 102-108, 2017.

Hermann, Dirk M. et al. Thoracic aortic calcification is associated with incident stroke in the general population in addition to established risk factors. **European Heart Journal-Cardiovascular Imaging**, v. 16, n. 6, p. 684-690, 2015.

Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et. al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med*. 2021 Nov 4;385(19):1737-1749. doi: 10.1056/NEJMoa2102953. Epub 2021 Sep 23.

Jansson H, Saeed A, Svensson M, K, Finnved K, Hellström M, Guron G: Impact of Abdominal Aortic Calcification on Central Haemodynamics and Decline of Glomerular Filtration Rate in Patients with Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4. **Kidney Blood Press Res** 2019;44:950-960.

Katsuya Iijima, et al. Aortic arch calcification detectable on chest X-ray is a strong independent predictor of cardiovascular events beyond traditional risk factors. **Atherosclerosis**, Volume 210, Issue 1, 2010, Pages 137-144

Kong X, Ma X, Tang L, Wang Z, Li W, Cui M, 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

Leroux-Berger M, Queguiner I, MacIel TT, Ho A, Relaix F, Kempf H. Pathologic calcification of adult vascular smooth muscle cells differs on their crest or mesodermal embryonic origin. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26:1543–53.

Li, Lung-Chih et al. Aortic arch calcification predicts the renal function progression in patients with stage 3 to 5 chronic kidney disease. **BioMed research international**, v. 2015, 2015.

London, G. et al. Arterial aging and arterial disease: interplay between central hemodynamics, cardiac work, and organ flow implications for CKD and cardiovascular disease. **Kidney. Int. Suppl** (2011). 1, 10–12 (2011)

London, Gerard M. et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. **Nephrology dialysis transplantation**, v. 18, n. 9, p. 1731-1740, 2003.

Murton M, Goff-Leggett D, Bobrowska A, Garcia Sanchez JJ, James G, Wittbrodt E, Nolan S, Sörstadius E, Pecoits-Filho R, Tuttle K. Burden of Chronic Kidney Disease by KDIGO Categories of

Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Systematic Review. *Adv Ther.* 2021 Jan;38(1):180-200. doi: 10.1007/s12325-020-01568-8.

Park, S et al. Vascular calcification as a novel risk factor for kidney function deterioration in the nonelderly. **Journal of the American Heart Association**, v. 10, n. 13, p. e019300, 2021.

Pedrosa, JF; Ribeiro, ALP; Santana, PC; Araújo, LF; Barreto, SM Relação do cálcio da aorta torácica e da artéria coronária com fatores de risco cardiovascular (do Estudo Longitudinal Brasileiro de Saúde do Adulto [ELSA-Brasil]). *Sou. J. Cardiol.* **2019** , 124 , 1655-1661

Pedrosa, J. F. et al. Segmental Evaluation of Thoracic Aortic Calcium and Their Relations with Cardiovascular Risk Factors in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Cells**, v. 10, n. 5, p. 1243, 2021.

Mahabadi AA, Mohlenkamp S, Lehmann N, Kalsch H, Dykun I, Pundt N, Moebus S, Jockel KH, Erbel R; Heinz Nixdorf Recall Study I. CAC score improves coronary and CV risk assessment above statin indication by ESC and AHA/ACC primary prevention guidelines. **JACC Cardiovasc Imaging.** 2017; 10:143–153.

Mitchell GF. Arterial stiffness: insights from Framingham and Iceland. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24(1): 1–7

Safar ME. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension. *Nature Reviews Cardiology* 2018; 15(2)97-105

Schoppet M, Shroff RC, Hofbauer LC, Shanahan CM. Exploring the biology of vascular calcification in chronic kidney disease: what's circulating? **Kidney Int.** 2008; 73:384–390. DOI: [10.1038/sj.ki.5002696](https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002696).

Sigrist MK, Taal MW, Bungay P, McIntyre CW. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. **Clin J Am Soc Nephrol.** 2007;

Temmar, M. et al. Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. **Journal of hypertension**, v. 28, n. 1, p. 163-169, 2010

Thomas IC, McClelland RL, Michos ED, Allison MA, Forbang NI, Longstreth WT, et al. Density of calcium in the ascending thoracic aorta and risk of incident cardiovascular disease events. *Atherosclerosis* [Internet]. 2017;265:190–6.

Thomas IC, Thompson CA, Yang M, Allison MA, Forbang NI, Michos ED, et al. Thoracic aorta calcification and noncardiovascular disease-related mortality the multiethnic study of atherosclerosis. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.** 2018;38:1926–32

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.** 2008; 23:586–593. DOI: [10.1093/ndt/gfm660](https://doi.org/10.1093/ndt/gfm660).

Townsend RR, Anderson AH, Chirinos JA, Feldman HI, Grunwald JE, Nessel L, et. al. Association of pulse wave velocity with chronic kidney disease progression and mortality: findings from the CRIC

Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Hypertension* 2018; 71(6):1101-1107

Townsend, Raymond R. Arterial stiffness in CKD: a review. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 73, n. 2, p. 240-247, 2019

Tsao CW, Pencina KM, Massaro JM, Benjamin EJ, Levy D, Vasan RS, Hoffmann U, O'Donnell CJ, Mitchell GF. Cross-sectional relations of arterial stiffness, pressure pulsatility, wave reflection, and arterial calcification. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 2014; 34:2495–2500. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303916.

Youssef G, Guo M, McClelland RL, Shavelle DM, Nasir K, Rivera J, Carr JJ, Wong ND, Budoff MJ. Risk Factors for the Development and Progression of Thoracic Aorta Calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **Acad Radiol.** 2015; 22:1536–1545

Zanoli, L et al. Pulse wave velocity differs between ulcerative colitis and chronic kidney disease. **European journal of internal medicine**, v. 47, p. 36-42, 2018

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, verificamos um gradiente de associação entre a maior a rigidez arterial e a incidência de DRC em uma grande coorte de adultos brasileiros. Observamos também que a magnitude de associação entre maiores valores de VOP e DRC apresentou discreto aumento ao realizarmos a análise restrita aos pacientes sem HAS e/ou DM. Estes resultados somam-se a evidências no que tange a associação entre VOP e DRC e inovam ao mostrar que esta associação persiste longitudinalmente e tende a ser ligeiramente mais forte em indivíduos sem DM e/ou HAS. No conjunto, os resultados corroborarem a hipótese de haver uma relação entre a rigidez arterial e a DRC que não é mediada pela presença de HAS e DM.

Além disso, encontramos que a presença de CATD em maior gradiente aumentou a chance de DRC comparado ao grupo sem calcificação e que essa relação não é explicada pelo enrijecimento arterial. Até onde sabemos, este estudo é pioneiro ao investigar uma relação entre a calcificação na aorta torácica como um todo e cada um de seus segmentos e a DRC prevalente, em indivíduos sem DCV estabelecida, da coorte ELSA-Brasil Belo Horizonte. Diante desse resultado, observa-se a importância do desenvolvimento de estudos longitudinais que investiguem o efeito da exposição ao aumento da calcificação da aorta torácica e DRC. Esse tipo de estudo permitirá aprofundar o conhecimento sobre as relações encontradas, especialmente quanto à causalidade. Por ser uma coorte, o ELSA-Brasil permitirá também estimar em futuro próximo a contribuição entre a relação bidirecional entre CATD e VOP, pois esta última medida foi mensurada novamente na terceira visita da coorte (após nove anos), bem como a relação longitudinal entre TAC e seus segmentos e a DRC.

Considerando o crescimento acelerado de doenças crônicas não-transmissíveis, dentre elas a DRC, nossos resultados reforçam a importância de conhecer o papel de marcadores vasculares subclínicos, a rigidez arterial e da calcificação da aorta torácica, como fatores precoces para o desenvolvimento da DRC e pode contribuir para melhorar a prevenção da doença em nível populacional, não apenas em indivíduos em estágios avançados da doença, uma vez que o aumento da VOP e a calcificação aórtica podem preceder a DRC (JHA, 2013) e causar danos diretos em órgãos alvos (IIJIMA, 2010), como os rins.

Ainda que sejam bem estabelecidos os fatores de risco tradicionais para a DRC, se espera que o fardo global da doença aumente exponencialmente com o envelhecimento da população, assim a identificação precoce do envelhecimento acelerado através de marcadores, como o VOP e CATD, pode proporcionar oportunidades para um direcionamento eficaz dos esforços

de rastreio e prevenção. Além disso, os marcadores vasculares estudados podem ser utilizados como novos instrumentos para explicar as diferenças entre indivíduos que apresentam fatores de risco tradicionais semelhantes para progressão renal (MAHABDI, 2017, PARK, 2021), além de auxiliar na antecipação do desfecho renal e intervenção precoce nesses indivíduos.

8 REFERÊNCIAS

1. ALCALDE, P.R; KIRSZTAJN, G.M. Gastos do Sistema Único de Saúde brasileiro com doença renal crônica. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 40, n. 2, p. 122-129, 2018.
2. ALLISON, M. A.; CRIQUI, M. H.; WRIGHT, C. M. Patterns and Risk Factors for Systemic Calcified Atherosclerosis. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 331–336, 2004.
3. ALONSO-DOMÍNGUEZ, R. et al. Association between measurements of arterial stiffness and target organ damage in a general Spanish population. **Annals of Medicine**, v. 53, n. 1, p. 345-356, 2021.
4. Almeida WLDC, Barreto SM, Vidigal PG, Mill JG. Validation of equations to estimate kidney function with and without adjustment by race/color in Brazilian adults (ELSA-Brazil). *Rev Bras Epidemiol*. 2023 Dec 11;26:e230057. doi: 10.1590/1980-549720230057
5. AMMIRATI, A. L. Chronic kidney disease. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, p. s03-s09, 2020.
6. 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.
7. BALDO, M. P.,et. al.. Carotid-femoral pulse wave velocity in a healthy adult sample: The ELSA-Brasil study. **International journal of cardiology**, 251, 90-95, 2018.
8. 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.
9. Bax L, van der Graaf Y, Rabelink AJ, Algra A, Beutler JJ, Mali WP; Group SS . Influence of atherosclerosis on age-related changes in renal size and function. **Eur J Clin Invest**. 2003; 33:34–40. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2003.01091.x.
10. 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.
11. BENSENOR, I.M., GRIEP, R.H., PINTO, K.A., FARIA, CPD, Felisbino-Mendes M, et al. Routines of organization of clinical tests and interviews in the ELSA-Brasil

- investigation center. **Rev Saude Publica.** ;47:37-47, 2013.
12. BIKBOV, Boris et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 395, n. 10225, p. 709-733, 2020.
 13. BLACHER, J., DEMUTH, K., GUERIN, A.P., SAFAR, M.E., MOATTI, N., LONDON, G.M. Influence of biochemical alterations on arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 1998;18(4): 535-41.
 14. BORGES, W.R; JUNIOR, R.A.; LIMA, J. Aterosclerose Subclínica em Pacientes Renais Crônicos Não Dialíticos. **Arq. Bras Cardiol**, v. 104, n. 3, p. 253-254, 2015.
 15. BOUCHI R, 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.
 16. BOUTOUYRI, P. et al. Pharmacological Modulation of Arterial Stiffness. **Drugs.** v.71 n.13, p.1689-1701, 2011
 17. CÂNDIDO, Júlia S.A. et al. Greater aortic stiffness is associated with renal dysfunction in participants of the ELSA-Brasil cohort with and without hypertension and diabetes. **PloS one**, v. 14, n. 2, p. e0210522, 2019.
 18. CARNEY, Ellen F. O impacto da doença renal crônica na saúde global. **Nature Reviews Nephrology** , v. 16, n. 5, pág. 251-251, 2020.
 19. CICEK, Y. et al. Increased pulse wave velocity in patients with panic disorder: Independent vascular influence of panic disorder on arterial stiffness. **Journal of Phychosomatic Research.** v. 73, p. 145-148. 2012
 20. CHEN, Szu-Chia et al. Increased aortic arch calcification and cardiomegaly is associated with rapid renal progression and increased cardiovascular mortality in chronic kidney disease. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-9, 2019.
 21. CHO, In-Jeong; et. al. Aortic calcification is associated with arterial stiffening, left ventricular hypertrophy, and diastolic dysfunction in elderly male patients with hypertension, **Journal of Hypertension:** August 2015 - Volume 33 - Issue 8 - p 1633- 1641
 22. 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.
 23. 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

24. 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

25. DUDINK, E.A.M.P., et al. O escore de Agatston da aorta descendente está independentemente associado a eventos coronários em uma população de baixo risco. **Open Heart** 2018 , 5 , 1-8.

26. Eaton, Pooler, J. P. Fisiologia Renal de Vander. 8ª edição. Artmed. 2015

27. 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*. Vol 5, No 1, 4-9, 2014.

28. FERREIRA, I., et. al. The Benefits of Exercise for Arterial Stiffness, **American Journal of Hypertension**, Volume 19, Issue 10, Pages 1037–1038. 2006

29. FILHO, G.B. **Bogliolo Patologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004

30. 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** 55: p.1110–1115, 2010

31. GABIN, J.M. et al. Moderately increased albuminuria, chronic kidney disease and incident dementia: the HUNT study. **BMC nephrology**, v. 20, n. 1, p. 1-10, 2019.

32. GARNIER, A., BRIET, M. Arterial stiffness and chronic kidney disease. **Pulse**, v. 3, n. 3-4, p. 229-241, 2015.

33. 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.

34. 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.

35. GUERIN, A., PANNIER, B., METIVIER, F., MARCHAIS, SJ & LONDON, GM. Avaliação e significado da rigidez arterial em pacientes com doença renal crônica. *Curr. Opiniões Nephrol. Hypertens*. **17** , 635–641 (2008).

36. GUH, J.Y. Proteinuria versus albuminuria in chronic kidney disease. **Nephrology**. v. 15, n. 2, p.53-56, 2010.
37. GUO, J et al. Increased aortic calcification is associated with arterial stiffness progression in multiethnic middle-aged men. **Hypertension**, v. 69, n. 1, p. 102-108, 2017.
38. GUO, Xinru et al. Noninvasive markers of arterial stiffness and renal outcomes in patients with chronic kidney disease. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 23, n. 4, p. 823-830, 2021.
39. HAMILTON, P.K., LOCKHART, C.J., QUINN, C.E., MCVEIGH, G. Arterial Stiffness: clinical relevance, measurement and treatment. *Clin Sci* 2007;113(4): 157-170
40. HERMANN, Dirk M. et al. Thoracic aortic calcification is associated with incident stroke in the general population in addition to established risk factors. **European Heart Journal-Cardiovascular Imaging**, v. 16, n. 6, p. 684-690, 2015.
41. HUANG N, et. al. Aortic stiffness and change in glomerular filtration rate and albuminuria in older people. **Nephrol Dial Transplant**. 2017 Apr 1;32(4):677-684.
42. IBRAHIM, N. et al. The role of personality and social support in health-related quality of life in chronic kidney disease patients. **PloS one**, v. 10, n. 7, p. e0129015, 2015.
43. IIJIMA, K et al. Aortic arch calcification detectable on chest X-ray is a strong independent predictor of cardiovascular events beyond traditional risk factors. **Atherosclerosis**, Volume 210, Issue 1, 2010, Pages 137-144
44. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et. al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. **N Engl J Med**. 2021 Nov 4;385(19):1737-1749. doi: 10.1056/NEJMoa2102953. Epub 2021 Sep 23.
45. ITANO, Seiji et al. Association of arterial stiffness with kidney function among adults without chronic kidney disease. **American journal of hypertension**, v. 33, n. 11, p. 1003-1010, 2020.
46. JANSSON H, Saeed A, Svensson M, K, Finnved K, Hellström M, Guron G: Impact of Abdominal Aortic Calcification on Central Haemodynamics and Decline of Glomerular Filtration Rate in Patients with Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4. **Kidney Blood Press**

Res 2019;44:950-960.

47. JHA, V., GARCIA-GARCIA, G., ISEKI, K., et al. Chronic Kidney Disease: global dimension and perspectives. **The Lancet**. v. 382, p.260-272, 2013.

48. JÚNIOR, Nardozza; ZERATTI FILHO, A.; REIS, B. R. Urologia fundamental. São Paulo, 2010.

49. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Vol 3, 2013.

50. 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.

51. 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.

52. LANTELME, Pierre et al. Development of a risk score based on aortic calcification to predict 1-year mortality after transcatheter aortic valve replacement. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 12, n. 1, p. 123-132, 2019.

53. LEMOS, P. L; BARSAGLINI, R.; DA PAZ, K.M.R. Impactos materiais e imateriais na experiência de adoecimento renal crônico. Physis: **Revista de Saúde Coletiva**, v. 26, p. 879-899, 2016.

54. LEONCINI, G., et. al. Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension. **Hypertension**. v. 48n. 3, p.397-403, 2006

55. LEVEY, A.S., CORESH, J. **Chronic kidney disease**. The Lancet. v. 379, p.165-80, 2012.

56. 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.

57. LI, L.C. et al. Aortic arch calcification predicts the renal function progression in patients with stage 3 to 5 chronic kidney disease. **BioMed research international**, v. 2015, 2015.

58. LIU, C.S., 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.
59. LONDON, G. et al. Arterial aging and arterial disease: interplay between central hemodynamics, cardiac work, and organ fowimplications for CKD and cardiovascular disease. **Kidney. Int. Suppl** (2011). 1, 10–12 (2011)
60. LONDON, Gerard M. Arterial stiffness in chronic kidney disease and end-stage renal disease. **Blood purification**, v. 45, n. 1-3, p. 154-158, 2018.
61. 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.
62. LUYCKX, Valerie A. et al. Reducing major risk factors for chronic kidney disease. **Kidney international supplements**, v. 7, n. 2, p. 71-87, 2017.
63. MALTA, Deborah Carvalho et al. Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, p. E190010. SUPL. 2, 2019.
64. 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.
65. MARINHO, Barreto et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 25, n. 3, 2017.
66. 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.
67. MENDES, R.S., BREGMAN, R. Avaliação e metas do tratamento da proteinúria. **Rev Bras Hipertensão**. v.17, n. 3, p. 174-177, 2010.
68. MICHENER, K.H.,et. al. Aortic stiffness and kidney disease in an elderly population.**Am J Nephrol**. 2015; 41(4-5):320-8.
69. MILAN, A. TOSELLO, F. Arterial stiffness: from physiology to clinical implications.

High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. v.18.n,1, p.1, 2011.

70. MILL, J.G., et al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. **Revista de saúde pública**, v. 47, p. 54-62, 2013.

71. MITCHELL, G.F. Arterial stiffness: insights from Framingham and Iceland.

Current opinion in nephrology and hypertension. v.24, n.1, p.1-7, 2015.

72. MITCHELL, G. F. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: Implications for end-organ damage. **Journal of Applied Physiology**, [s. l.], v. 105, n. 5, p. 1652–1660, 2008.

73. 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.

74. OLIVEIRA, C. M., et. al. A importância do médico de atenção primária no rastreamento e diagnóstico precoce da doença renal crônica. **REVISTA CIÊNCIAS EM SAÚDE**, 9(2), 3-8, 2019.

75. PEDROSA, J. F. et al. Segmental Evaluation of Thoracic Aortic Calcium and Their Relations with Cardiovascular Risk Factors in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Cells**, v. 10, n. 5, p. 1243, 2021.

76. 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.

77. PINHO, N.A., 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

78. 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.

79. PORTO, C. C. Semiologia médica I Celmo Celso Porto: co-editor Arnaldo Lemos Porto. - 7. ed.- Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

80. ROGNONI, A. et al. Pathophysiology of Atherosclerotic Plaque Development. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*. [S.l: s.n.], 2015.
81. ROMAGNANI, P. et al. Chronic kidney disease. *Nature reviews Disease primers*, v. 3, n. 1, p. 1-24, 2017.
82. 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
83. SAFAR, M. Fatores mecânicos preditores do risco cardiovascular. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 11, n. 3, p. 175-179, 2004.
84. SALVI P, Parati G: Chronic kidney disease. Arterial stiffness and renal function - a complex relationship. **Nat Rev Nephrol** 2015;11(1): 11-13.
85. SANTOS, Márcio Roberto Viana; JÚNIOR, Lucindo José Quintans. FISILOGIA DO SISTEMA URINÁRIO
86. SATIRAPOJ, B., TRIWATANA, W., SUPASYNDH, O. Arterial Stiffness Predicts Rapid Decline in Glomerular Filtration Rate Among Patients with High Cardiovascular Risks. **J Atheroscler Thromb**. p.611-619, 2020.
87. SEDAGHAT, Sanaz et al. Arterial stiffness and decline in kidney function. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, n. 12, p. 2190-2197, 2015.
88. SETHI, S. et al. Aortic stiffness: pathophysiology, clinical implications, and approach treatment. **Integrated Blood Pressure Control**. v.7, p. 29-34, 2014
89. SHARAWY N. Vasoplegia in septic shock: Do we really fight the right enemy? **J Crit Care** 29:83–87, 2014.
90. 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)
91. STANIFER, J. W., MUIRU, A., JAFAR, T. H. & PATEL, U. D. Chronic kidney disease in low- and middle-income countries. **Nephrol. Dial. Transplant**. 31, 868–874 2016.
92. TADIC, M .; Cuspidi, C. Pressão de pulso e calcificação aórtica: aprendemos

algo? **J. Clin. Hypertens.** 2020 , 22 , 886-887.

93. TAKASU, Junichiro et al. Relationship between coronary artery and descending thoracic aortic calcification as detected by computed tomography: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 204, n. 2, p. 440-446, 2009.
94. TANAGHO, Emil A. et al. Anatomia do sistema geniturinário. McAnich JW, Lue TF. Urologia geral de Smith e Tanagho. 18ª ed. São Paulo: McGraw-Hill, p. 1-16, 2014.
95. TANAKA, H.. Influência da modificação do estilo de vida na rigidez arterial e reflexos das ondas, **American Journal of Hypertension** , Volume 18, Issue 1, January 2005, Pages 137–144, <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.07.008>
96. TEMMAR, M. et al. Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. **Journal of hypertension**, v. 28, n. 1, p. 163-169, 2010.
97. THOMAS, IC; e.at. Densidade de cálcio na aorta torácica ascendente e risco de eventos cardiovasculares incidentes. **Atherosclerosis** 2017, 265 , 190–196.
98. THOMÉ, Fernando Saldanha et al. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2017. **Brazilian Journal of Nephrology**. v. 41, n. 2, p. 208-214, 2019.
99. 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.
100. 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.
101. TOMLINSON, L. A. Methods for assessing arterial stiffness: technical considerations. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 21, n. 6, p. 655-660, 2012.
102. TOUSSAINT, N. D., LAU, K. K., TRAUSS, 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.
103. TOWNSEND, Raymond R. Arterial stiffness in CKD: a review. **American Journal**

of **Kidney Diseases**, v. 73, n. 2, p. 240-247, 2019.

104. UPADHYAY, A. Arterial Stiffness in Mild-to-Moderate CKD. **J Am Soc Nephrol.** v.20, p. 2044–2053, 2009

105. VALLÉE, Alexandre et al. Determinants of the aortic pulse wave velocity index in hypertensive and diabetic patients: predictive and therapeutic implications. **Journal of hypertension**, v. 36, n. 12, p. 2324-2332, 2018.

106. 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.

107. VIANNA, H. R., SOARES, C. M. B. M., TAVARES, M. S., TEIXEIRA, M. M., & SILVA, A. C. S. Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. *Brazilian Journal of Nephrology (Jornal Brasileiro de Nefrologia)*, 33(3), 351-364, 2011.

108. 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. **Am J Kidney Dis.**; v.45, n3, p. 494 –501, 2005.

109. WANG, Y. et al. Imaging cardiovascular calcification. **Journal of the American Heart Association**, [s. l.], v. 7, n. 13, p. 1–15, 2018.

110. Williams WW, Hogan JW, Ingelfinger JR. Time to Eliminate Health Care Disparities in the Estimation of Kidney Function. *N Engl J Med.* 2021 Nov 4;385(19):1804-1806. doi: 10.1056/NEJMe2114918.

111. WILSON, Scott et al. Chronic kidney disease: Definition, updated epidemiology, staging, and mechanisms of increased cardiovascular risk. **Journal of clinical hypertension** (Greenwich, Conn.), v. 23, n. 4, p. 831, 2021.

112. WOODARD, Todd et al. Mediation analysis of aortic stiffness and renal microvascular function. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 26, n. 5, p. 1181-1187, 2015.

113. ZANOLI, Luca et al. Pulse wave velocity differs between ulcerative colitis and chronic kidney disease. **European journal of internal medicine**, v. 47, p. 36-42, 2018.

114. ZUO, J. et al. Relationship between arterial stiffness and chronic kidney disease in patients with primary hypertension. **Journal of human hypertension**, v. 34, n. 8, p. 577- 585, 2020.

9 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

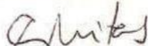
Fls. nº 110
 Rubrica F

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
 Secretária Executiva da
 COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

À Sua Senhoria

Sr(a) Maria Teresa Zulini da Costa
 Coordenadora 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

Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Prédio da Reitoria – 7º andar sala: 7018 - 31.270-901 – BH - MG
(31) 3499-4592 - FAX: (31) 3499-4027 - coep@prpq.ufmg.br

10 APÊNDICE

Apêndice 1 – Cópia da publicação do Artigo de Resultados 1

MAIOR RIGIDEZ ARTERIAL PREDIZ DOENÇA RENAL CRÔNICA NO ESTUDO DE COORTE ELSA-BRASIL

Júlia Cândido

Lidyane do Valle Camelo

Luisa Brant

Roberto Sá Cunha

José Geraldo Mill

Sandhi Maria Barreto

Maior Rigidez Arterial Prediz Doença Renal Crônica no Estudo de Coorte ELSA-Brasil

Higher Arterial Stiffness Predicts Chronic Kidney Disease in Adults: The ELSA-Brasil Cohort Study

Júlia Cândido,¹ Lidiane do Valle Camelo,¹ Luisa Brant,¹ Roberto Sá Cunha,² José Geraldo Mill,² Sandhi Maria Barreto¹

Universidade Federal de Minas Gerais,¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade Federal do Espírito Santo,² Vitória, ES – Brasil

Resumo

Fundamento: A rigidez arterial pode afetar diretamente os rins, que são perfundidos passivamente por alto fluxo. No entanto, determinar se a relação entre rigidez arterial e função renal depende das condições de diabetes e hipertensão é uma questão controversa.

Objetivo: Investigar a relação entre a rigidez arterial, por velocidade da onda de pulso carotídea-femoral (VOPcf), e a incidência de doença renal crônica (DRC) em indivíduos e verificar se essa associação está presente em indivíduos sem hipertensão e diabetes.

Métodos: Estudo longitudinal com 11.647 participantes do ELSA-Brasil acompanhados por quatro anos (2008/10- 2012/14). A VOPcf basal foi agrupada por quartil, de acordo com pontos de corte específicos com relação a sexo. A presença de DRC foi verificada pela taxa de filtração glomerular (TFGe-CKD-EPI) < 60 ml/min/1,73 m² e/ou relação albumina/creatinina ≥ 30 mg/g. Modelos de regressão logística foram executados para toda a coorte e uma subamostra livre de hipertensão e diabetes no início do estudo, após ajuste para idade, sexo, raça, escolaridade, tabagismo, relação colesterol/HDL, índice de massa corporal, diabetes, uso de anti-hipertensivos, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca e doenças cardiovasculares. A significância estatística foi fixada em 5%.

Resultados: A chance de DRC foi de 42% (IC de 95%: 1,05;1,92) maior entre indivíduos no quartil superior da VOPcf. Entre os participantes normotensos e não diabéticos, os indivíduos do 2º, 3º e 4º quartis da VOPcf apresentaram maiores chances de desenvolver DRC, quando comparados aos do quartil inferior, sendo a magnitude dessa associação maior para aqueles do quartil superior (OR: 1,81 IC de 95%: 1,14;2,86).

Conclusão: A maior VOPcf aumentou as chances de DRC, e sugere que esse efeito é ainda maior em indivíduos sem diabetes e hipertensão.

Palavras-chave: Insuficiência Renal Crônica; Rigidez Arterial; Taxa de Filtração Glomerular.

Abstract

Background: Arterial stiffening can directly affect the kidneys, which are passively perfused by a high flow. However, whether the relation between arterial stiffness and renal function depends on diabetes and hypertension conditions, is a matter of debate.

Objective: To investigate the relationship between arterial stiffening by carotid-to-femoral pulse wave velocity (cfPWV) and chronic kidney disease (CKD) incidence in individuals and verify whether this association is present in individuals without hypertension and diabetes.

Methods: A longitudinal study of 11,647 participants of the ELSA-Brasil followed up for four years (2008/10-2012/14). Baseline cfPWV was grouped per quartile, according to sex-specific cut-offs. Presence of CKD was ascertained by glomerular filtration rate (eGFR-CKD-EPI) < 60 ml/min/1.73 m² and/or albumin-to-creatinine ratio ≥ 30 mg/g. Logistic regression models were run for the whole cohort and a subsample free from hypertension and diabetes at baseline, after adjustment for age, sex, race, schooling, smoking, cholesterol/HDL ratio, body mass index, diabetes, use of antihypertensive, systolic blood pressure, heart rate, and cardiovascular disease. Statistical significance was set at 5%.

Results: The chance of CKD was 42% (CI 95%: 1.05;1.92) greater among individuals in the upper quartile of cfPWV. Among normotensive, non-diabetic participants, individuals in the 2nd, 3rd, and 4th quartiles of cfPWV presented greater chances of developing CKD, as compared to those in the lower quartile, and the magnitude of this association was the greatest for those in the upper quartile (OR: 1.81 CI 95%: 1.14;2.86).

Correspondência: Sandhi Maria Barreto •

Universidade Federal de Minas Gerais – Rua Alfredo Balena, 190. CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG – Brasil E-mail:

sandhi.barreto@gmail.com

Artigo recebido em 23/06/2023, revisado em 04/08/2023, aceito em 04/10/2023

Editor responsável pela revisão: Paulo B. Veiga Jardim

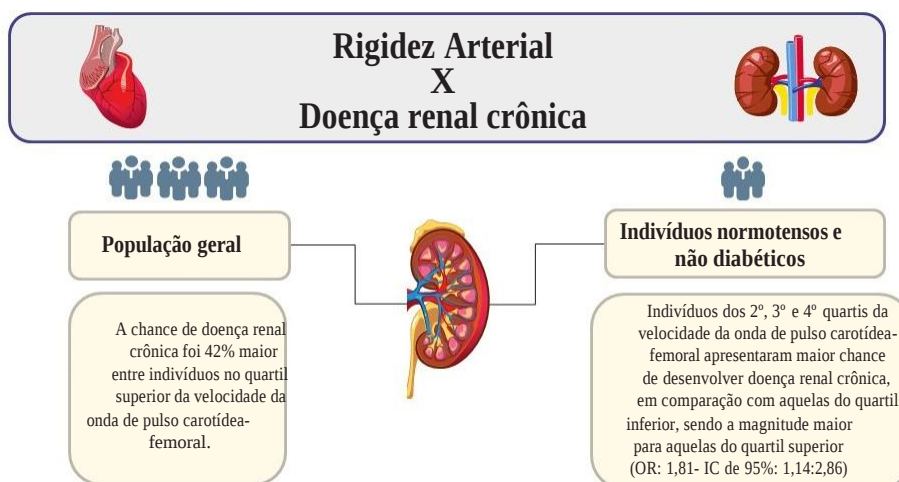
DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230409>

Conclusion: Higher cfPWV increased the chances of CKD and suggests that this effect is even greater in individuals without diabetes and hypertension.

Keywords: Chronic Kidney Disease; Arterial Stiffness; Glomerular Filtration Rate.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Figura Central: Maior Rigidez Arterial Prediz Doença Renal Crônica no Estudo de Coorte ELSA-Brasil



Arq Bras Cardiol. 2023; 120(12):e20230409

Introdução

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública global com alta prevalência, morbidade e mortalidade.¹ Em 2017, a DRC ocupou a 8ª posição como causa de morte no mundo,² sendo também associada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares.³ Em uma meta-análise de 110 estudos, a prevalência global estimada dos estágios 3 a 5 da DRC foi de 13%.⁴ Em 2013, a prevalência estimada de DRC em brasileiros foi de 6,7% com base na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe).⁵ Na linha de base do estudo ELSA-Brasil, a prevalência de DRC em adultos, de 35 a 74 anos, foi de 8,9%.⁶ À medida que o número de idosos aumenta em todo o mundo, espera-se que a prevalência da DRC também aumente, especialmente em países de baixa e média renda.

A DRC está associada à disfunção vascular em diversos sítios anatômicos.⁷ Acredita-se que o aumento da rigidez arterial esteja associado à incidência e progressão da DRC e à mortalidade cardiovascular.^{8,9} A relação entre rigidez arterial e progressão da doença renal tem sido relatada em pacientes com DRC em estágio inicial^{10,11} e avançado,^{8,12} bem como na população geral.^{13,14} Contudo, alguns estudos detectaram associações fracas ou nenhuma associação.^{15,16}

A maioria dos estudos anteriores abordou a relação entre rigidez arterial e TFGe ou DRC estabelecida. Existem poucos estudos longitudinais que investigam associações entre rigidez

arterial e disfunção renal medida de acordo com a albuminúria ou a relação albumina/creatinina (RAC),¹⁷ e nenhum avaliou essa relação especificamente em indivíduos sem diabetes e hipertensão. No entanto, a RAC elevada é um marcador precoce de dano glomerular, particularmente em indivíduos com diabetes, hipertensão ou doença cardiovascular (DCV), sendo associada a maior mortalidade, independentemente da TFGe.^{18,19} Quanto à associação entre rigidez arterial e função renal, faz-se relevante saber se ela depende da diabetes ou da hipertensão.¹³ Essas condições de saúde interferem nas propriedades estruturais arteriais e podem explicar parte das associações entre aumento da rigidez arterial e a DRC.^{20,21} A rigidez arterial pode, aliás, preceder a elevação da pressão arterial e a DM.²²⁻²⁴

Este estudo tem como objetivo investigar as associações entre rigidez arterial e incidência de DRC, avaliada de acordo com os níveis de TFGe ou RAC, em cerca de quatro anos de acompanhamento. Além disso, o estudo investigou se tais associações são mantidas para indivíduos normotensos e não diabéticos, dois importantes fatores de risco para a DRC.

Métodos

O ELSA-Brasil é um estudo multicêntrico prospectivo que envolveu 15.105 servidores públicos com idades entre 35 e 74

Artigo Original

anos, recrutados em instituições de ensino superior e pesquisade seis capitais brasileiras: São Paulo, Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador e Vitória.

Os dados foram coletados em dois momentos: visita 1 (2008 a 2010) e visita 2 (2012 a 2014). Em ambas as ocasiões, os participantes foram submetidos a entrevistas presenciais, avaliações clínicas, medidas antropométricas e exames laboratoriais e de imagem, realizados por auxiliaresde pesquisa treinados e certificados.

O ELSA-Brasil foi aprovado pelos Comitês de Ética das instituições participantes. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes da coleta de dados em ambas as visitas.

População do estudo

Dos 15.105 participantes que compareceram à primeira visita, 204 (1,4%) morreram durante o acompanhamento e 887 (5,9%) não compareceram à segunda visita. Dos 14.014 participantes que compareceram à segunda visita, aqueles livres de DRC na primeira visita foram elegíveis para participar do estudo ($n=12.971$). Indivíduos com VOP ausente ou nãovalidada ($n=327$) e dados ausentes para creatinina sérica ($n=91$) ou RAC ($n=906$) em qualquer visita do estudo, também foram excluídos, resultando em uma amostra analítica de 11.647 participantes (Figura 1).

Variáveis de Estudo

Doença renal crônica

A incidência de DRC na segunda visita de acompanhamento do ELSA-Brasil foi utilizada como variável de resposta neste estudo. A DRC (sim/não) foi definida como TFG baixa (não/sim) e/ou RAC elevada (não/sim) na segunda visita, definida como TFG <60 ml/min/1,73 m² ou RAC ≥ 30 mg/g. Amostras de urina foram coletadas 12 horas antes das visitas. Amostras de sangue foram coletadas após jejum de 12 horas. Os níveis séricos de creatinina foram medidos pelo método colorimétrico enzimático de Jaffe (Advia 1200 Siemens, EUA). Os níveis urinários de creatinina e albumina foram medidos pelo método cinético de Jaffe (Advia 1200 Siemens, EUA) e por um ensaio imunoquímico (BN II Nephelometer Siemens Dade Behring, EUA), respectivamente.

A TFG foi calculada utilizando a equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)* sem ajuste para raça/cor da pele.⁶

Rigidez arterial

A rigidez arterial foi medida como velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral (VOPcf), determinada por meio de aparelho automático validado (Complior, Artech Medica, França), com o paciente deitado em sala com temperatura controlada (20 °C a 24 °C). A VOPcf mede a rigidez da aorta, o território de interesse considerando seu papel principal no amortecimento do fluxo pulsátil, e o fato de ser um preditor independente de eventos cardiovasculares em diferentes populações. Antes da medição da VOPcf, a pressão arterial foi medida no braço direito com os pacientes deitados,

utilizando um aparelho oscilométrico (Omron HRM 705 CP). A distância entre a fúrcula supraesternal e o pulso femoral direito foi medida com fita métrica. A circunferência abdominal não foi considerada. Sensores de pulso foram colocados nas artérias femoral e carótida direita, e as ondas de pulso foram visualizadas na tela do computador.²⁵ A VOPcf foi calculada dividindo-se a distância entre a fúrcula supraesternal e o pulso femoral pelo atraso entre o pulsocarotídeo e o pulso femoral,²⁵ sendo a média aritmética de dez ciclos cardíacos consecutivos em ritmo cardíaco regular. Neste estudo, a distribuição da VOPcf variou por sexo e, portanto, os dados da VOPcf foram divididos em quartis específicos para sexo, correspondendo aos seguintes intervalos: $<7,8$; 7,8-8,6; 8,7-9,6; e $>9,6$ m/s, em mulheres; e $<8,4$; 8,4-9,2; 9,3-10,3; e $>10,3$ m/s, em homens. O 1º quartil foi utilizado como referência. Os mesmos pontos de corte do quartil de VOPcf foram usados para analisar as associações entre VOPcf e DRC em participantes não diabéticos e normotensos.

Covariáveis

As covariáveis foram obtidas no início do estudo. As variáveis sociodemográficas incluíram idade, sexo, raça/cor autorreferida (preta, branca, parda, outras) e escolaridade (superior, médio, fundamental completo ou fundamental incompleto). As variáveis comportamentais incluem tabagismo e índice de massa corporal (IMC). As variáveis clínicas foram relação entre colesterol total e lipoproteína de alta densidade (HDL), diabetes, DCV, pressão arterial sistólica (PAS), frequência cardíaca (FC) e uso de anti-hipertensivos.

O IMC foi obtido pelo peso corporal em quilogramas (kg) dividido pela altura em metros quadrados (m²), conforme técnicas padronizadas.²⁶ O tabagismo foi considerado como (sim) ou (não). A atividade física foi determinada pelo domínio AFL do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ). Esse instrumento foi validado na população brasileira e inclui questões referentes à frequência, duração e intensidade de atividades com duração de dez ou mais minutos.²⁷ O colesterol total e HDL foram medidos em amostras de sangue obtidas após jejum de 12 horas, utilizando métodos colorimétricos enzimáticos padronizados. O diabetes foi definido por meio de confirmação por diagnóstico médico e/ou uso de medicação antidiabética e/ou glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL e/ou teste oral de tolerância à glicose de 75 g ≥ 200 mg/dL e/ou HbA1c $\geq 6,5\%$. A PAS foi definida como ≥ 140 mmHg, medida pelo método oscilométrico por meio de dispositivo (Omron HEM 705 CPINT) no braço direito após repouso de cinco minutos na posição sentada em uma sala silenciosa com temperatura controlada (20 – 24 °C). Três medições foram realizadas em intervalos de um minuto, e as médias das duas últimas medidas foram utilizadas.²⁵ A hipertensão foi definida como PAS ≥ 140 mmHg, pressão arterial diastólica (PAD)

≥ 90 mmHg ou uso de medicamentos anti-hipertensivos. O uso de anti-hipertensivos foi autorreferido e/ou determinado por meio de exame de blister, embalagens e receitas médicas. As DCVs foram autorreferidas (sim/não), incluindo diagnósticos de infarto agudo do miocárdio, cirurgia de revascularização cardíaca, insuficiência cardíaca

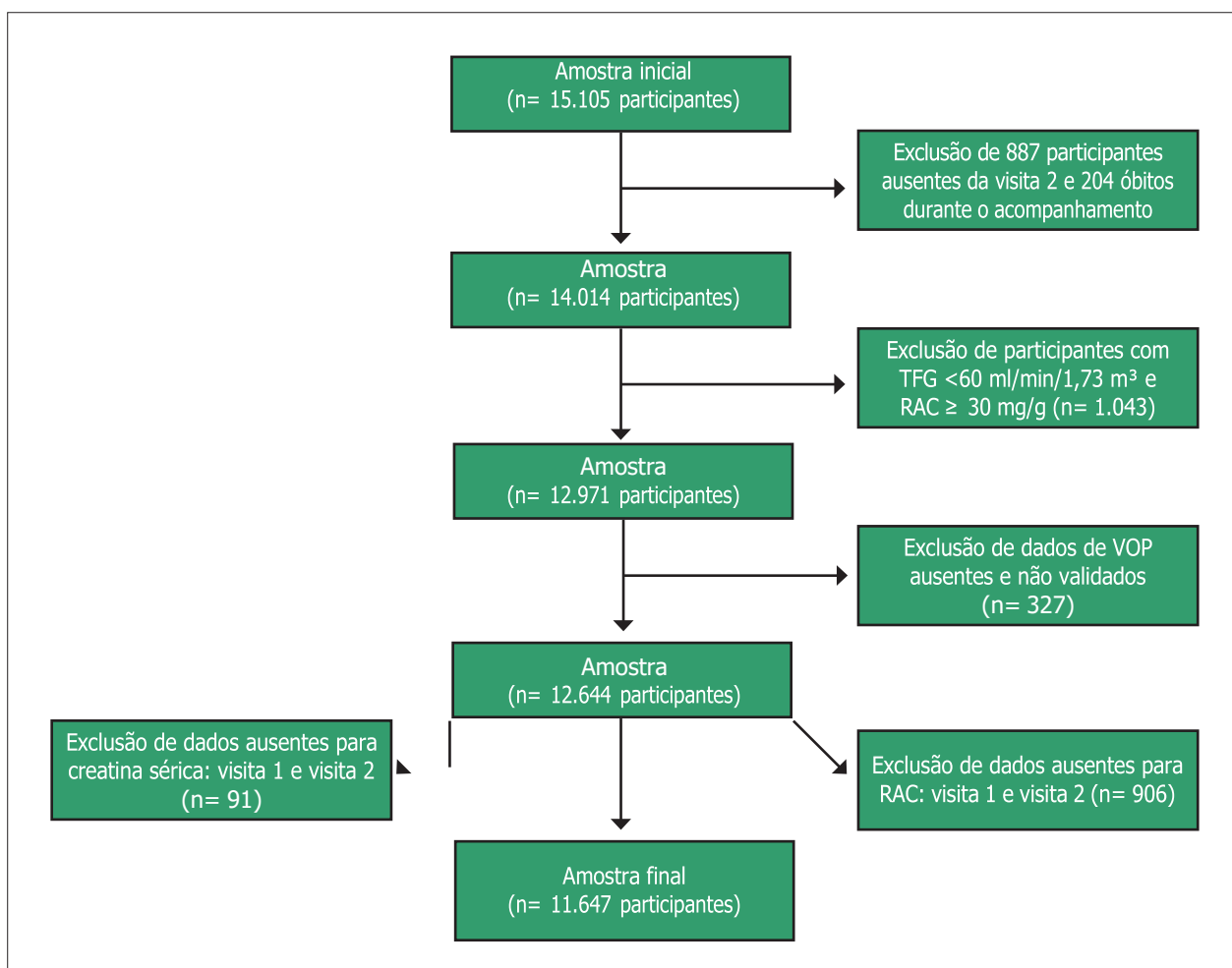


Figura 1 – Fluxograma de critérios de exclusão.

e acidente vascular. A FC foi medida três vezes após repouso de cinco minutos, com os participantes na posição sentada, utilizando um aparelho oscilométrico validado (Omron HEM-705 CP).

Na análise, a amostra foi estratificada de acordo com a condição de hipertensão e diabetes no início do estudo.

Análise de dados

As características basais da população geral do estudo e da subamostra sem diabetes e hipertensão foram descritas como proporções e médias. As variáveis categóricas foram descritas como proporções e as variáveis contínuas como médias e desvios padrão.

Modelos de regressão logística investigaram as associações entre os quartis basais da VOPcf e a incidência de DRC de acordo com a TFGe ou RAC na visita 2. Após modelo bruto, os seguintes fatores de confusão foram adicionados à análise de toda a amostra. No modelo 1, foram acrescentados idade, sexo, raça/cor e escolaridade. No modelo 2, foram incluídos tabagismo, atividade física, IMC e relação colesterol total-HDL. Por fim, o

uso de anti-hipertensivos, a PAS, o diabetes, a FC e as DCVs foram acrescentados no modelo final. A mesma estratégia analítica foi repetida com participantes que não apresentavam hipertensão ou diabetes no início do estudo. Assim, diabetes e uso de medicação anti-hipertensiva não foram incluídos nos modelos finais desta análise.

A normalidade dos dados foi testada graficamente, por meio de histogramas. O nível de significância estatística foi fixado em 5%. As análises foram realizadas por meio de software (Stata 14.0, Stata Corporation, College Station, Estados Unidos).

Resultados

Os participantes da amostra geral tinham idade de 51±8 anos. A maioria dos participantes era do sexo feminino (54,8%), raça/cor da pele autodeclarada como branca (53,3%), com ensino superior completo (54,2%). A média da VOPcf foi de 9,1±1,7 m/s (Tabela 1). O tempo médio de acompanhamento entre as visitas foi de 3,8±0,42 anos. A incidência global de DRC foi de 5,6%, definida pela alteração da TFGe ou RAC, que foram de 5,7% e 2,5%,

Artigo Original

Tabela 1 – Características descritivas dos participantes da linhade base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto Brasileiro (ELSA-Brasil), 2008-2010, (N=11.647)

Características	% ou média (DP)	
	População geral	Participantes normotensos e não diabéticos
% , média (DP)	N: 11.647	N: 7.309
Idade (anos), média (DP)	51 (8)	49 (8)
Sexo (%)		
Feminino	54,8	58
Raça/cor, (%)		
Branca	53,3	57
Parda	27,7	27,3
Preta	15,4	12,2
Outros	3,5	3,4
Nível de escolaridade, (%)		
Ensino superior	54,9	59,5
Ensino médio completo	34,6	32,6
Ensino fundamental	5,9	4,8
Ensino médio incompleto	4,5	2,9
Diabetes mellitus, (%)	12,7	-
Hipertensão, (%)	30,3	-
Uso de anti-hipertensivo, (%)	24,2	-
Frequência cardíaca (bpm), média (DP)	70 (10)	69 (9)
Pressão arterial sistólica (mmHg), média (DP)	120 (16)	113 (11)
Pressão arterial diastólica (mmHg), média (DP)	76 (10)	72 (8)
VOPcf (m/s) média (DP)	9,1 (1,6)	8,6 (1,3)

respectivamente, enquanto a incidência de DRC em participantes sem diabetes ou sem hipertensão foi de 3,2% (TFGE baixa foi de 2% e RAC alta foi de 1,3%). A incidência de DRC na amostra geral foi maior em homens, pretos, com baixa escolaridade e em participantes com diabetes e hipertensão (Tabela 2).

Como podemos observar na Figura 2, quanto maior o quartil da VOP, maior a incidência de DRC, em ambos os sexos. Um padrão semelhante foi observado em participantes normotensos não diabéticos, mas neste grupo as diferenças na incidência de DRC, de acordo com os quartis da VOP, parecem menos pronunciadas. Em ambas as populações, ela foi mais pronunciada nos homens do 4º quartil (Figura 2).

No geral, quanto maior a VOP, maiores as chances de DRC ao longo de quatro anos de acompanhamento na população geral (Tabela 3). Após ajuste para variáveis sociodemográficas, esse padrão permaneceu, mas a magnitude das associações diminuiu substancialmente. No

Tabela 2 – Incidência cumulativa de doença renal crônica após aproximadamente quatro anos (2008/2010–2012/2014), de acordo com características dos participantes da linha de base em toda a amostra e na subamostra de participantes normotensos e não diabéticos

Características	Incidência (%)	
	População geral	Participantes normotensos e não diabéticos
Total	5,6	3,2
Idade (anos)		
34-44	2,0	1,3
45-54	4,0	2,9
55-64	7,4	5,8
65-75	19,6	13,3
Sexo		
Feminino	5,2	2,7
Masculino	5,3	3,5
Raça/cor, (%)		
Branca	5,0	3,0
Parda	4,6	3,2
Preta	7,1	4,2
Outros	4,3	2,8
Nível de escolaridade, (%)		
Ensino superior	4,6	2,9
Ensino médio completo	5,3	3,1
Ensino fundamental	7,8	4,9
Ensino médio incompleto	7,5	5,6
Diabetes mellitus		-
Sim	12,7	
Não	4,5	
Hipertensão		-
Sim	9,5	
Não	3,7	
Uso de anti-hipertensivo		-
Sim	10	
Não	4,1	

modelo final, observamos que apenas o 4º quartil permaneceu estatisticamente significativo, mostrando que homens com VOP superior a 10,3 m/s e mulheres com VOP superior a >9,6 m/s apresentaram 42% (IC de 95%: 1,05;1,92) mais chances de DRC após quatro anos de acompanhamento. A análise dos participantes normotensos e não diabéticos produziu resultados semelhantes, mas com maiores magnitudes de associações (Tabela 4). No modelo final, incluindo apenas participantes normotensos e não diabéticos, houve um claro gradiente dose-resposta na associação entre o quartil da VOPcf e as chances de DRC, atingindo um OR de 1,81

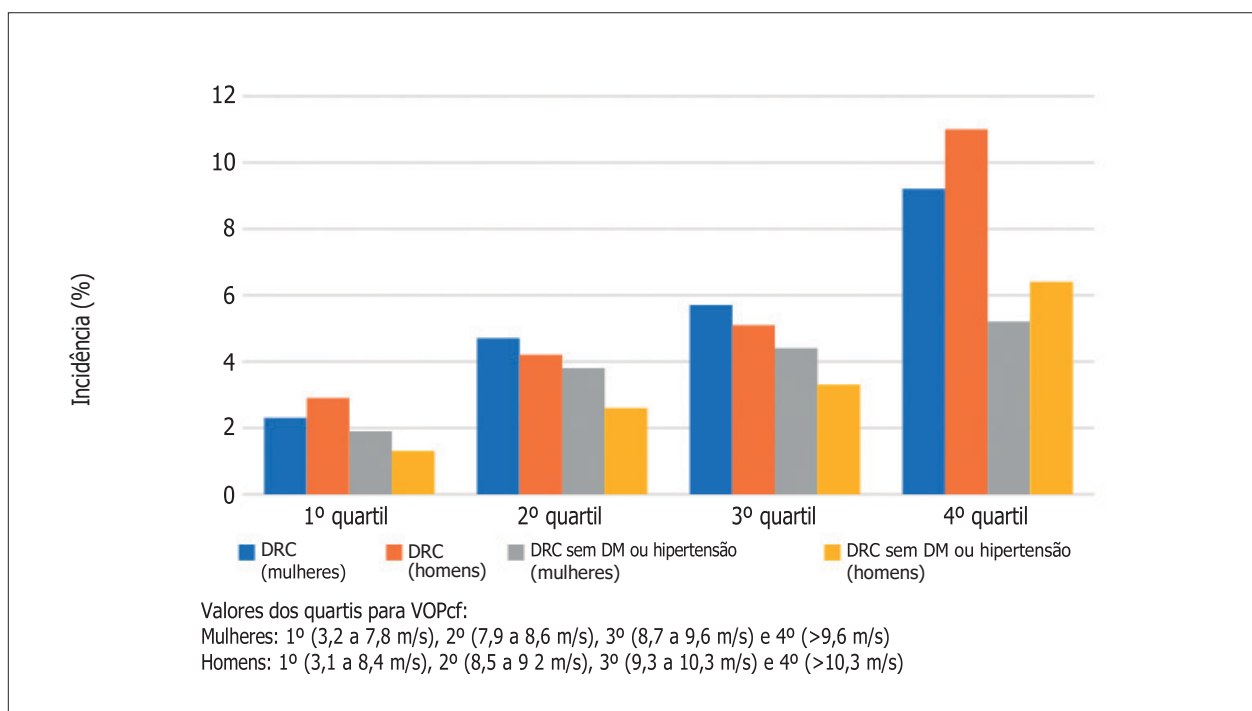


Figura 2 – Incidência cumulativa de doença renal crônica (DRC) após aproximadamente quatro anos de acompanhamento (2008/2010–2012/2014), segundo quartis de velocidade da onda de pulso específicos para sexo em toda a amostra e na subamostra sem diabetes mellitus e sem hipertensão.

(IC de 95%: 1,14;2,86) entre os indivíduos do quartil superior em comparação com os do quartil inferior (Tabela 4).

Discussão

Nesta grande coorte multicêntrica brasileira de adultos, as chances de desenvolver DRC em quatro anos de acompanhamento, com base na TFGe e/ou RAC, foram 42% maiores em indivíduos no quartil superior em relação aos do quartil inferior, após ajustes para características sociodemográficas, comportamentais e clínicas. Quando apenas indivíduos normotensos e não diabéticos basais foram contabilizados, as magnitudes das associações dos quartis da VOPcf e DRC, em comparação com o quartil inferior, foram maiores do que aquelas observadas na amostra geral e, também, progressivas - quase dobrando no quartil superior.

Estudos sugerem que a VOPcf >10 m/s aumenta o risco cardiovascular, sendo um importante marcador de risco clínico.^{8,28} Neste estudo, o 4º quartil da VOPcf corresponde a valores de VOPcf acima de 10,3 m/s em homens e acima de >9,6 m/s em mulheres. Uma metanálise global de 167 estudos, totalizando 509.743 participantes, apresentou informações significativas sobre as diferenças entre os sexos nas medidas da VOPcf, nas quais os homens apresentavam maior rigidez arterial do que as mulheres, principalmente na idade adulta jovem e até 60 anos, justificando o uso dos dados da VOPcf divididos em quartis específicos para sexo.²⁹

Os achados deste estudo corroboram outros estudos longitudinais que investigaram as relações entre rigidez arterial e incidência de disfunção renal, definida de acordo

com a TFGe na população geral^{24,26,11} e em indivíduos com DRC^{7,10} ou comorbidades, como DM³⁰ e hipertensão.¹² Itano et al. (2020) também descobriram que indivíduos no quartil superior de rigidez arterial apresentaram aumentada incidência de DRC ao longo de um seguimento médio de 3,1 anos, quando comparados com os demais quartis agrupados como referência. Porém, diferentemente de nós, utilizaram o índice vascular cardio-tornozelo e o quartil mais alto correspondeu a >8,1 m/s.²⁶ Townsend (2018) acompanhou 2.795 participantes, com idade média de 60 anos, por 4,9±2,1 anos e descobriu que indivíduos no tercil superior da VOPcf (>10,3 m/s) tinham 37% mais risco de desenvolver DRC (IC de 95%: 1,05-1,80), bem como um risco 25% maior de ter doença renal em estágio terminal ou a TFGe reduzida pela metade (RR: 1,25; 0,98-1,58).⁷

Os resultados deste estudo trazem contribuições significativas para os poucos estudos longitudinais de base populacional que utilizaram a RAC como marcador da função renal. Os achados de uma coorte chinesa³¹ de 7.154 indivíduos, com idade média de 54 anos, mostraram uma associação linear da rigidez arterial com o risco de DRC, em que cada aumento de 1 m/s na VOP foi associado a uma chance 15% maior de proteinúria (IC de 95%: 1,07-1,23) após acompanhamento de três anos. No entanto, estudos de coortes menores não conseguiram revelar associações significativas entre os valores da VOPcf e a incidência de microalbuminúria em modelos totalmente ajustados para fatores de risco cardiovascular. No estudo Framingham Offspring, uma VOPcf mais alta foi modestamente associada à microalbuminúria em 568 participantes com

Artigo Original

Tabela 3 – Associação entre quartis de velocidade da onda de pulso e incidência de doença renal crônica em toda a amostra, após quatro anos de acompanhamento (2008/2010–2012/2014)

Modelos	Doença renal crônica (N:11.647) OR (IC de 95%)
Modelo Univariável	
1º quartil	Ref.
2º quartil	1,74 (1,31;2,31)***
3º quartil	2,16 (1,64;2,83)***
4º quartil	4,14 (3,22;5,33)***
Modelo 1: modelo 0 + idade, sexo, raça/cor e escolaridade	
1º quartil	Ref.
2º quartil	1,46 (1,09;1,94)*
3º quartil	1,50 (1,13; 1,99)
4º quartil	1,94 (1,47;2,55)***
Modelo 2: modelo 1 + tabagismo, atividade física, colesterol total/HDL-C e IMC	
1º quartil	Ref.
2º quartil	1,39 (1,04;1,86)*
3º quartil	1,42 (1,06;1,88)*
4º quartil	1,79 (1,36; 2,37)***
Modelo final: modelo 3 + DM, uso de anti-hipertensivo, PAS, FC e DCV	
1º quartil	Ref.
2º quartil	1,32 (0,98; 1,78)
3º quartil	1,31 (0,98; 1,76)
4º quartil	1,42 (1,05;1,92)*

OR: odds ratio obtida por regressão logística múltipla. IC, intervalo de confiança. IMC: índice de massa corporal FC: frequência cardíaca. PAS: pressão arterial sistólica. DCV: doença cardiovascular. * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

RAC < 30 mg/g na linha de base, após ajuste para idade e sexo, mas não no modelo final ajustado para todos os fatores de risco após um período de sete a dez anos de acompanhamento.¹⁵ Associações significativas entre VOPcf e RAC são mais comuns em estudos transversais.³²

Em indivíduos normotensos e não diabéticos, a magnitude dessas associações foi ligeiramente maior, sugerindo que o impacto de uma maior VOPcf no risco de DRC é mais pronunciado em indivíduos previamente saudáveis. Esta descoberta pode refletir que: 1) a maior rigidez arterial está associada *per se* à incidência de DRC, e não como consequência de hipertensão e diabetes, ou 2) confusão residual de hipertensão e diabetes nos modelos aplicados à população geral. Relações significativas entre VOPcf e função renal foram demonstradas em indivíduos normotensos com insuficiência renal leve a moderada.³³ Em uma análise transversal, a rigidez arterial foi associada a maiores chances de DRC e disfunção renal em indivíduos sem hipertensão e diabetes, sugerindo que as relações

entre rigidez arterial e disfunção renal não são

Tabela 4 – Associação entre quartis de velocidade da onda de pulso e incidência de doença renal crônica na subamostra de participantes normotensos e não diabéticos, após quatro anos de acompanhamento (2008/2010–2012/2014)

Modelos	Doença renal crônica (N:7.189) OR (IC de 95%)
Modelo Univariável	
1º quartil	Ref.
2º quartil	1,99 (1,35;2,94)***
3º quartil	2,39 (1,62;3,62)***
4º quartil	3,49 (2,35;5,20)***
Modelo 1: modelo 0 + idade, sexo, raça/cor e escolaridade	
1º quartil	Ref.
2º quartil	1,66 (1,12;2,46)*
3º quartil	1,65 (1,17;2,47)*
4º quartil	1,79 (1,17; 2,74)
Modelo 2: modelo 1 + tabagismo, atividade física, colesterol total/HDL-C e IMC	
1º quartil	Ref.
2º quartil	1,58 (1,06;2,35)*
3º quartil	1,61 (1,07;2,41)*
4º quartil	1,76 (1,14; 2,70)
Modelo final: modelo 3 + PAS, FC e DCV	
1º quartil	Ref.
2º quartil	1,61 (1,08;2,41)*
3º quartil	1,63 (1,07;2,47)*
4º quartil	1,81 (1,14;2,86)*

OR: odds ratio obtida por regressão logística múltipla. IC, intervalo de confiança. IMC: índice de massa corporal FC: frequência cardíaca. PAS: pressão arterial sistólica. DCV: doença cardiovascular * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

inteiramente explicadas por tais condições.³⁴ Considerando que a maior rigidez arterial aumenta o risco de hipertensão e diabetes,^{23,24} é possível levantar a hipótese de que ela também poderia estar diretamente implicada na gênese da DRC, independentemente da hipertensão e do diabetes. Assim, sugere-se que o efeito do aumento da rigidez arterial na incidência de DRC é independente da hipertensão e/ou diabetes, os principais fatores de risco para disfunção renal.¹² E a menor magnitude da associação na população geral pode ser justificada por uma possível confusão residual por esses fatores.

Alguns mecanismos podem explicar associações entre aumento da rigidez arterial e maior incidência de DRC. Devido à sua baixa impedância vascular, a circulação renal é sensível às oscilações da pressão arterial e ao aumento da pulsatilidade, resultantes do aumento da rigidez arterial.³⁵ A maior rigidez da camada média em grandes artérias pode afetar a capacidade dos vasos renais

de atenuar as alterações da pressão arterial a cada ejeção sistólica. Assim, à medida que a aorta se torna mais rígida, o estresse pulsátil dos vasos sanguíneos periféricos aumenta, levando a danos microvasculares, hiperfiltração e esclerose e hipertrofia glomerular, o que resulta em diminuição da área de superfície de filtração e menor TFG.^{35,36} Por sua vez, o estresse hemodinâmico nos vasos renais pode levar à disfunção endotelial e à isquemia microvascular, que interferem na permeabilidade da barreira glomerular^{12,31} e permitem maior excreção urinária de albumina.³⁷ Esses mecanismos podem ocorrer mesmo em indivíduos livres de hipertensão e diabetes.

Os pontos fortes deste estudo incluem o grande tamanho da coorte, a coleta de dados abrangente e rigorosa e a alta taxa de retenção (92,7%), a determinação da DRC de acordo com a TFG ou RAC e a análise de um subconjunto de indivíduos normotensos e não diabéticos. No entanto, as relações entre rigidez arterial e DRC podem ser examinadas mais detalhadamente com um acompanhamento mais longo, dada a lenta progressão da disfunção renal,³⁸ particularmente da albuminúria. Além disso, a TFG e a RAC foram estimadas em um único ponto no tempo. Embora esta seja uma prática comum em grandes estudos epidemiológicos, como o ELSA-Brasil, a definição de DRC de acordo com alterações renais que persistem por três meses ou mais³⁸ não foi considerada. A variabilidade intraindividual na excreção urinária de albumina e creatinina também foi relatada.³⁹

Conclusão

A maior rigidez arterial aumenta o risco de DRC na população geral e em indivíduos normotensos e não-diabéticos, sugerindo que a associação encontrada não é dependente dessas comorbidades. Dado que a doença renal crônica está associada a um maior risco de morte, eventos cardiovasculares e morbidade, esses resultados

destacam a relevância da saúde vascular na prevenção do desenvolvimento da DRC.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise estatística e Redação do manuscrito: Cândido J, Camelo LV, Brant L, Barreto SM; Obtenção de dados: Camelo LV, Mill JG, Barreto SM; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Cândido J, Camelo LV, Brant L, Cunha RS, Mill JG, Barreto SM; Obtenção de financiamento: Barreto SM.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Ministério da Saúde (Departamento de Ciências e Tecnologia), Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (Financiadora de Estudos e projetos - FINEP e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Júlia Cândido pela Universidade Federal de Minas Gerais.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob o número de protocolo 13065. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

- Carney EF. The Impact of Chronic Kidney Disease on Global Health. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(5):251. doi: 10.1038/s41581-020-0268-7.
- Global Burden of Disease Study. Disease GB. GBD Compare - Viz Hub [Internet]. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME); 2019 [cited 2023 Nov 8]. Available From: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305. doi: 10.1056/NEJMoa041031.
- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
- Malta DC, Machado ÍE, Pereira CA, Figueiredo AW, Aguiar LK, Almeida WDS, et al. Evaluation of Renal Function in the Brazilian Adult Population, According to Laboratory Criteria from the National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol*. 2019;22(Suppl 2):E190010.SUPPL.2. doi: 10.1590/1980-549720190010.supl.2.
- Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, 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(4):380-9. doi: 10.1136/jech-2015-205834.
- Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. *Circulation*. 2007;116(1):85-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342.
- Townsend RR, Anderson AH, Chirinos JA, Feldman HI, Grunwald JE, Nessel L, et al. Association of Pulse Wave Velocity with Chronic Kidney Disease Progression and Mortality: Findings from the CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Hypertension*. 2018;71(6):1101-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10648.
- 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):1318-27. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
- Weber T, Ammer M, Gündüz D, Brucknerberger P, Eber B, Wallner M. Association of Increased Arterial Wave Reflections with Decline in Renal

Artigo Original

- Function in Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4. *Am J Hypertens*. 2011;24(7):762-9. doi: 10.1038/ajh.2011.45.
11. 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):1110-5. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143024.
 12. Sedaghat S, Mattace-Raso FU, Hoom EJ, Uitterlinden AG, Hofman A, Ikram MA, et al. Arterial Stiffness and Decline in Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(12):2190-7. doi: 10.2215/CJN.03000315.
 13. Liu IT, Wu JS, Yang YC, Huang YH, Lu FH, Chang CJ. Mild Chronic Kidney Disease Associated with Greater Risk of Arterial Stiffness in Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(10):1758-62. doi: 10.1111/jgs.12445.
 14. Sengstock D, Sands RL, Gillespie BW, 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*. 2010;25(3):853-61. doi: 10.1093/ndt/gfp559.
 15. Michener KH, Mitchell GF, Noubary F, Huang N, Harris T, Andresdottir MB, et al. Aortic Stiffness and Kidney Disease in an Elderly Population. *Am J Nephrol*. 2015;41(4-5):320-8. doi: 10.1159/000431332.
 16. Upadhyay A, Hwang SJ, Mitchell GF, Vasan RS, Vita JA, Stantchev PI, et al. Arterial Stiffness in Mild-to-Moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(9):2044-53. doi: 10.1681/ASN.2009010074.
 17. Ye C, Gong J, Wang T, Luo L, Lian G, Wang H, et al. Relationship Between High-Normal Albuminuria and Arterial Stiffness in Chinese Population. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(9):1674-81. doi: 10.1111/jch.13979.
 18. Warjupar P, Jain P, Kute P, Anjankar A, Ghangle SS. Study of Microalbuminuria and Uric Acid in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Cur Res Rev*. 2020;12(14):56- 65. doi: 10.31782/IJCRR.2020.5665.
 19. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very Low Levels of Microalbuminuria are Associated with Increased Risk of Coronary Heart Disease and Death Independently of Renal Function, Hypertension, and Diabetes. *Circulation*. 2004;110(1):32-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000133312.96477.48.
 20. Luyckx VA, Tuttle KR, Garcia-Garcia G, Gharbi MB, Heerspink HJL, Johnson DW, et al. Reducing Major Risk Factors for Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2017;7(2):71-87. doi: 10.1016/j.kisu.2017.07.003.
 21. Safar ME. Arterial Stiffness as a Risk Factor for Clinical Hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(2):97-105. doi: 10.1038/nrcardio.2017.155.
 22. Mitchell GF. Arterial Stiffness: Insights from Framingham and Iceland. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(1):1-7. doi: 10.1097/MNH.0000000000000092.
 23. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Aortic Stiffness, Blood Pressure Progression, and Incident Hypertension. *JAMA*. 2012;308(9):875-81. doi: 10.1001/2012.jama.10503.
 24. Cohen JB, Mitchell GF, Gill D, Burgess S, Rahman M, Hanff TC, et al. Arterial Stiffness and Diabetes Risk in Framingham Heart Study and UK Biobank. *Circ Res*. 2022;131(6):545-54. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320796.
 25. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, et al. Medical Assessments and Measurements in ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013;47 Suppl 2:54-62. doi: 10.1590/s0034-8910.2013047003851.
 26. Itano S, Yano Y, Nagasu H, Tomiyama H, Kanegae H, Makino H, et al. Association of Arterial Stiffness with Kidney Function Among Adults Without Chronic Kidney Disease. *Am J Hypertens*. 2020;33(11):1003-10. doi: 10.1093/ajh/hpaa097.
 27. Hallal PC, Gomez LF, Parra DC, Lobelo F, Mosquera J, Florindo AA, et al. Lessons Learned After 10 Years of IPAQ use in Brazil and Colombia. *J Phys Act Health*. 2010;7 Suppl 2:S259-64. doi: 10.1123/jpah.7.s2.s259.
 28. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert Consensus Document on the Measurement of Aortic Stiffness in Daily Practice Using Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-8. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
 29. Lu Y, Kiechl SJ, Wang J, Xu Q, Kiechl S, Pechlaner R, et al. Global Distributions of Age- and Sex-Related Arterial Stiffness: Systematic Review and Meta-Analysis of 167 Studies with 509,743 Participants. *EBioMedicine*. 2023;92:104619. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104619.
 30. 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;2013:309294. doi: 10.1155/2013/309294.
 31. Kong X, Ma X, Tang L, Wang Z, Li W, Cui M, 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 (Carlton)*. 2017;22(3):205-12. doi: 10.1111/nep.12750.
 32. Dekkers IA, de Mutsert R, Rabelink TJ, Jukema JW, de Roos A, Rosendaal FR, et al. Associations Between Normal Range Albuminuria, Renal Function and Cardiovascular Function in a Population-Based Imaging Study. *Atherosclerosis*. 2018;272:94-100. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.029.
 33. Bortolotto LA. Alterações da Rigidez Arterial na Hipertensão, Diabetes, Insuficiência Renal e Doenças Sistêmicas. *Rev Bras Hipertens*. 2004;11(3): 161-8.
 34. Cândido JSA, Camelo LV, Mill JG, Lotufo PA, Ribeiro ALP, Duncan BB, et al. Greater Aortic Stiffness is Associated with Renal Dysfunction in Participants of the ELSA-Brasil Cohort with and Without Hypertension and Diabetes. *PLoS One*. 2019;14(2):e0210522. doi: 10.1371/journal.pone.0210522.
 35. Bouchi R, Babazono T, Mugishima M, Yoshida N, Niyumura I, Toya K, et al. Arterial Stiffness is Associated with Incident Albuminuria and Decreased Glomerular Filtration Rate in type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2011;34(12):2570-5. doi: 10.2337/dc11-1020.
 36. Kim CS, Kim HY, Kang YU, Choi JS, Bae EH, Ma SK, et al. Association of Pulse Wave Velocity and Pulse Pressure with Decline in Kidney Function. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(5):372-7. doi: 10.1111/jch.12302.
 37. Hashimoto J, Ito S. Central Pulse Pressure and Aortic Stiffness Determine Renal Hemodynamics: Pathophysiological Implication for Microalbuminuria in Hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):839-46. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177469.
 38. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011).2017;7(1):1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
 39. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, et al. Microalbuminuria and Potential Confounders. A Review and Some Observations on Variability of Urinary Albumin Excretion. *Diabetes Care*. 1995;18(4):572-81. doi: 10.2337/diacare.18.4.572.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons