

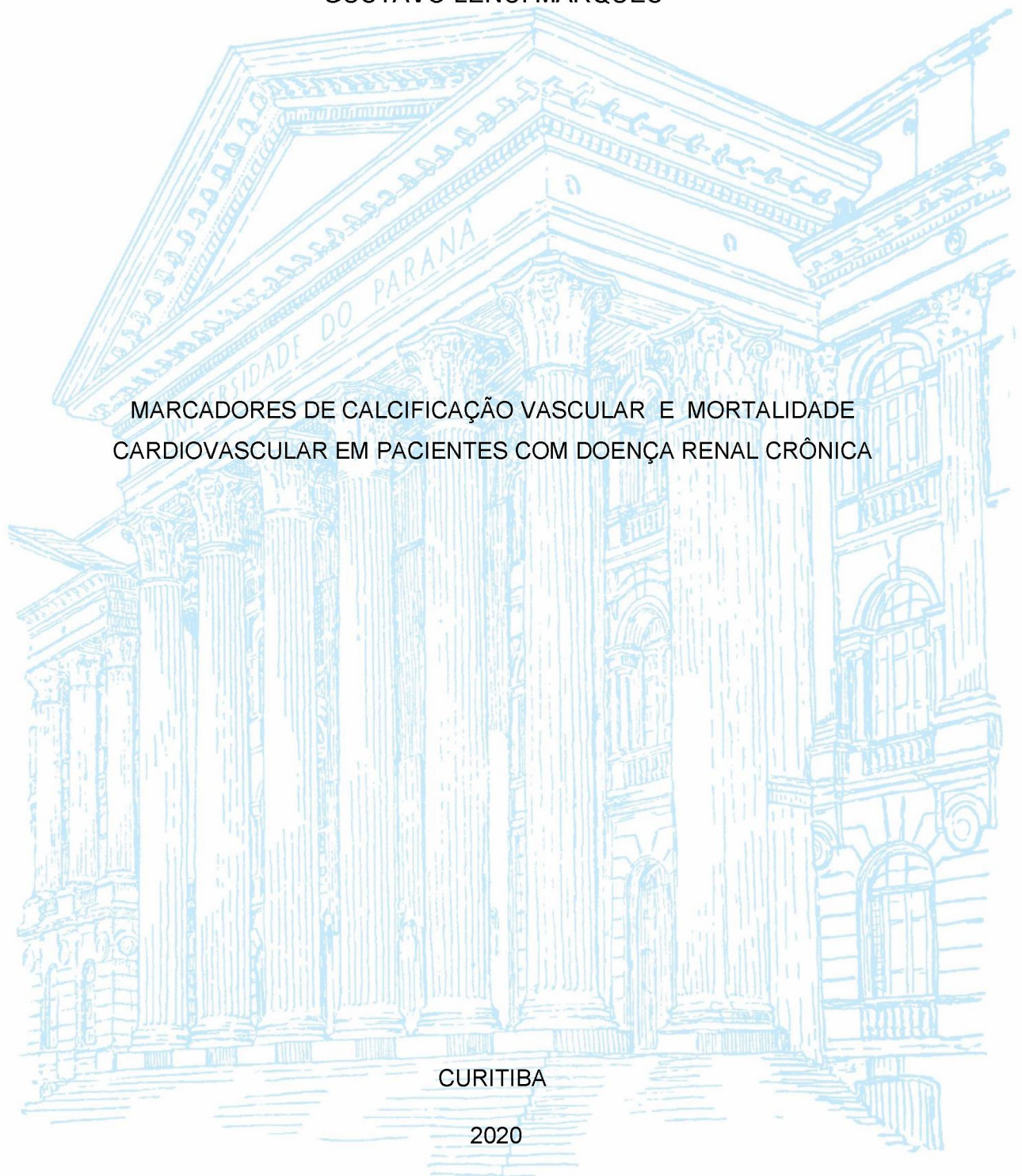
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GUSTAVO LENCI MARQUES

MARCADORES DE CALCIFICAÇÃO VASCULAR E MORTALIDADE
CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

CURITIBA

2020



GUSTAVO LENCI MARQUES

MARCADORES DE CALCIFICAÇÃO VASCULAR E MORTALIDADE
CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM DE DOENÇA RENAL CRÔNICA

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Medicina Interna, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Mazza do Nascimento

CURITIBA

2020

M357 Marques, Gustavo Lenci
Marcadores de calcificação vascular e mortalidade
cardiovascular em pacientes com doença renal crônica
[recurso eletrônico] / Gustavo Lenci Marques. – Curitiba, 2020.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em
Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade
Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Mazza do Nascimento

1. Insuficiência renal crônica. 2. Doenças cardiovasculares.
3. Calcificação vascular. I. Nascimento, Marcelo Mazza do.
II. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de
Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLM: WG 505

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **GUSTAVO LENCI MARQUES** intitulada: **MARCADORES DE CALCIFICAÇÃO VASCULAR E MORTALIDADE CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA.**, sob orientação do Prof. Dr. MARCELO MAZZA DO NASCIMENTO, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 30 de Outubro de 2020.

Assinatura Eletrônica

30/10/2020 11:04:43.0

MARCELO MAZZA DO NASCIMENTO
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

03/11/2020 09:20:18.0

JOSÉ KNOPFHOLZ

Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO
PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

30/10/2020 11:04:34.0

SÉRGIO GARDANO ELIAS BUCCHARLES

Avaliador Externo (FUNDAÇÃO PRÓ RENAL)

Assinatura Eletrônica

30/10/2020 10:57:04.0

FELLYPE DE CARVALHO BARRETO

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

03/11/2020 09:37:54.0

MARIA APARECIDA PACHALY

Avaliador Externo (COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS)

Rua General Carneiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - CURITIBA - Paraná - Brasil
CEP 80080-150 - Tel: (41) 3380-1099 - E-mail: ppgmedicina@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 59069

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prpg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>
e insira o código 59069

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Raul da Cunha Marques (in memoriam) e Célia Bordin Lenci Marques pelas oportunidades que me possibilitaram chegar até aqui.

À minha esposa, Bárbara Perdonsini Lima Marques, pelo companheirismo nos momentos de dificuldade.

À minha filha, Cecília Lima Marques, e meu Pai, Raul da Cunha Marques, que nos deixaram recentemente, mas que estarão sempre em meu coração

À minha filha Maria Luiza Lima Marques, que veio ao mundo para me alegrar e tornar os dias mais leves.

Ao meu Irmão, Matheus Lenci Marques pela amizade e apoio.

Aos colegas do Departamento de Clínica Médica da UFPR e da Escola de Medicina da PUCPR que estiveram comigo durante toda essa caminhada.

Aos membros do Karolinska Institut, pela realização das atividades laboratoriais.

Ao Dr. Bengt Lidholm pelo apoio necessário para elaboração dos artigos científicos.

Ao Dr. Miguel Riella e a Fundação Pró-Renal pela viabilização desse estudo.

À Dra. Marcia Olandoski e ao Dr. Murilo Guedes pelo auxílio na análise estatística do estudo.

Ao meu orientador, prof. Dr. Marcelo Mazza do Nascimento, pelo acompanhamento e orientação do trabalho.

A todos os demais professores que fizeram parte direta ou indiretamente da minha formação.

Success is not final, failure is not fatal: it is the courage to continue that counts.

Winston Churchill

RESUMO

Introdução: A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC). A calcificação vascular (CV) parece desempenhar papel importante nessa associação. Níveis elevados de marcadores de CV, como Osteoprotegerina (OPG), Fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF-23) já estiveram relacionados com pior prognóstico nesses pacientes. Métodos: Nós avaliamos a relação entre os níveis desses marcadores e mortalidade por todas as causas e por causas cardiovasculares em 145 pacientes com DRC com estágio entre 3 e 5D em uma observação de 5 anos. Diversos marcadores foram analisados desses pacientes, incluindo Proteína C Reativa (PCR), massa ventricular esquerda e espessamento médio-intimal carotídeo. Os valores de corte foram determinados utilizando curva ROC considerando o desfecho de mortalidade por todas as causas. A análise de sobrevivência foi realizada em 5 anos utilizando o modelo de Fine e Gray. Resultados: Um total de 145 pacientes (89 homens; idade média de $58,9 \pm 15,0$ anos) foram acompanhados. Pacientes com níveis mais elevados de OPG e FGF-23 apresentaram maior mortalidade por todas as causas e por causas cardiovasculares. As curvas de Kaplan–Meier demonstraram níveis de sobrevivência significativamente menores nos pacientes com níveis mais elevados de OPG e de FGF-23 tanto para morte por todas as causas quanto para morte de causas cardiovasculares ($p < 0,001$). Na análise multivariada OPG e FGF-23 foram marcadores de maior mortalidade geral e por causas cardiovasculares independentes de idade, gênero, presença de DCV prévia, diabetes. No entanto apenas OPG apresentou-se independente de PCR. OPG foi um marcador independente de FGF-23. Conclusão: Níveis séricos elevados de OPG estão associados com maior mortalidade geral e por causas cardiovasculares independente de idade, sexo, DCV, diabetes e PCR, em pacientes com DRC.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica, Doença Cardiovascular, Calcificação Vascular

ABSTRACT

Background: Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in patients with chronic kidney disease (CKD). Vascular calcification seems to play an important role in the pathophysiology of the relationship between these two conditions. Elevated levels of osteoprotegerin (OPG), Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23) and Fetuin-A have already been associated with a worse prognosis in these patients. **Methods:** We evaluated the relationship between OPG, FGF-23 and all-cause and cardiovascular mortality in 145 CKD patients (stages 3-5) in a 5 years follow-up study. Different markers, including C-reactive protein (CRP), left ventricular mass and estimation of intima-media thickness (IMT) in the common carotid artery, were assessed at baseline. The cutoff values for the markers were defined using ROC curves for all-cause mortality. Survival was assessed during follow up lasting for up to 5 years using Fine and Gray model. **Results:** A total of 145 (89 men; age 58.9 ± 15.0 years) were followed up. Patients with higher serum OPG and FGF-23 levels presented with higher mortality rates compared to patients with lower levels. Kaplan–Meier analysis curve demonstrated significantly worse survival rates in individuals with higher baseline OPG levels for all-cause and cardiovascular mortality ($p < 0.001$). In multivariate analysis, OPG and FGF-23 was a marker of general and cardiovascular mortality independent of sex, age, CVD, and diabetes. However, only OPG was a marker of cardiovascular mortality independent of CPR. OPG was an independent marker of FGF-23. **Conclusion:** Elevated serum OPG levels were associated with higher all-cause and cardiovascular mortality risk, independent of age, CVD, diabetes, and inflammatory markers, in patients with CKD.

Keywords: Chronic Kidney Disease, Cardiovascular Disease, Vascular Calcification

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Espectro da DMO-DRC.	20
FIGURA 2 – Pirâmide etária no Brasil em 1940, 1980, 2018 e a estimativa para 2060	23
FIGURA 3 – Fatores de Risco Não-tradicionais para miocardiopatia da DRC.	28
FIGURA 4 – Risco de doenças cardiovasculares de acordo com a progressão da doença renal crônica	33
FIGURA 5 – Tipos de calcificação vascular	35
FIGURA 6 – Mecanismos de calcificação e transdiferenciação celular da célula muscular lisa.	36
FIGURA 7 – Mecanismo de Ação do FGF-23	39
FIGURA 8 – Mecanismo de ação da OPG	42
FIGURA 9 – Gráfico da distribuição da população do estudo de acordo com modalidade terapêutica.	53
FIGURA 10 – Gráfico da distribuição da população de acordo com o sexo.....	54
FIGURA 11 – Gráfico da distribuição da população de acordo com a causa da DRC.	54
FIGURA 12 – Gráfico de distribuição da causa de óbito	55
FIGURA 13 – Curvas ROC comparando Fetuína-A, FGF-23 e OPG.....	56
FIGURA 14 – Curva de Kaplan Meier para mortalidade por todas as causas, comparando grupos com FGF-23 \leq 309 pg/mL ou FGF-23 $>$ 309 pg/mL.	64
FIGURA 15 – Curva de Kaplan Meier para mortalidade por causas cardiovasculares, comparando grupos com FGF-23 \leq 309 pg/mL ou FGF-23 $>$ 309 pg/mL.	64
FIGURA 16 – Curva de Kaplan Meier para mortalidade por todas as causas, comparando grupos com OPG \leq 10 pmol/L ou OPG $>$ 10 pmol/L	65
FIGURA 17 – Curva de Kaplan Meier para mortalidade por causas cardiovasculares, comparando grupos com OPG \leq 10 pmol/L ou OPG $>$ 10 pmol/L.	65

FIGURA 18 – Curva de Kaplan Meier para mortalidade por todas as causas, comparando grupos com Fetuína-A $\leq 0,51$ pg/mL ou Fetuína-A $> 0,51$ pg/mL 66

FIGURA 19 – Curva de Kaplan Meier para mortalidade por causas cardiovasculares, comparando grupos com Fetuína-A $\leq 0,51$ pg/mL ou Fetuína-A $> 0,51$ pg/mL 66

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Fatores de risco tradicionais e não tradicionais para doença cardiovascular.....	19
TABELA 2 – Tipos de SCR e seus exemplos clínicos.....	26
TABELA 3 – Fatores indutores e inibidores da calcificação vascular	37
TABELA 4 – Perfil clínico e bioquímico dos pacientes de acordo com os níveis de OPG.	57
TABELA 5 – Perfil clínico e bioquímico dos pacientes de acordo com os níveis de Fetuína-A.....	58
TABELA 6 – Perfil clínico e bioquímico dos pacientes de acordo com os níveis de FGF-23	59
TABELA 7 – Achados ecocardiográficos, doppler de carótidas e desfecho dos pacientes de acordo com os níveis de OPG.	60
TABELA 8 – Achados ecocardiográficos, doppler de carótidas e desfecho dos pacientes de acordo com os níveis de Fetuína-A.....	60
TABELA 9 – Achados ecocardiográficos, doppler de carótidas e desfecho dos pacientes de acordo com os níveis de FGF-23	61
TABELA 10 – Teste de correlação entre os marcadores de calcificação vascular estudados	61
TABELA 11 – Perfil de biomarcadores entre pacientes diabéticos e não diabéticos	62

TABELA 12 – Modelo de análise multivariada utilizando OPG e FGF-23, considerando mortalidade geral e morte de origem cardiovascular.	67
TABELA 13 – Modelo de análise multivariada utilizando Fosforo junto com OPG e FGF-23	67
TABELA 14 – Modelo de análise multivariada com diversos fatores de confusão para mortalidade por todas as causas, utilizando OPG como marcador.....	68
TABELA 15 – Modelo de análise multivariada com diversos fatores de confusão para mortalidade por causas cardiovasculares, utilizando OPG como marcador.	69
TABELA 16 – Modelo de análise multivariada com diversos fatores de confusão para mortalidade por todas as causas, utilizando FGF-23 como marcador. ...	70
TABELA 17 – Modelo de análise multivariada com diversos fatores de confusão para mortalidade por causas cardiovasculares, utilizando FGF-23 como marcador.....	71

LISTA DE SIGLAS

ADH – Hormônio Antidiurético

ADMA – Dimetil arginina Assimétrica

ATP - Adenosina Trifosfato

CV - Calcificação Vascular

DAC - Doença Arterial Coronariana

DCV - Doença Cardiovascular

DM - Diabetes Mellitus

DMO-DRC – Desordens do Metabolismo Ósseo na Doença Renal Crônica

DRC - Doença Renal Crônica

EMI - Espessamento médio-intimal

FGF23 - Fator de crescimento fibroblástico 23

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC - Insuficiência Cardíaca

IRA – Insuficiência Renal Aguda

IL6 - Interleucina-6

IMC - Índice de Massa Corpórea

OPG - Osteoprotegerina

PA - Pressão Arterial

PCR - Proteína C Reativa

PIT1 - Cotransportador fosforo-sódio 1

PTH - Paratormônio

PTX3 - Pentraxina 3

RAA – Renina-Angiotensina-Aldosterona

RANK - Receptor Ativador Nuclear do Fator KB (RANK)

RANKL - Ligante do Receptor Ativador Nuclear do Fator KB

ROC - *Receiver Operating Characteristic*

S100A12 - Proteína A12 de ligação ao cálcio

SCR – Síndrome Cardiorrenal

sRAGE - Receptor Solúvel de produtos de glicação avançada

TNF-Alfa - Fator de Necrose Tumoral Alfa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1 Introdução	16
1.2 Objetivos	21
2. REVISÃO DA LITERATURA	22
2.1 Doença Renal Crônica no Brasil	22
2.2 Doença Renal Crônica e Doença Cardiovascular	25
2.3 Marcadores de Calcificação Vascular	34
2.3.1 FGF-23	38
2.3.2 Fetuína-A	40
2.3.3 Osteoprotegerina	42
3. MÉTODOS	45
3.1 Desenho do Estudo	45
3.1.1 Critérios de Inclusão e Exclusão	45
3.2 Marcadores	46
3.2.1 Marcadores séricos	46
3.2.2 Exames de Imagem	48
3.3 Participantes e Seguimento	49
3.4 Análise Estatística	51
4. RESULTADOS	53
4.1 Perfil dos pacientes	53
4.2 Determinação dos pontos de Corte	56
4.3 Perfil dos Grupos	57
4.4 Análise de Mortalidade	63
4.5 Análise de Mortalidade Multivariada	67
5. DISCUSSÃO	72
6. CONCLUSÃO	83
REFERÊNCIAS	84
APÊNDICE	101

1.INTRODUÇÃO

1.1 Introdução

Doença renal crônica (DRC) é definida pelo *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) como uma lesão estrutural ou funcional do rim com duração superior a 3 meses, podendo ser caracterizada por alterações nos exames urinários, por exemplo, proteinúria ou hematúria, por anormalidades renais em exames de imagem, ou por uma taxa de filtração glomerular estimada (TFG) inferior a 60 ml/min/1,73m² (LEVEY; LEVIN; KELLUM, 2013).

Dessa forma o seu espectro clínico é amplo e, por essa razão é classificada em estágios, de acordo com a TFG apresentado pelo paciente. (LEVEY; CORESH; BALK; KAUSZ *et al.*, 2003). O paciente em estágio 1 possui uma TFG superior a 90 ml/min/1,73m², apresentando apenas alteração renal em exame de imagem ou no sedimento urinário; no estágio 2 encontramos os pacientes com TFG entre 60 e 89 ml/min/1,73m². O estágio 3 engloba pacientes com TFG entre 30 e 59 ml/min/1,73m², como a diferença entre o quadro clínico de um paciente com 30 de um com 59 é muito grande, esse estágio foi subdividido em duas partes, denominadas: 3a para os pacientes com TFG entre 45 e 59 ml/min/1,73m² e 3b entre 30 e 44 ml/min/1,73m², é nesse estágio diversas manifestações clínicas começam a ser percebidas, como anemia, dificuldade no controle da pressão arterial, e a doença mineral óssea. No estágio 4 encontram-se os pacientes com TFG entre 15 e 29 ml/min/1,73m², e nessa fase o paciente já pode ser considerado pré-dialítico. Já no estágio 5 encontram-se os indivíduos com TFG inferior a 15 ml/min/1,73m², nesse caso chamamos de doença renal terminal, onde será necessária a terapia de substituição renal, como a terapia dialítica ou o transplante renal.

A DRC é de extrema importância em saúde pública, uma vez que sua prevalência vem aumentando no mundo, paralelamente aos custos necessários para tratamento dessa condição. (EKNOYAN; LAMEIRE; BARSOUIM; ECKARDT *et al.*, 2004; LOZANO; NAGHAVI; FOREMAN; LIM *et al.*, 2012). Além disso, sua incidência e seu impacto econômico é ainda maior em países subdesenvolvidos(JHA; GARCIA-GARCIA; ISEKI; LI *et al.*, 2013).

Mas além do alto custo, a DRC, especialmente em estágios avançados, está associada a uma alta mortalidade e morbidade, incapacitando os pacientes, levando a maiores incidências de complicações e de internações(DEOREO, 1997).

Dentre as principais causas de mortalidade duas se destacam, a infecção e a morte por causas cardiovasculares.

As infecções são mais comuns nos pacientes com DRC dialítica devido a manipulação decorrente do processo de diálise(HOEN; PAUL-DAUPHIN; HESTIN; KESSLER, 1998). Mas isoladamente isso não explica a razão de mesmo em indivíduos pré-dialíticos a incidência de bacteremia e sepse ser maior conforme ocorre a redução da TFG (WANG; GAMBOA; WARNOCK; MUNTNER, 2011).

A justificativa para esse fenômeno pode ser explicado por alterações imunes decorrente do processo de uremia como redução da atividade fagocítica de macrófagos, desregulação da atividade quimiotática de neutrófilos, além do metabolismo oxidativo(NAQVI; COLLINS, 2006).

Outro ponto interessante a respeito de infecções agudas é que diversos estudos tem relatado que o processo inflamatório desencadeado por ela pode

levar a uma maior incidência de eventos cardiovasculares no futuro(DALAGER-PEDERSEN; SØGAARD; SCHØNHEYDER HENRIK; NIELSEN *et al.*, 2014). Sendo que o risco de um evento cardiovascular nos primeiros 15 dias após uma hospitalização por pneumonia bacteriana poderia ser até 48 vezes maior(MUSHER; ABERS; CORRALES-MEDINA, 2019).

Dessa forma, a principal causa de mortalidade em pacientes com DRC é a de origem cardiovascular. Nós sabemos que diversos são os fatores de risco que levam a doença cardiovascular como a dislipidemia, a hipertensão, a obesidade e o diabetes(BERENSON; SRINIVASAN; BAO; NEWMAN *et al.*, 1998). No entanto, apenas esses os fatores de risco tradicionais não justificam a incidência tão alta de eventos cardiovasculares na população com DRC, assim, cada vez mais tem se pesquisado fatores relacionados a outros processos, como a inflamação, o estresse oxidativo e a calcificação vascular (Tabela 1) (CHEN; BUDOFF; REILLY; YANG *et al.*, 2017; GO; CHERTOW; FAN; MCCULLOCH *et al.*, 2004; PAOLETTI; DE NICOLA; GABBAI; CHIODINI *et al.*, 2015).

Tabela 1: Fatores de risco tradicionais e não tradicionais para doença cardiovascular.

Fatores de Risco Tradicionais para Doença Cardiovascular	Fatores de Risco Não Tradicionais para Doença Cardiovascular
Diabetes	Estresse Oxidativo
Hipertensão	Inflamação
Sedentarismo	Disfunção Endotelial
Tabagismo	Sobrecarga de Volume
Obesidade	
Dislipidemia	

Fonte: Adaptado de LENCI MARQUES; HAYASHI; NASCIMENTO (2018)

Vale destacar que o processo de calcificação vascular é apenas uma faceta de uma condição clínica muito mais ampla, que são as desordens do metabolismo mineral e ósseo na DRC (DMO-DRC) (GRACIOLLI; NEVES; BARRETO; BARRETO *et al.*, 2017). Nessa condição podemos descrever uma tríade que é a osteodistrofia renal, as alterações laboratoriais relacionadas ao osteometabolismo, além da calcificação vascular (Figura 1). Nesse sentido, existem diversos estudos de mortalidade em doença renal crônica, entretanto, poucos avaliaram diretamente o impacto desses fatores de risco por um tempo prolongado e exploraram as suas relações com outros marcadores.

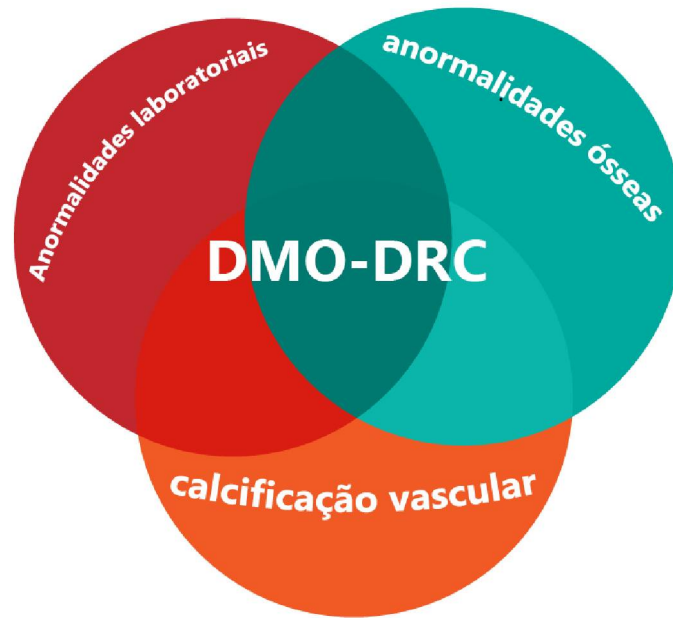


Figura 1: Espectro da DMO-DRC. Adaptado de: KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) (2009)

1.2 Objetivos

Desta forma o presente estudo tem por objetivos primários:

1. Analisar a associação que marcadores séricos de DMO-DRC implicados no processo calcificação vascular (Osteoprotegerina, FGF-23 e Fetuína-A) possuem em relação a mortalidade geral.
2. Analisar a associação que marcadores séricos de DMO-DRC implicados no processo de calcificação vascular (Osteoprotegerina, FGF-23 e Fetuína-A) em relação a mortalidade por causas cardiovasculares em 5 anos.
3. Comparar os marcadores séricos de DMO-DRC implicados no processo de calcificação vascular (Osteoprotegerina, FGF-23 e Fetuína-A) entre si para determinar o que melhor pode predizer risco de morte

Os objetivos secundários do estudo consistem em:

1. Avaliar a associação entre os marcadores de CV e marcadores de inflamação.
2. Avaliar a associação entre os marcadores de CV e marcadores de estresse oxidativo e de produtos de glicação avançada.
3. Avaliar a associação entre os marcadores de CV e marcadores de doença cardiovascular, como a fração de ejeção, função diastólica, massa ventricular esquerda e espessamento carotídeo mediointimal.
4. Avaliar a capacidade em predizer mortalidade apesar de outros fatores de confusão.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doença Renal Crônica no Brasil

Estima-se que a prevalência de DRC em nosso país seja em torno de 6,7%, com aumento exponencial de acordo com o aumento da idade, chegando a 21,4% em pacientes com mais de 60 anos (MALTA; MACHADO; PEREIRA; FIGUEIREDO *et al.*, 2019). Atualmente essa condição ocupa a 10^a posição dentre as principais causas de morte, representando 35 mil mortes diretas. No entanto, esses números devem estar subestimados uma vez que muitos pacientes morrem por complicações cardiovasculares ou infecciosas e não pela DRC em si, sendo computados como outras causas. (SILVA; SILVA; SANTOS; SOARES, 2020).

Esses dados nos mostram um panorama preocupante, uma vez que os dados do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) reafirmam que a população brasileira vem envelhecendo progressivamente. Em 2004 a população com mais de 60 anos representava 9,7% da população, em 2014 18,6% e estima-se que em 2060 chegue a 33,7%(TRAMUJAS VASCONCELLOS NEUMANN; ALBERT, 2018).

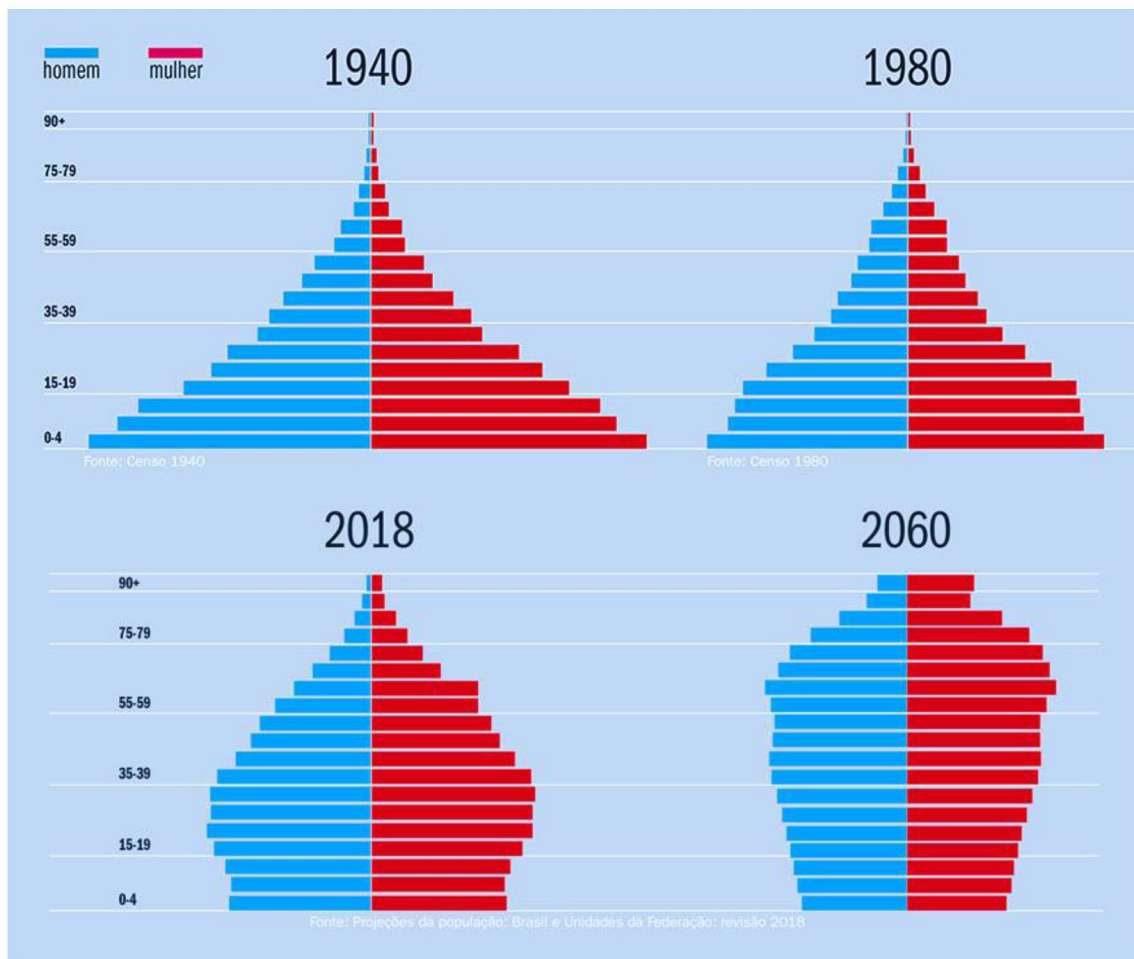


Figura 2: Pirâmide etária no Brasil em 1940, 1980, 2018 e a estimativa para 2060. (Fonte: IBGE). Adaptado de: <https://censo2020.ibge.gov.br/2012-agencia-de-noticias/noticias/24036-idosos-indicam-caminhos-para-uma-melhor-idade.html>

Essa situação torna-se ainda mais preocupante quando avaliamos que o custo estimado anual médio de um paciente com DRC era de \$7980,00 para o serviço e de \$ 13428,00 para os serviços privados em nosso país, no ano de 2007 (SESSO; DA SILVA; KOWALSKI; MANFREDI *et al.*, 2007), sendo que entre 2013 e 2015 representou 12,97% dos gastos públicos em saúde (ALCALDE; KIRSZTAJN, 2018).

Esses dados associados a estimativa de que 2,3 milhões de pessoas evoluíram a óbito prematuro no mundo pela falta de terapia substitutiva renal

(TRS) no ano de 2010, principalmente nos países de baixa e média renda, nos colocam em sinal de alerta (LIYANAGE; NINOMIYA; JHA; NEAL *et al.*, 2015).

Nesse sentido, diversos esforços vem sendo realizados para combater o que ficou conhecido como a “epidemia negligenciada”, com esforços no combate aos principais fatores de risco, principalmente o diabetes mellitus e a hipertensão arterial (ABREU, 2006).

Dessa forma, torna-se primordial estudar o assunto, identificar os seus fatores de risco e os marcadores de mau prognóstico

2.2 Doença Renal Crônica e Doença Cardiovascular

Atualmente a doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de óbito em pacientes com DRC(HOUSE, 2012). Esse risco aumenta proporcionalmente com a queda da taxa de filtração glomerular (TFG) (FOLEY, 2010).

Isso ocorre porque o coração e os rins formam um sistema integrado para regulação das funções hemodinâmicas, atuando no equilíbrio hidroeletrolítico, volêmico e na regulação da pressão arterial (PA). Essa comunicação acontece por diversos sistemas, como o Sistema Nervoso Simpático, o Sistema Renina Angiotensina Aldosterona(RAA), pelo Hormônio Antidiurético (ADH), pelos peptídeos natriuréticos e pelas endotelinas(MCCULLOUGH, 2004).

Essa interação leva a uma relação bidirecional entre DCV e DRC, sendo inclusive descrita como síndrome cardiorrenal (SCR) e dividida em 5 formas distintas. (KENDRICK; CHONCHOL, 2008; LENCI MARQUES; HAYASHI; NASCIMENTO, 2018). A SCR do tipo 1 seria a situação em que uma disfunção cardíaca aguda leva a uma insuficiência renal aguda (IRA), tendo como exemplo um quadro de infarto agudo do miocárdio. Estima-se que em torno de um quarto dos pacientes admitidos no hospital com insuficiência cardíaca aguda desenvolva a SCR do tipo 1, sendo o principal mecanismo reconhecido a congestão renal(FORMAN; BUTLER; WANG; ABRAHAM *et al.*, 2004). Já a SCR do tipo 2 seria causada por uma insuficiência cardíaca crônica levando a disfunção renal, sendo causada principalmente por uma associação de hipoperfusão renal com congestão renal(RONCO; HAAPIO; HOUSE; ANAVEKAR *et al.*, 2008). Inclusive com alguns autores sugerindo uma

correlação direta entre TFG e função ventricular(HEYWOOD; FONAROW; COSTANZO; MATHUR *et al.*, 2007).

A SCR do tipo 3 é a menos estudada de todas e relaciona-se com uma falência cardíaca aguda desencadeada por uma IRA, tendo como exemplo a cardiomiopatia urêmica, as arritmias decorrentes da uremia e a sobrecarga aguda de volume(HADJIPHILIPPOU; KON, 2016). A SCR tipo 4 é a condição explorada nesse trabalho, em que a DRC leva a um dano cardíaco, seja ele a disfunção ventricular, ou mesmo a doença aterosclerótica. Por fim, a SCR tipo 5 é caracterizada por um dano aos dois órgãos causados por uma mesma condição, mas sem uma relação direta entre eles, como por exemplo, a sepse, a amiloidose e as vasculites(HADJIPHILIPPOU; KON, 2016). Essas condições estão resumidas na tabela 2.

Tabela 2: Tipos de SCR e seus exemplos clínicos.

Tipo de SCR	Fisiopatologia	Exemplos
SCR tipo 1	IC Aguda levando a IRA	Choque cardiogênico a IRA
SCR tipo 2	IC Crônica levando a DRC	I.C crônica com nefropatia congestiva
SCR Tipo 3	IRA levando a IC Aguda	IC aguda em decorrência da miocardiopatia urêmica
SCR Tipo 4	DRC levando a IC	Sobrecarga de volume crônica levando a I.C.
SCR Tipo 5	Acometimento simultâneo de Rim e coração	Amiloidose

Adaptado de RANGASWAMI; BHALLA; BLAIR JOHN; CHANG TARA *et al.* (2019)

Os principais fatores de risco para DRC são a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e o Diabetes Mellitus (DM), ou seja, os mesmos da DCV (KUNDHAL; LOK, 2005). No entanto, a mera sobreposição de fatores de risco tradicionais não explica a elevada taxa de mortalidade cardiovascular nesses pacientes, nem o fato de os pacientes em estágio inicial da DRC também apresentarem um risco maior que a população geral (CHEUNG; SARNAK; YAN; DWYER *et al.*, 2000; SPIEGEL; RAGGI; SMITS; BLOCK, 2007).

Por essa razão fatores de risco chamados “não tradicionais” passaram a ser estudados, entre eles podemos citar: disfunção endotelial, desnutrição, inflamação, estresse oxidativo, sobrecarga crônica de volume (aumento de pré carga) e a calcificação vascular (CV) (STENVINKEL; CARRERO; AXELSSON; LINDHOLM *et al.*, 2008). Esses fatores operam simultaneamente com os conhecidos fatores tradicionais, potencializando o risco desses pacientes.

Didaticamente alguns autores dividem esses fatores como os fenômenos de pré carga, de pós carga ou sem relação com a carga de trabalho do coração. No primeiro grupo teríamos aqueles relacionados ao aumento de volume cardíaco, como a retenção hídrica e a fistula-arteriovenosa. Já no segundo a hipertensão arterial, a arteriosclerose e a hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona. No terceiro grupo temos a inflamação, o estresse oxidativos e o processo de calcificação vascular (GLASSOCK; PECOITS-FILHO; BARBERATO, 2009).

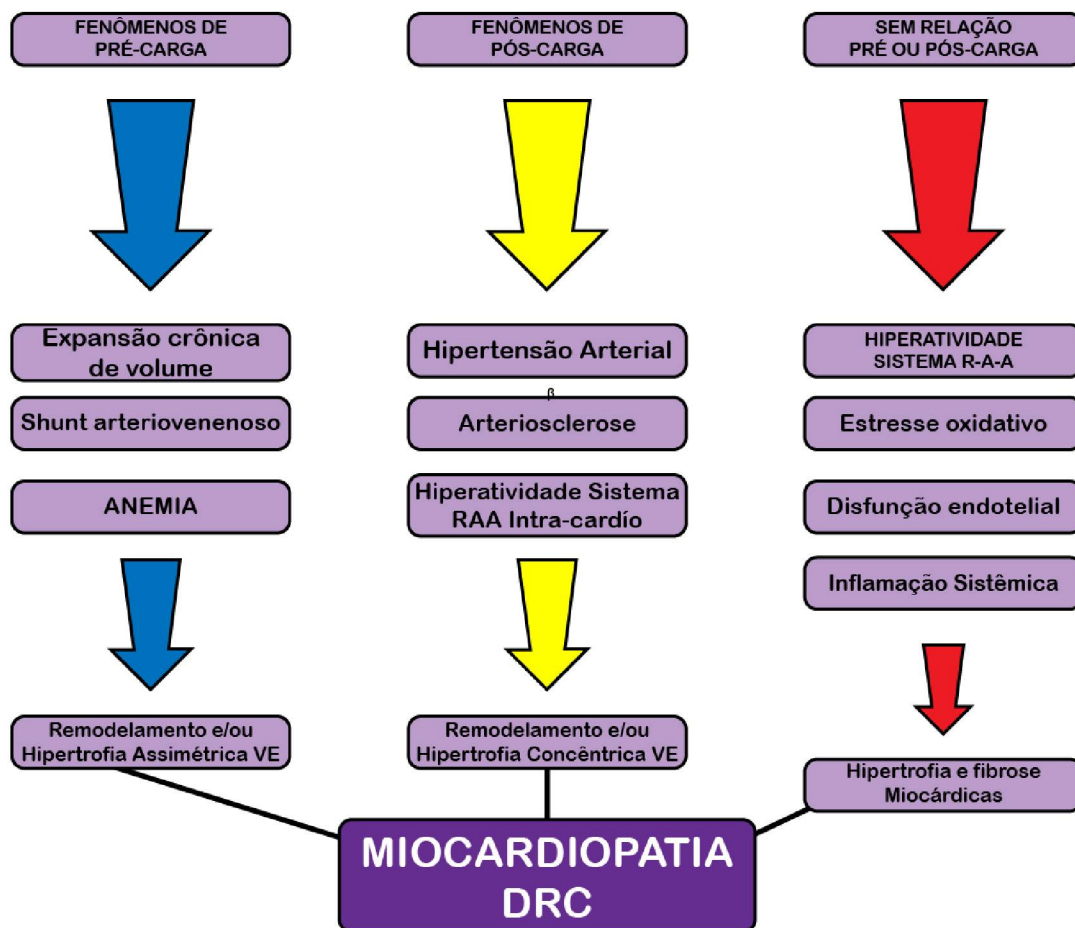


Figura 3: Fatores de Risco Não-tradicionais para miocardiopatia da DRC.
Adaptado de GLASSOCK; PECOITS-FILHO; BARBERATO (2009)

A disfunção endotelial pode ser explicada por alterações no óxido nítrico vascular além de interação com outros fatores de risco como tabagismo e DM (LONDON; MARCHAIS; GUERIN; METIVIER, 2005). Isso pode ser justificado pois a população urêmica apresenta elevação da dimetil arginina assimétrica (ADMA), que é um inibidor da NO-Sintetase (ZOCALI; TRIPEPI; MALLAMACI, 2005). Ela já pode ser percebida, do ponto de vista renal, pela presença de

microalbuminúria e é um importante preditor de eventos cardiovasculares(KUMAR; SHAH, 2005).

Acredita-se, também, que os produtos de glicação avançada (AGEs) possam ter papel importante na disfunção endotelial em pacientes com DRC. Já foi demonstrado que os níveis séricos do receptor solúvel dos AGEs (sRAGE) estão elevados em pacientes com DRC(BASTA; LEONARDIS; MALLAMACI; CUTRUPI *et al.*, 2010). Em 2008 Linden *et al.* propôs que os AGEs seriam capazes de inibir a enzima óxido nítrico Sintetase, levando a disfunção endotelial(LINDEN; CAI; HE; XUE *et al.*, 2008). Também já foi demonstrado que o principal ligante desse receptor - a Proteína A12 de ligação ao cálcio (S100A12) - é capaz de induzir a síntese de citocinas inflamatórias e de moléculas de adesão no endotélio(NAZARI; KHORRAMDELAZAD; HASSANSHAHI; DAY *et al.*, 2017). Alguns estudos já relacionaram tanto o sRAGE quanto o S100A12 com pior prognóstico em pacientes com DRC (BARAGETTI; NORATA; SARCINA; BARAGETTI *et al.*, 2013; SHIOTSU; MORI; NISHIMURA; HATTA *et al.*, 2013).

O ambiente urêmico também pode aumentar o estresse oxidativo. Existem várias formas de explicar esse fato, entre elas podemos destacar a disfunção mitocondrial induzida pela uremia, que pode levar a uma maior produção de radicais livres de oxigênio(GALVAN; GREEN; DANESH, 2017). Essa disfunção também leva a mitocôndria a produzir menos Adenosina Trifosfato (ATP), levando a uma progressão da doença e atuando tanto como causa quanto como consequência da DRC(KAO; ANG; PALL; STRUTHERS, 2010).

Outro mecanismo responsável pelo aumento do estresse oxidativo seria a ativação de células inflamatórias diretamente pelas toxinas urêmicas e também pela maior degradação de ácido úrico, o que levaria a uma degradação de enzimas antioxidantes endógenas como a xantina oxidase e um consequente aumento de dano oxidativo (GYURÁSZOVÁ; GURECKÁ; BÁBÍČKOVÁ; TÓTHOVÁ, 2020; NISHINO; OKAMOTO; KAWAGUCHI; HORI *et al.*, 2005).

Pacientes com DRC apresentam níveis mais elevados de marcadores inflamatórios (AKCHURIN; KASKEL, 2015). Existem diversas explicações para esse fenômeno, como: a própria uremia, a sobreposição de fatores de risco, infecções mais frequentes, alteração da microbiota intestinal, deficiência de vitamina D, além da própria acidose metabólica (ICARDI; PAOLETTI; DE NICOLA; MAZZAFERRO *et al.*, 2013; ROSENGREN; SAGSTAD; KARLSEN; WIIG, 2013; ROSSI; CAMPBELL; JOHNSON; STANTON *et al.*, 2014; SHI; WANG; JIANG; LIU *et al.*, 2014).

Dentre os marcadores inflamatórios a primeira proteína de fase aguda descrita e a mais utilizada clinicamente é a PCR (PEPYS; BALTZ, 1983). Ela é produzida no fígado em resposta a alguma agressão tecidual, atuando como um anticoagulante endógeno, mas também ativando o sistema complemento e regulando a síntese de outras proteínas (PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003). Níveis elevados de PCR já estiveram relacionados com maior mortalidade em diversas populações, como nos pacientes DCV e DRC (MENON; GREENE; WANG; PEREIRA *et al.*, 2005; MILANO; MOURA JÚNIOR; BORDIN; MARQUES, 2019).

Outra proteína de fase aguda da mesma família da PCR é a Pentraxina-3 (PTX3). No entanto, diferentemente da primeira, ela não é produzida no fígado

e sim nos tecidos periféricos, como nos fibroblastos, nas células musculares lisas e no endotélio(KUNES; HOLUBCOVA; KOLACKOVA; KREJSEK, 2012). Por essa razão diversos estudos têm pesquisado a relação entre a PTX e maior mortalidade em cardiovascular(SAVCHENKO; IMAMURA; OHASHI; JIANG *et al.*, 2008).

Outro marcador inflamatório que vem sendo muito estudado e relacionado com pior desfecho em pacientes com DRC é a IL-6(BARRETO; BARRETO; LIABEUF; TEMMAR *et al.*, 2010). Ela é produzida em situações de injúria tecidual aguda e auxilia nas reações imunes e na hematopoese, no entanto sua produção aumentada por longos períodos está relacionada com doenças e maior mortalidade(TANAKA; NARAZAKI; KISHIMOTO, 2014).

A desnutrição nos pacientes com DRC é muito comum e pode ser justificada por múltiplos fatores, como pela anorexia induzida pela uremia e inflamação, mas também pelo aumento do catabolismo(IOREMBER, 2018). Ela pode levar também a um aumento da atividade inflamatória, exacerbando ainda mais os mecanismos explicados anteriormente(ALP IKIZLER, 2004). No passado, inclusive, foi demonstrado que pacientes em terapia substitutiva renal que apresentavam Índice de Massa Corpórea (IMC) elevados apresentavam menor risco cardiovascular, algo paradoxal e que foi chamado de “epidemiologia reversa”.(KALANTAR-ZADEH; KOPPLE, 2006; KOVESDY; ANDERSON, 2007).

Dentre os marcadores de desnutrição a hipoalbuminemia é um dos mais estudados, desde a década de 80(FORSE; SHIZGAL, 1980). No entanto, alguns estudos sugerem que a hipoalbuminemia pode ser um marcador de mortalidade muito além apenas de desnutrição, uma vez que pode ser influenciada pela acidose e pela inflamação presente nesses pacientes(EUSTACE; ASTOR;

MUNTNER; IKIZLER *et al.*, 2004; MENON; GREENE; WANG; PEREIRA *et al.*, 2005).

A sobrecarga crônica de volume leva também a uma sobrecarga de pressão, assim o trabalho cardíaco aumenta, liberando diversas substâncias como neurotransmissores, hormônios, substâncias vasoativas e fatores de crescimento, que por sua vez ativam fatores intracelulares levando ao crescimento tecidual e consequente hipertrofia cardíaca(HUNG; LAI; KUO; TARNG, 2015; KATZ, 1994).

Esse aumento exagerado do consumo energético gerado pelo aumento do trabalho cardíaco e associado aos demais fatores já citados leva a um desequilíbrio entre oferta e consumo, culminando com morte celular(ALIHEMMATI; YOUSEFI; AHMADIASL; HABIBI, 2017; GUO; ZHU; MA; SHI *et al.*, 2018).

Todos esses fatores, em conjunto, levam a fibrose cardíaca e outros danos como a insuficiência cardíaca, arritmias, entre outros(SARNAK; AMANN; BANGALORE; CAVALCANTE *et al.*, 2019). Sendo assim, é de extrema relevância reconhecer os mecanismos que interligam essas duas condições para poder futuramente garantir estratégias terapêuticas adequadas.

Todos esses fatores citados em conjunto com uma calcificação vascular exacerbada levam a uma formação mais rápida da placa aterosclerótica e a sua instabilidade e ruptura, levando à doença arterial coronariana. Dessa forma, esses pacientes apresentam não só um risco maior de doença cardiovascular, mas uma mortalidade maior quando acometidos por um evento, como ilustrado na Figura 4 (SARNAK; AMANN; BANGALORE; CAVALCANTE *et al.*, 2019).



Figura 4: Risco de doenças cardiovasculares de acordo com a progressão da doença renal crônica. Adaptado de SARNAK; AMANN; BANGALORE; CAVALCANTE *et al.* (2019)

2.3 Marcadores de Calcificação Vascular

A CV pode ser observada na população geral quanto maior o envelhecimento, mas nos pacientes com DRC isso ocorre de modo mais precoce e acelerado (SCHLIEPER; SCHURGERS; BRANDENBURG; REUTELINGSPERGER *et al.*, 2016). Inicialmente foi proposto que isso ocorreria meramente como uma consequência da inflamação exacerbada à que esses pacientes estão submetidos. No entanto, posteriormente percebeu-se que essas duas condições podem existir de modo independente, sem necessariamente uma ser causa ou consequência da outra (ZOCCALI; LONDON, 2015).

Hoje são descritos dois tipos distintos de CV que podem acometer pacientes com DRC, a calcificação da camada média vascular (esclerose de Monckeberg) e a calcificação intimal (Figura 5) (KETTELER; SCHLIEPER; FLOEGE, 2006). Elas acontecem em conjunto, levando a uma perda da complacência vascular e uma formação precoce de placa aterosclerótica, levando conseqüentemente à maior incidência de eventos cardiovasculares. Enquanto a calcificação intimal parece estar relacionada a inflamação em si, a calcificação da camada média vascular está ligada a fatores não inflamatórios, próprios da DRC, principalmente pelo desequilíbrio entre fatores indutores e inibidores da calcificação vascular, como demonstrado na figura 6 (LANZER; BOEHM; SORRIBAS; THIRIET *et al.*, 2014).

Inflamação e Estresse Oxidativo

Idade, DM, DRC, DMO-DRC, Inflamação

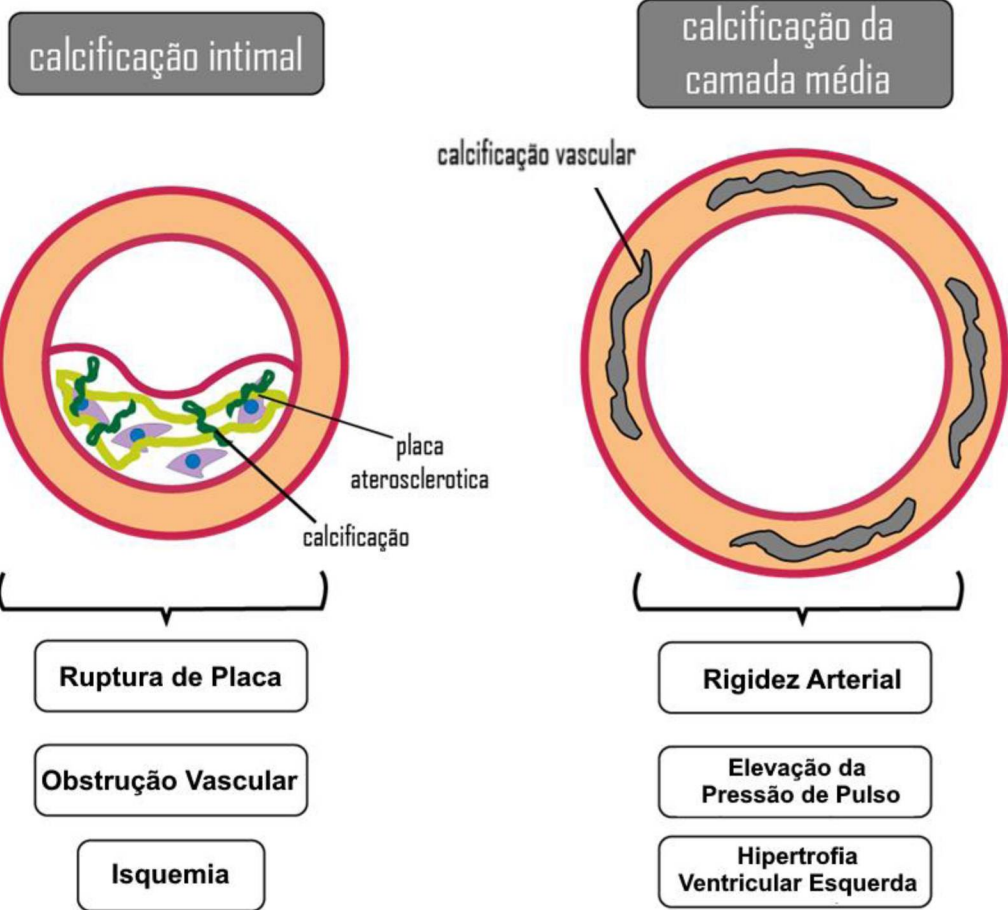


Figura 5: Tipos de calcificação vascular. Adaptado de COZZOLINO; CICERI; GALASSI; MANGANO *et al.* (2019)

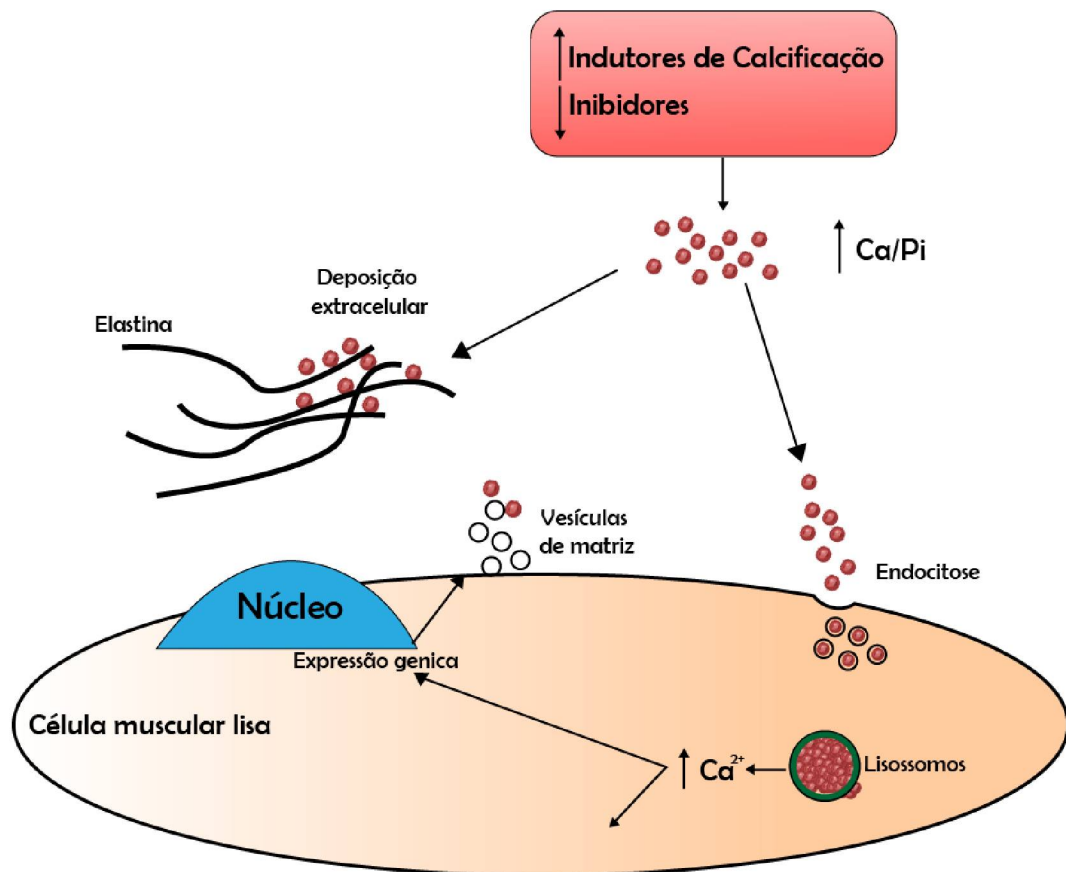


FIGURA 6: Mecanismos de calcificação vascular e transdiferenciação celular da célula muscular lisa. Adaptado de LANZER; BOEHM; SORRIBAS; THIRIET *et al.* (2014)

Diversos são esses fatores, e em nosso estudo destacaremos três deles: Fator de Crescimento Fibroblástico 23 (FGF-23), Fetuína-A e Osteoprotegerina. Os demais estão ilustrados na Tabela 3.

Tabela 3: Fatores indutores e Inibidores da calcificação vascular.

Indutores	Inibidores
Cálcio	Fetuína-A
Fósforo	Osteopontina
PTH	Osteoprotegerina
Osteocalcina	Anidrase Carbônica
Fosfatase Alcalina	Vitamina K
Estresse Oxidativo	Vitamina D
Inflamação	Proteína GLA de Matriz
Dislipidemia	Proteína Morfogenética Óssea 7
FGF-23	
Diabetes	
Vitamina D	

Adaptado de SCHLIEPER; SCHURGERS; BRANDENBURG; REUTELINGSPERGER *et al.* (2016)

2.3.1 FGF-23

Dentre os fatores indutores da calcificação vascular podemos destacar o fósforo e o cálcio, que em combinação levam à formação da hidroxiapatita, que fica depositada nos vasos(FLOEGE; KIM; IRELAND; CHAZOT *et al.*, 2011). Esse fenômeno também pode ocorrer quando o fósforo em excesso entra na célula por meio de um cotransportador chamado fosforo-sódio (PiT-1) que ativa vias de sinalização intracelular, promovendo calcificação vascular (DERWALL; MALHOTRA; LAI; BEPPU *et al.*, 2012).

Um dos principais fatores que atuam na regulação do balanço de fósforo é o FGF-23. Ele é parte da família dos fatores de crescimento de fibroblastos, expresso nos ossos, especialmente nos osteócitos(LIU; QUARLES, 2007).

As principais funções do FGF-23 consistem em inibir a reabsorção renal de fósforo e regular negativamente a produção da forma ativa da vitamina D (OLIVEIRA; MOYSÉS, 2010). Em pacientes com função renal normal ele possui atua inibindo a produção de PTH, que por sua vez inibe a transcrição do PTH, o que não ocorre em ambientes urêmicos(VERVLOET, 2019). Dessa forma, estudos em modelos animais demonstraram que níveis elevados de FGF-23 levam à hiperfosfatúria, hipofosfatemia, hiperparatiroidismo e consequente perda de massa óssea(BAI; MIAO; LI; GOLTZMAN *et al.*, 2004; LARSSON; MARSELL; SCHIPANI; OHLSSON *et al.*, 2004).

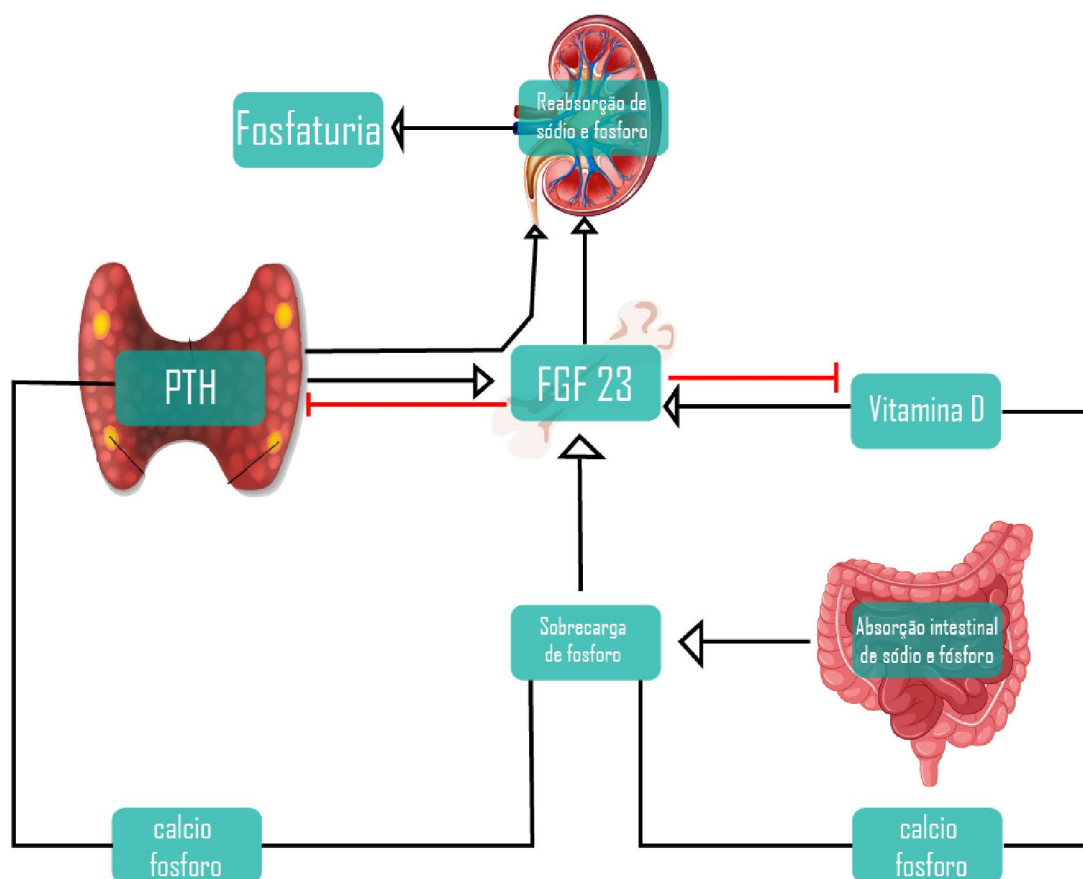


Figura 7: Mecanismo de Ação do FGF-23. Adaptado de VERVLOET (2019)

Como os pacientes com DRC apresentam uma capacidade reduzida de excretar fósforo, níveis elevados de FGF-23 estão relacionados a calcificação vascular e maior incidência de morte cardiovascular, atuando como um bom marcador de prognóstico nesses pacientes (ISAKOVA; XIE; YANG; XIE *et al.*, 2011; KENDRICK; CHEUNG; KAUFMAN; GREENE *et al.*, 2011).

2.3.2 Fetuína-A

Fatores que protegem da calcificação vascular são essenciais, uma vez que mesmo pessoas saudáveis podem apresentar uma sobrecarga de fósforo ou cálcio, por exemplo, pela dieta. No entanto, esses mecanismos também estão afetados nos pacientes com DRC(SCHLIEPER; SCHURGERS; BRANDENBURG; REUTELINGSPERGER *et al.*, 2016).

Um desses fatores é a Fetuína-A, proteína produzida essencialmente no fígado e que foi descrita inicialmente como um inibidor de receptores de insulina, sendo associada à síndrome metabólica e à resistência insulínica(DABROWSKA; TARACH; WOJTYSIAK-DUMA; DUMA, 2015). Nesse sentido ela é capaz de reduzir ácidos graxos livres circulantes e aumentar o armazenamento no tecido adiposo(XU; XU; BI; SONG *et al.*, 2011).

Por ter 95% da sua produção de origem hepática, ela já foi estudada como marcador de função hepática, onde pacientes com hepatopatias avançadas apresentaram níveis menores de Fetuína-A (KALABAY; JAKAB; PROHÁSZKA; FÜST *et al.*, 2002).

Ela costuma ser encontrada em altas concentrações em indivíduos saudáveis e também possui uma função protetora de calcificação vascular (KETTELER; BONGARTZ; WESTENFELD; WILDBERGER *et al.*, 2003). Essa função deve-se principalmente à sua capacidade em se ligar no fosfato de cálcio e no carbonato de cálcio com alta afinidade, inibindo assim a formação de soluções supersaturadas e a consequente formação de cristais e a progressão da calcificação tissular, apesar de ser incapaz de dissolver o cristal já

formado(SCHINKE; AMENDT; TRINDL; PÖSCHKE *et al.*, 1996; VASQUEZ; CUNNINGHAM; MCMAHAN; SIMPSON *et al.*, 2015).

Como ela envolve dois mecanismos distintos, sendo eles antagônicos do ponto de vista do risco cardiovascular (níveis elevados provocam resistência insulínica e níveis reduzidos promovem calcificação vascular),diversos estudos já foram realizados em muitas condições distintas, como na síndrome metabólica, no DM e na doença arterial coronariana (DAC), porém seus resultados foram controversos (JAHNEN-DECHENT; HEISS; SCHÄFER; KETTELER *et al.*, 2011).

Alguns estudos sugeriram que na DRC os níveis de Fetuína-A podem estar reduzidos, levando a maior mortalidade nesses pacientes, o que parece biologicamente plausível considerando a sua ação principal (STENVINKEL; WANG; QURESHI; AXELSSON *et al.*, 2005; WESTENFELD; SCHAFFER; KRUGER; HAARMANN *et al.*, 2009). No entanto, em diabéticos, outros estudos demonstraram uma relação inversa, com níveis mais elevados da Fetuína-A relacionados a pior prognóstico (MEHROTRA; WESTENFELD; CHRISTENSON; BUDOFF *et al.*, 2005).

Por essa razão acredita-se que, no caso da DRC, pode ocorrer inicialmente um aumento do marcador, induzido pela resistência insulínica e pelos fatores de risco adjacentes, seguido de uma depleção induzida por citocinas e toxinas urêmicas (KETTELER; SCHLIEPER; FLOEGE, 2006).

2.3.3 Osteoprotegerina

Outro marcador também tem sido bastante estudado, a OPG, atua inibindo a ação osteoclástica(KAZAMA; SHIGEMATSU; YANO; TSUDA *et al.*, 2002).

A OPG é membro da família dos fatores de necrose tumoral e atua inibindo a diferenciação e ativação dos osteoclastos. Ela faz isso por meio do bloqueio da interação entre o receptor ativador nuclear do fator KB (RANK) e de seu ligante (RANKL) (LACEY; TIMMS; TAN; KELLEY *et al.*, 1998).

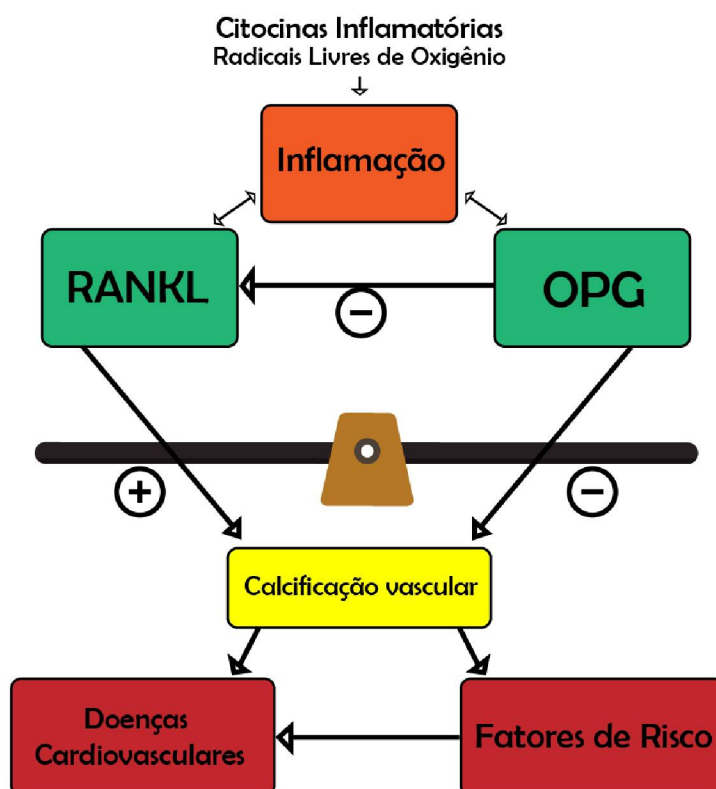


Figura 8 – Mecanismo de ação da OPG. Adaptado de ROCHETTE; MELOUX; RIGAL; ZELLER *et al.* (2019).

Inicialmente a OPG foi estudada como um marcador de osteoporose, especialmente em mulheres pós menopausa, sendo inclusive um alvo terapêutico para o desenvolvimento de novas drogas para essa condição (HAMDY, 2006; KOSTENUIK; SHALHOUB, 2001).

Acreditava-se que níveis mais altos de OPG estariam relacionados a uma proteção contra a calcificação vascular, no entanto, hoje sabemos que níveis elevados estariam marcando uma CV exagerada, como uma resposta fisiológica (ROCHETTE; MELOUX; RIGAL; ZELLER *et al.*, 2019).

Dessa forma, diversos estudos relacionaram altos níveis de OPG com maior mortalidade em uma série de condições como doenças inflamatórias, insuficiência cardíaca (IC), DAC e DRC(KAZAMA; SHIGEMATSU; YANO; TSUDA *et al.*, 2002; MAJERCZYK; WAJDA; HOLECKI; CHUDEK, 2015; OMLAND; UELAND; JANSSON; PERSSON *et al.*, 2008; REWIUK; GRODZICKI, 2015).

Recentemente uma metanálise sugeriu que mesmo na população geral, níveis elevados de OPG podem ser marcadores de maior mortalidade(TSCHIDERER; WILLEIT; SCHETT; KIECHL *et al.*, 2017).

Alguns estudos dentro da DRC já detectaram a sua capacidade em marcar mortalidade geral(MORENA; JAUSSENT; DUPUY; BARGNOUX *et al.*, 2015; NASCIMENTO; HAYASHI; RIELLA; LINDHOLM, 2014). No entanto, a maior parte dos estudos apresentou seguimento em torno de três anos e não realizou uma avaliação detalhada da condição cardiovascular dos pacientes, o que pode ser um potencial viés de confusão, uma vez que pacientes sabidamente cardiopatas apresentam níveis elevados de OPG(DI GIUSEPPE;

BIEMANN; WIRTH; MENZEL *et al.*, 2017; RAAZ-SCHRAUDER; SCHRAUDER; STUMPF; LEWCZUK *et al.*, 2017; SHETELIG; LIMALANATHAN; ERITSLAND; HOFFMANN *et al.*, 2017).

Outra metanálise conduzida recentemente estimou que, para cada aumento de 1pmol/L de OPG levaria a um risco de 4% de mortalidade cardiovascular. Esse estudo analisou 10 trabalhos e considerou uma série de limitações como: a ausência de um valor de corte definido, estudos com população heterogênea entre si, alguns com pequeno número de pacientes e outros essencialmente com população dialítica, concluindo portanto que mais estudos são necessários nesse campo (HUANG; LI; HUANG; HUANG *et al.*, 2020).

Dessa forma, nosso estudo visa complementar a literatura no que diz respeito ao papel desses biomarcadores de calcificação vascular na doença renal crônica.

3. MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo de coorte histórico. Foram selecionados pacientes com DRC entre os estágios 3 e 5D que eram acompanhados clinicamente na Fundação Pró Renal. Esses pacientes já apresentavam dosagem sérica de biomarcadores de calcificação vascular realizados previamente (NASCIMENTO; HAYASHI; RIELLA; LINDHOLM, 2014). Foram então seguidos por meio de acompanhamento do sistema Dialsist®, que é o sistema de prontuários e informações clínicas da fundação Pró-Renal.

3.1.1 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão no estudo foram:

- Possuir doença renal crônica nos estágios 3 a 5D;
- Estar em acompanhamento na Fundação Pró-Renal de Curitiba;
- Possuir os biomarcadores de calcificação vascular dosados.

Os Critérios de exclusão no estudo foram:

- Estar em programa dialítico há menos de 1 mês;
- Para os pacientes em hemodiálise, estar recebendo terapia de hemodiálise por meio de cateter venoso central.
- Idade inferior a 16 anos;
- Portadores de doenças infecciosas previamente conhecidas, como HIV; ou Hepatites B e C;
- Portadores de doença inflamatória conhecida prévia, como artrite reumatoide, lúpus, entre outras.

3.2 Marcadores

3.2.1 Marcadores séricos

A coleta de sangue foi realizada conforme o protocolo do laboratório local: os pacientes permaneceram em jejum durante a noite anterior e o material foi armazenado a -70°C até que o seu processamento fosse realizado. As coletas dos pacientes em hemodiálise foram realizadas no meio da semana entre a segunda e a terceira sessão de hemodiálise e a dos demais pacientes durante as suas consultas regulares.

Os marcadores PTH, Interleucina - 6 (IL-6), Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-Alfa) e Proteína C Reativa (PCR) foram quantificados utilizando ensaio imunométrico no aparelho Immulite Automatic Analyzer (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Deerfield, IL, EUA).

O nível de troponina I de alta sensibilidade foi determinado por ensaio imunométrico com o aparelho Immulite 1000 Analyzer (Siemens Medical Solutions Diagnostics) de acordo com as orientações do fabricante.

Os níveis de albumina, creatinina, ácido úrico, ureia, potássio, cálcio e fósforo foram determinados utilizando o aparelho Konelab 20XT centrifuge analyzer (Thermo Electron Corporation, Finlândia).

Os demais marcadores foram dosados através do método ELISA comercial: OPG (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA), Pentraxina 3 (PTX-3) (Perseus Proteomics Inc., Tóquio, Japão), Receptor Solúvel de produtos finais de glicação avançada (sRAGE), e seu ligante a proteína A12 de ligação ao cálcio (S100A12) (CycLex Co., Nagano, Japão), FGF23 (Millipore Corporate

Headquarters, Billerica, MA, EUA) e Fetuína-A (Epitope Diagnostics Inc, San Diego, CA, EUA).

Todas as análises foram realizadas em parceria da Clínica Pró-Renal com o Laboratório de Doenças Renais do Instituto Karolinska, Estocolmo, Suécia.

3.2.2 Exames de Imagem

A análise de espessamento médio-intimal (EMI) das carótidas - foi realizada por meio de um software de detecção específico (GE Vingmed Ultrasound AS, Noruega), seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (STEIN; KORCARZ; HURST; LONN *et al.*, 2008). O transdutor utilizado foi um M3S de multifrequência ligado a uma estação com o sistema EchopacPC 0.8 (GE Vingmed Ultrasound AS).

A análise ecocardiográfica foi realizada por meio de um transdutor Vivid I (GE Vingmed Ultrasound AS) conectado a um computador com o software EchopacPC versão 0.8 (GE Vingmed Ultrasound AS). A análise bidimensional e o doppler foram realizadas baseadas nas diretrizes vigentes na época pela Sociedade Americana de Ecocardiografia (LANG; BIERIG; DEVEREUX; FLACHSKAMPF *et al.*, 2005; QUINONES; OTTO; STODDARD; WAGGONER *et al.*, 2002).

O doppler tissular foi obtido por meio de imagens das janelas: Apical, 2, 3 e 4 câmeras, obtidas ao final da expiração com o paciente em decúbito lateral esquerdo. A velocidade de contração miocárdica foi aferida nos segmentos basais das paredes ínferosseptal, anterosseptal, anterior, anterolateral, inferior e ínfero lateral do ventrículo esquerdo, com uma área de 10x7mm.

3.3 Participantes e Seguimento

Os pacientes então foram divididos em 3 grupos, de acordo com a modalidade de tratamento em que se encontravam no momento, sendo: hemodiálise, diálise peritoneal e tratamento conservador.

A partir desse momento foi realizado o seguimento por meio de informações contidas no sistema DialSist® por 5 anos. A causa do óbito foi obtida por meio das informações contidas no sistema, e quando não disponível realizava-se a revisão do prontuário do paciente, sendo considerada a informação preenchida no campo “causa imediata de óbito”. Óbito por causa cardiovascular foi considerado quando o CID relatado como causa imediata, intermediária ou de base foi uma doença do aparelho cardiovascular, ou quando o paciente apresentou morte súbita.

Os pacientes que, durante o período de avaliação, mudaram de terapêutica por mais de 1 mês, por exemplo, passaram de diálise peritoneal para hemodiálise, foram excluídos do estudo e contabilizados como censurados para fim de determinação de mortalidade, bem como os pacientes que abandonaram o tratamento ou que mudaram de centro de diálise.

Todos os pacientes em hemodiálise possuíam fistula arteriovenosa e eram tratados com diálise convencional três vezes na semana com membrana de celulose modificada.

Os pacientes em diálise peritoneal eram tratados com diálise peritoneal contínua com 4 trocas utilizando 2 a 2,5 L de solução com 1,5%, 2,5%, ou 4,25% de glicose.

Todos os pacientes seguiram com o seu tratamento habitual para DRC avançada, recebendo as medicações indicadas, como quelantes de fósforo, vitamina D e reposição de ferro quando necessário.

3.4 Análise Estatística

Os dados foram reportados como medianas (Intervalo interquartil) ou média com desvio padrão para as variáveis quantitativas, conforme o apropriado. Para variáveis categóricas foram reportados como frequência e percentual.

Para determinação dos valores de corte dos biomarcadores foi utilizado curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) com as áreas sob a curva ajustadas, considerando-se um intervalo de confiança de 95%. Para a determinação do ponto de corte foi utilizado o método de Youden.

Para verificar o padrão de distribuição das variáveis foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov, sendo divididas entre normais ou não-normais.

Para comparar dois grupos em relação a variáveis contínuas foi utilizado o teste T de Student para variáveis de padrão normal ou o teste não paramétrico de Mann-Whitey para as amostras sem padrão de normalidade.

Para análise de correlação univariada foi estimado o coeficiente de correlação de Spearman.

A análise de mortalidade foi realizada considerando morte por todas as causas e morte de origem cardiovascular. Esses resultados foram descritos por meio de curvas de Kaplan-Meier. Para essa análise foi utilizado o modelo de Fine e Gray. Para análise de mortalidade geral o transplante foi considerado como risco competitivo e para a análise de mortalidade cardiovascular, transplante e outras causas de morte foram consideradas como risco competitivo. A medida de associação estimada foi a *subdistribution hazard ratio* (SHR) com 95% de intervalo de confiança.

Diversos modelos de análise multivariada foram ajustados incluindo como variáveis explicativas os biomarcadores de calcificação vascular que apresentaram significância estatística na análise univariada. Primeiramente foi ajustado um modelo utilizando-se os próprios biomarcadores e em seguida uma série de modelos baseados em variáveis clinicamente relevantes. O primeiro modelo analisou OPG e FGF-23 ajustado com idade e gênero. O segundo modelo utilizou as mesmas variáveis incluindo a presença de doença cardiovascular previamente conhecida ou diabetes. O terceiro modelo utilizou o modelo anterior adicionado a Proteína C Reativa (PCR) como biomarcador de inflamação. E o modelo final utilizou todas as variáveis citadas anteriormente e incluiu o fato de o paciente estar ou não em diálise.

Foram considerados estatisticamente significativos os valores de p menores que 0,05.

O software utilizado para toda a análise foi o Stata/SE v. 14.1 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA), o SPSS (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp) e o Software R (R Development Core Team, 2009. R: A language and environment for statistical computing).

4.RESULTADOS

4.1 Perfil dos pacientes

Dos 145 pacientes incluídos no estudo, 91 estavam em terapia dialítica, sendo que 55 em diálise peritoneal e 36 em hemodiálise (Figura 9). Ao todo, 89 eram homens (Figura 10). A principal causa de doença renal crônica foi hipertensão, seguida de glomerulonefrite (Figura 11).

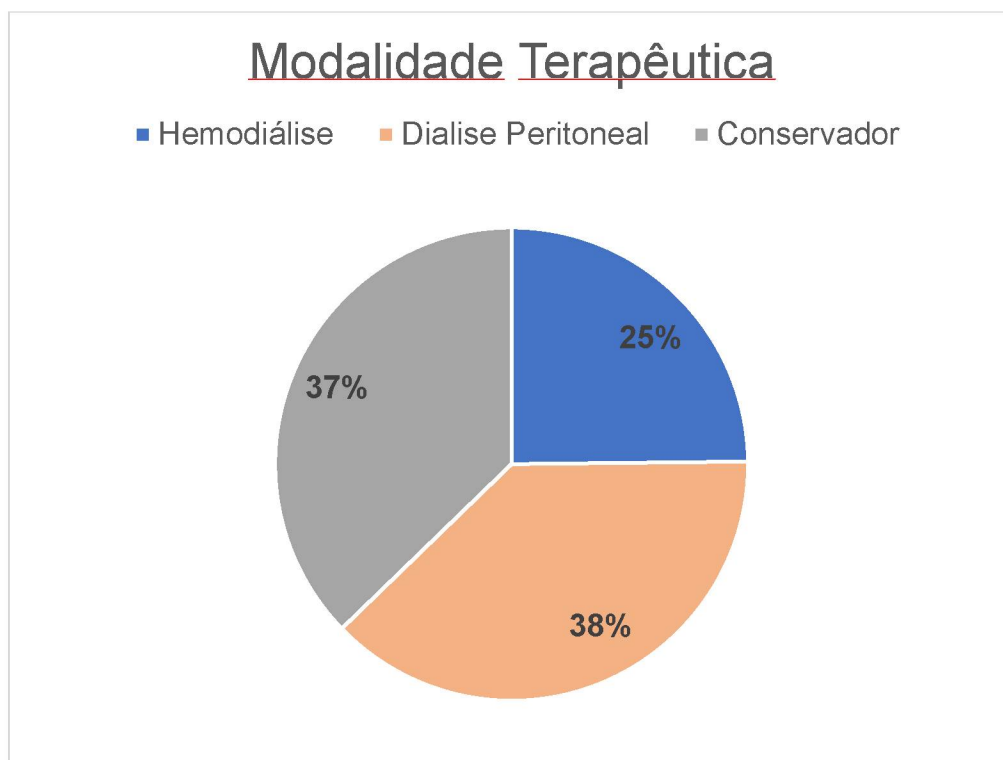


Figura 9: Gráfico da distribuição da população do estudo de acordo com modalidade terapêutica.

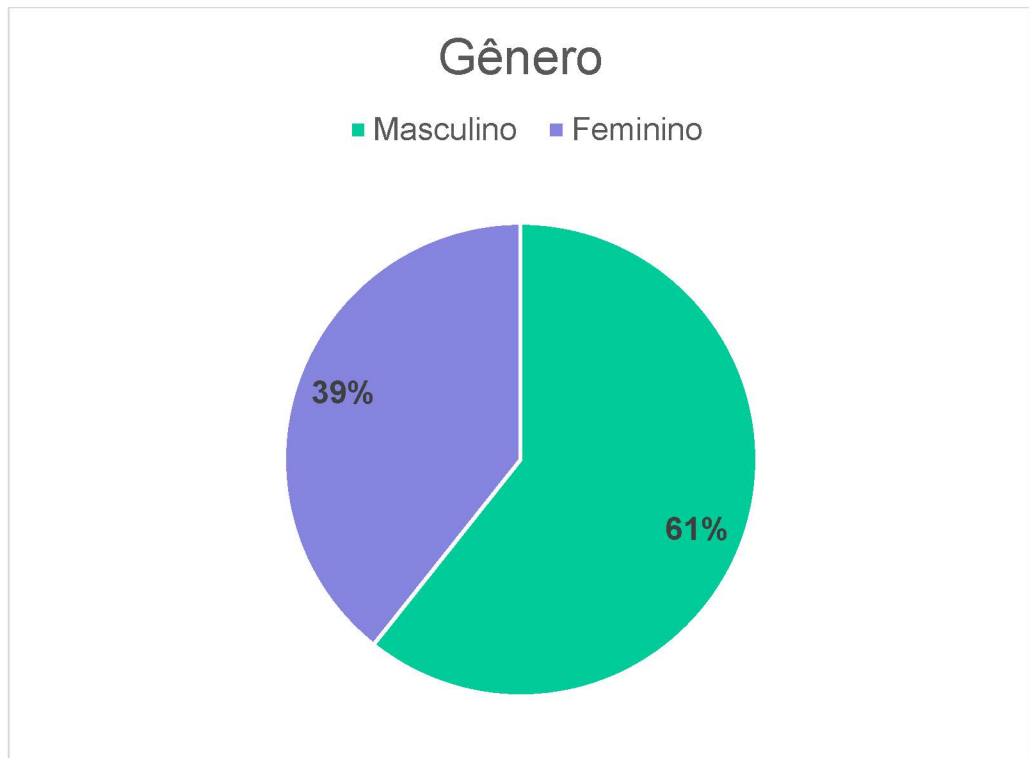


Figura 10: Gráfico da distribuição da população de acordo com o gênero.

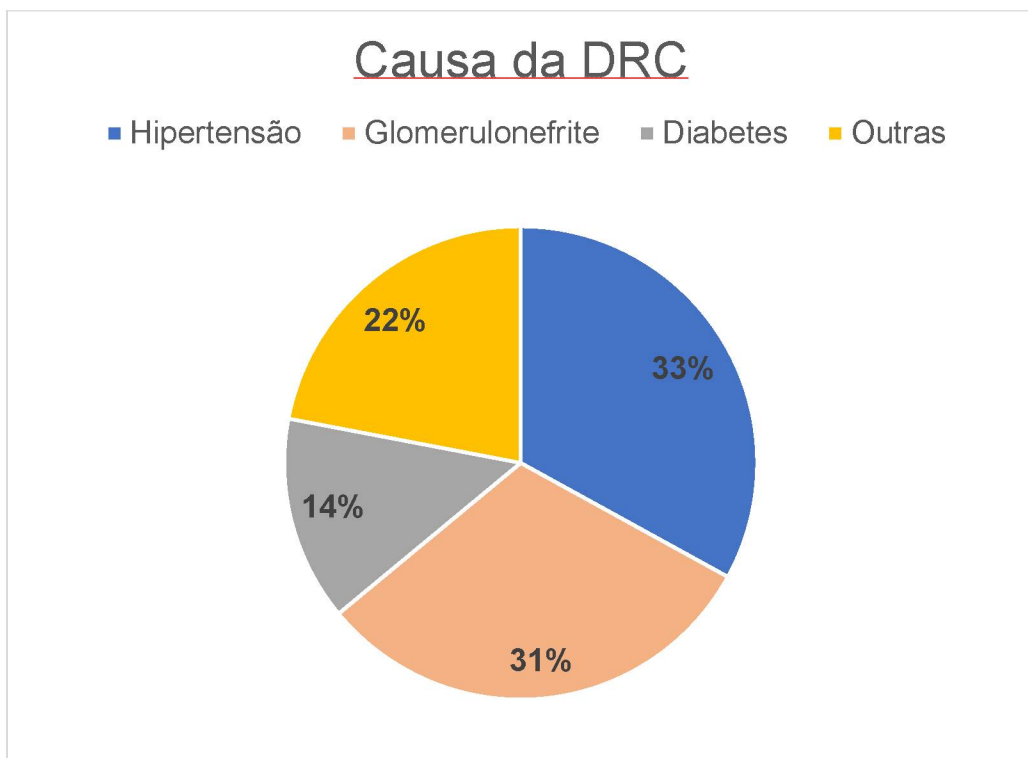


Figura 11: Gráfico da distribuição da população de acordo com a causa da DRC.

Ao final do estudo 25 pacientes foram submetidos a transplante renal e 16 perderam seguimento. O número total de mortes foi 56, sendo 25 de origem cardiovascular (sendo 2 por morte súbita), 17 por infecções e 14 por outras causas (figura 12). Sendo destas, 49 em pacientes dialíticos de apenas 7 em não dialíticos.

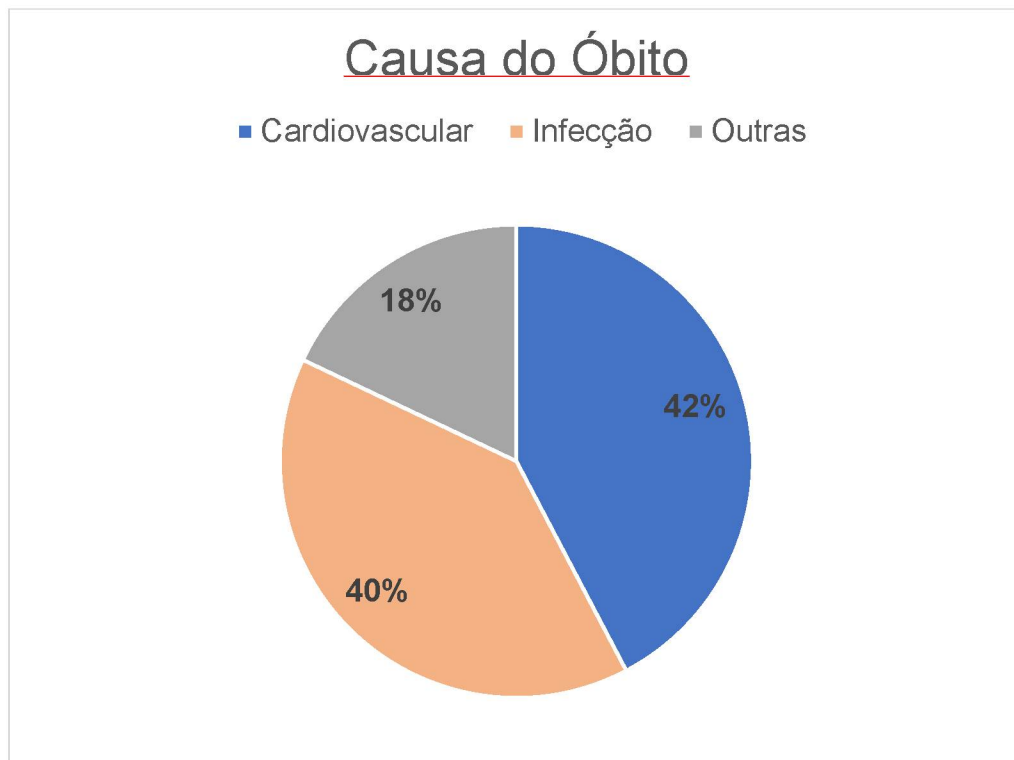


Figura 12: Gráfico de distribuição da causa de óbito.

4.2 Determinação dos pontos de Corte

Por meio do uso de Curva ROC, os pontos de corte determinados para mortalidade geral para OPG foram de 10pmol/L(AUC 0,81),para Fetuína-A de 0,51 pg/mL (AUC 0,56) e para FGF23 de 309 pg/mL (AUC 0,70). As curvas estão expostas na Figura 6.

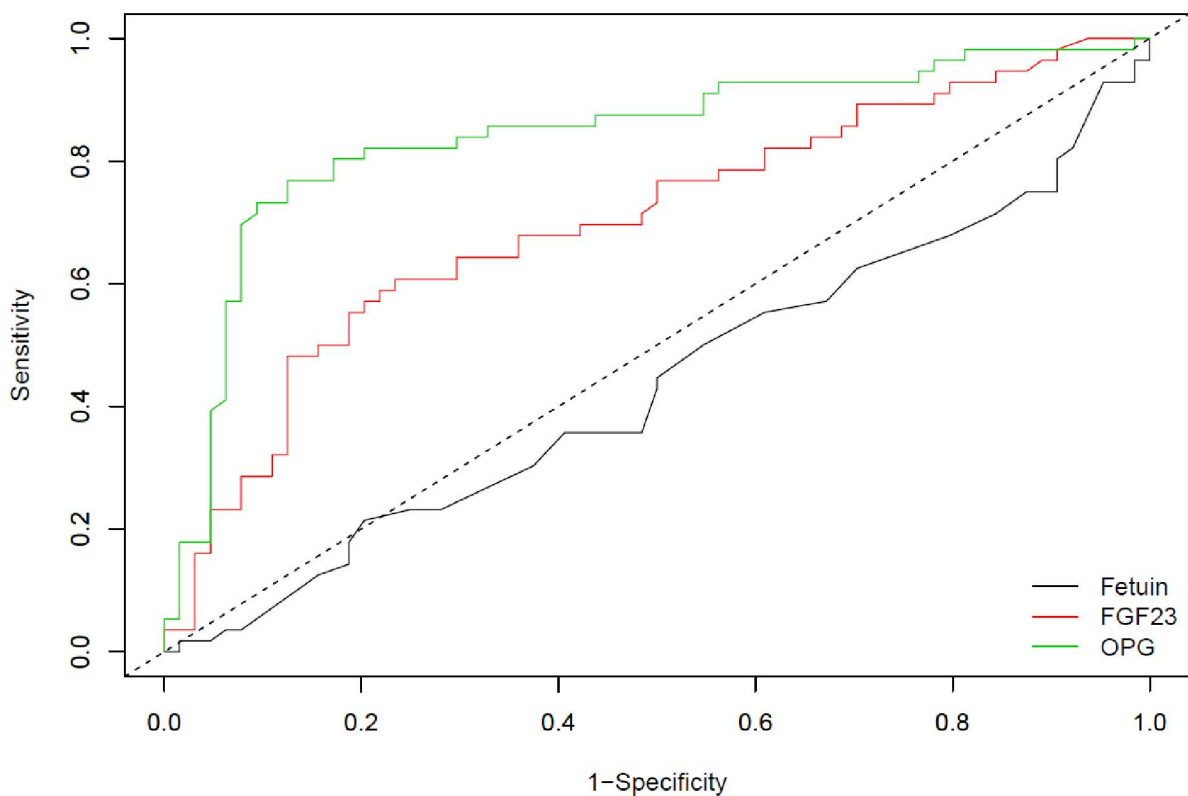


Figura 13: Curvas ROC comparando Fetuína-A (AUC 0,52), FGF-23(AUC 0,70) e OPG (AUC 0,81).

4.3 Perfil dos Grupos

O perfil epidemiológico completo - de acordo com os níveis dos biomarcadores de calcificação vascular - está descrito nas tabelas de 4 a 10.

Tabela 4: Perfil clínico e bioquímico dos pacientes de acordo com os níveis de OPG.

Variável	OPG ≤ 10 pmol/L (n=85)	OPG > 10 pmol/L (n=60)	p
Idade (anos)	55,0 ± 15,2	64,4 ± 13,0	<0,001
Sexo (masculino)	57 (67%)	32 (53,3%)	0,119
Diabetes (Sim)	23 (27%)	20 (33,3%)	0,462
Diálise (Sim)	36 (42%)	55 (91,7%)	<0,001
DCV	14 (16%)	17 (28,3%)	0,102
Hb (g/dL)	12,3 ± 2,0	11,1 ± 2,1	0,001
Albumina (g/dL)	4,2 ± 0,6	3,7 ± 0,6	0,001
P (mg/dL)	4,5 ± 1,7	4,8 ± 1,6	0,351
PTH (pg/mL)	173 ± 202	301 ± 397	0,005
PCR (mg/dL)	5,5 ± 7,6	10,6 ± 14,7	0,017
IL-6 (pg/mL)	5,7 ± 11,9	10,4 ± 13,6	<0,001
TNF-a (pg/mL)	16,9 ± 6,1	19,5 ± 9,3	0,063
PTX3 (pg/mL)	4,0 ± 2,4	6,1 ± 7	0,001
Fetúina-A (pg/mL)	0,43 ± 0,10	0,40 ± 0,11	0,109
FGF-23 (pg/mL)	4273 ± 11106	5013 ± 12023	0,019
S100A (ng/mL)	63,6 ± 74,4	101,8 ± 96,3	0,008
sRAGE (pg/mL)	1981 ± 1214	2577 ± 1124	<0,001
Troponina I (ng/mL)	0,07 ± 0,07	0,19 ± 0,29	<0,001

Fonte: O Autor

Tabela 5: Perfil clínico e bioquímico dos pacientes de acordo com os níveis de Fetuína-A.

Variável	Fetuína-A ≤ 0,51 pg/mL (n=115)	Fetuína-A > 0,51 pg/mL (n=30)	p
Idade (anos)	60,1 + 15,72	54,5 + 11,05	0,002
Sexo (masculino)	71 (61%)	18 (60%)	0,9
Diabetes (Sim)	32 (27%)	11 (36%)	0,3736
Diálise (Sim)	72 (62%)	19 (63%)	0,99
DCV	25 (21%)	6 (20%)	0,30
Hb (g/dL)	11,76 ± 2,2	11,8 ± 1,7	0,788
Albumina (g/dL)	3,862 ± 0,0632	4,055 ± 0,55	0,202
PTH (pg/mL)	223,6 ± 286,5	228,5 ± 352,8	0,929
P (mg/dL)	4,6 ± 1,597	4,8 ± 1,907	0,4857
PCR (mg/dL)	8,077 ± 12,46	5,78 ± 5,042	0,343
IL-6 (pg/mL)	8,348 ± 16,7	4,917 ± 5,296	0,523
TNF-a (pg/mL)	17,88 ± 6,920	18,07 ± 10,03	0,9
PTX3 (pg/mL)	5,01 ± 3,43	4,28 ± 2,78	0,285
FGF-23 (pg/mL)	3593,65 ± 8909	8499 ± 18106	0,2209
OPG (pmol/mL)	9,79 ± 5,1	11,04 ± 6,26	0,38
S100A (ng/mL)	80,1 ± 86,41	76,56 ± 85,21	0,844
sRAGE (pg/mL)	2069 ± 1103	2787 ± 1499	0,02

Fonte: O Autor

Tabela 6: Perfil clínico e bioquímico dos pacientes de acordo com os níveis de FGF-23.

Variável	FGF-23 ≤ 309 pg/mL (n=73)	FGF-23 > 309 pg/mL (n=71)	p
Idade (anos)	63,5 ± 12,69	54,3 ± 15,9	0,002
Sexo (masculino)	43 (59%)	45 (63%)	0,611
Diabetes (Sim)	28 (38%)	15 (21%)	0,029
Diálise (Sim)	24 (32%)	66 (92%)	<0,001
DCV	15 (20%)	16 (22%)	0,84
Hb (g/dL)	12,4 ± 1,9	11,0 ± 2,1	0,001
Albumina (g/dL)	3,9 ± 0,66	3,8 ± 0,58	0,29
P (mg/dL)	3,7 ± 0,8	5,5 ± 1,7	<0,001
PTH (pg/mL)	141 ± 140	309 ± 387	<0,001
PCR (mg/dL)	5,7 ± 9,1	9,7 ± 13,2	0,0391
IL-6 (pg/mL)	7,1 ± 16,7	8,2 ± 6,82	0,601
TNF-α (pg/mL)	16,4 ± 7,056	19,48 ± 7,98	0,0158
PTX3 (pg/mL)	3,97 ± 2,8	5,74 ± 6,51	0,001
Fetúina-A (pg/mL)	0,43 ± 0,9	0,40 ± 1	0,119
OPG (pmol/mL)	8,22 ± 3,2	11,94 ± 6,42	<0,001
S100A (ng/mL)	53 ± 47,4	100 ± 98	0,002
sRAGE (pg/mL)	1828 ± 1148	2617 ± 1175	<0,001
Troponina I (ng/mL)	0,07 ± 0,07	0,19 ± 0,29	<0,001

Fonte: O Autor

Tabela 7: Achados ecocardiográficos, doppler de carótidas e desfecho dos pacientes de acordo com os níveis de OPG.

Variável	OPG ≤ 10 pmol/L (n=85)	OPG > 10 pmol/L (n=60)	p
Disfunção Diastólica	52 (61%)	47 (78,3%)	0,031
Fração de Ejeção >45%	76 (93%)	50 (89%)	0,356
Índice de Massa Ventricular (g/m ²)	58,1 ± 16,6	68.0 ± 23,9	0,008
Espessamento Médio Intimal (mm)	0,67 ± 0,21	0,85 ± 0,42	0,001
Morte por todas as causas	13 (15%)	43 (71%)	<0,001
Morte Cardiovascular	6 (7%)	21 (35%)	<0,001

Fonte: O Autor

Tabela 8: Achados ecocardiográficos, doppler de carótidas e desfecho dos pacientes de acordo com os níveis de Fetuína-A.

Variável	Fetuína-A ≤ 0,51 pg/mL (n=115)	Fetuína-A > 0,51 pg/mL (n=30)	P
Disfunção Diastólica	77 (66%)	22 (73%)	0,66
Fração de Ejeção >45%	107 (93%)	27 (90%)	0,697
Índice de Massa Ventricular (g/m ²)	62,54+20,76	60,53+19,25	0,515
Espessamento Médio Intimal (mm)	0,76±0,35	0,66±0,19	0,15
Morte por todas as causas	44 (38%)	12 (40%)	1
Morte Cardiovascular	22 (19%)	5 (16%)	1

Fonte: O Autor

Tabela 9: Achados ecocardiográficos, doppler de carótidas e desfecho dos pacientes de acordo com os níveis de FGF-23

Variável	FGF-23 ≤ 309 pg/mL (n=73)	FGF-23 > 309 pg/mL (n=71)	P
Disfunção Diastólica	56 (76%)	42 (59%)	0,031
Fração de Ejeção >45%	65 (93%)	68 (92%)	0,762
Índice de Massa Ventricular (g/m²)	60 ± 17	63 + 23	0,311
Espessamento Médio Intimal (mm)	0,73 ± 0,29	0,75 + 0,35	0,55
Morte por todas as causas	22 (30%)	34 (47%)	0,0399
Morte Cardiovascular	9 (12%)	18 (25%)	0,05

Fonte: O Autor

A análise univariada de correlação entre os biomarcadores de calcificação vascular demonstrou correlação fraca positiva entre OPG e FGF 23 ($r=0,26$ $p=0,001$). No entanto, não foi encontrada nenhuma correlação com Fetuína-A (Tabela 10).

Tabela 10: Teste de correlação entre os biomarcadores de calcificação vascular estudados

Correlação	OPG	FGF-23	Fetuína-A
OPG	X	$r=0,25^3$	$r=-0,036^1$
FGF-23	$r=0,25^3$	X	$r=-0,060^2$
Fetuína-A	$r=-0,036^1$	$r=-0,060^2$	X

¹ $p=0,66$; ² $p=0,476$ ³ $p=0,003$

Fonte: O Autor

A comparação entre pacientes diabéticos e não diabéticos também não demonstrou diferenças estatisticamente significativas, apesar de uma tendência de os pacientes sem diabetes serem mais jovens (Tabela 11).

Tabela 11: Perfil de biomarcadores entre pacientes diabéticos e não diabéticos

	DM	Sem DM	p
Idade (anos)	62,4 ± 11,2	57,4 ± 16,1	0,067
Albumina (g/dL)	4,24 ± 1,85	3,92 ± 2,09	0,32
Fosforo (mg/dL)	4,24 ± 2,56	4,47 ± 2,2	0,48
PTH (pg/mL)	191,71 ± 278	239,7 ± 311	0,328
PCR (mg/dL)	6,33 ± 9,9	6,26 ± 9,6	0,95
IL-6 (pg/mL)	5,78 ± 10,96	5,49 ± 8,7	0,8
TNF-a (pg/mL)	9,97 ± 6,9	11,5 ± 9	0,16
PTX3 (pg/mL)	4,57 ± 3,3	6,8 ± 32	0,51

Fonte: O Autor

4.4 Análise de Mortalidade

A análise univariada de mortalidade demonstrou que OPG (>10 pmol/mL) esteve relacionado com maior mortalidade geral e por causas cardiovasculares (SHR 7,34; $p<0,001$ e SHR 7,24; $p<0,001$, respectivamente), bem como FGF-23 (>309 pg/mL) (SHR 2,1; $p<0,01$ e SHR 2,64; $p=0,018$, respectivamente). No entanto Fetuína-A ($>0,51$ pg/mL) não apresentou relevância para mortalidade geral, nem para mortalidade cardiovascular (SHR 1,02; $p=0,94$ e SHR 0,84; $p=0,71$, respectivamente).

Os demais biomarcadores estiveram relacionados com maior mortalidade geral e por causas cardiovasculares: troponina (SHR= 7.73, $p<0.001$ e SHR 10.8, $p<0.001$, respectivamente), log(sRAGE) (SHR= 1.47 $p= 0.150$ e SHR 2.07, $p=0.035$, respectivamente) e Diálise (SHR 4.80, $p<0.001$ e SHR 8.73, $p=0.003$, respectivamente).

Para FGF-23 e OPG, as curvas de Kaplan Meier demonstraram uma diferença inicial de mortalidade entre os grupos (Figuras 11,12,13 e 14) com aumento no decorrer do tempo. Já para Fetuína-A, a diferença entre os grupos permaneceu igual no decorrer do tempo (Figuras 14 e 19).

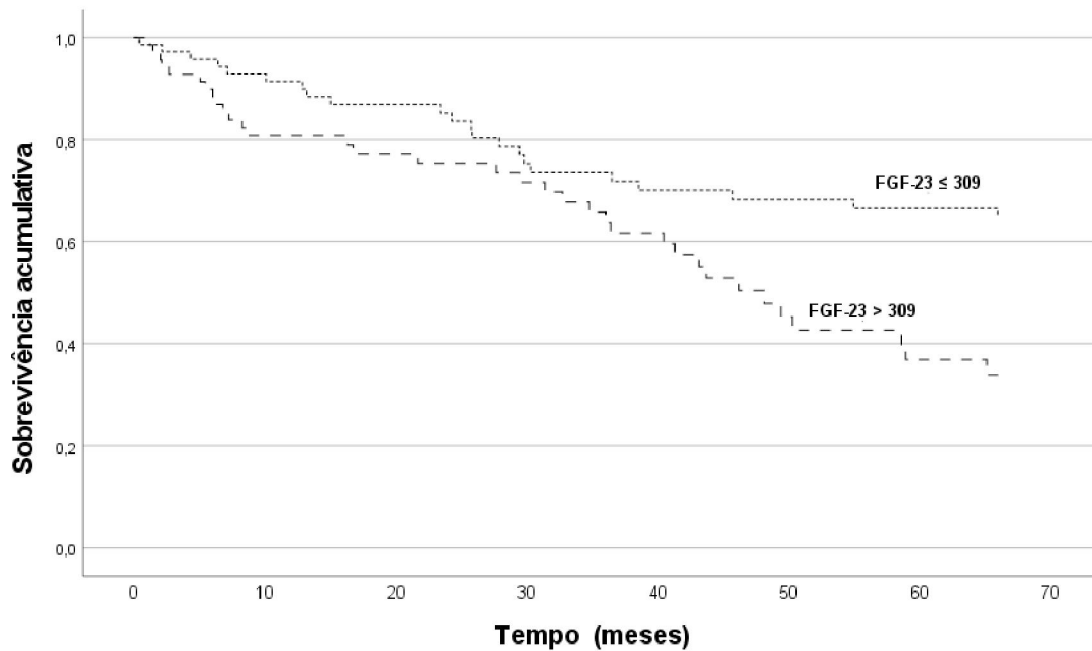


Figura 14: Curva de Kaplan Meier para mortalidade por todas as causas, comparando grupos com FGF-23 ≤ 309 pg/mL ou FGF-23 >309 pg/mL.

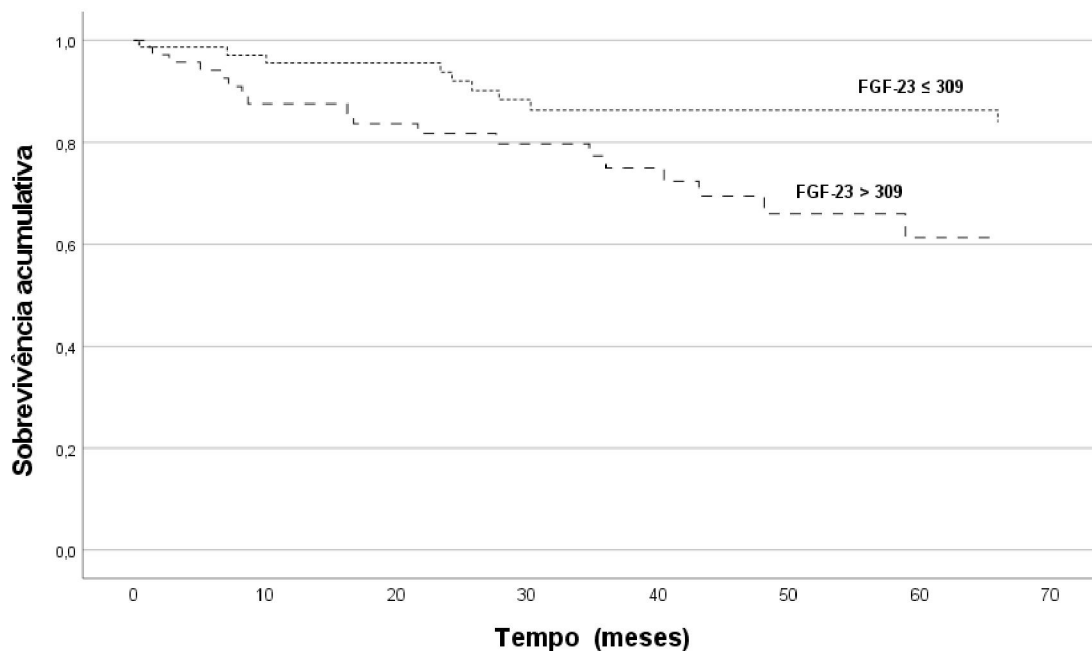


Figura 15: Curva de Kaplan Meier para mortalidade por causas cardiovasculares, comparando grupos com FGF-23 ≤ 309 pg/mL ou FGF-23 >309 pg/mL.

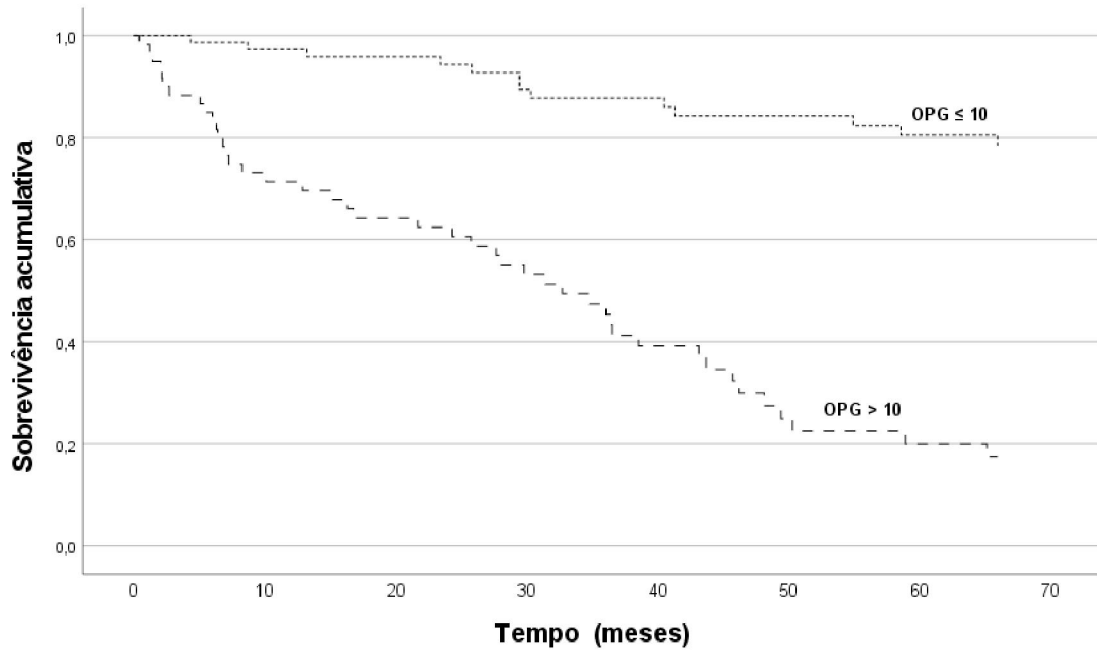


Figura 16: Curva de Kaplan Meier para mortalidade por todas as causas, comparando grupos com OPG ≤ 10 pmol/L ou OPG > 10 pmol/L.

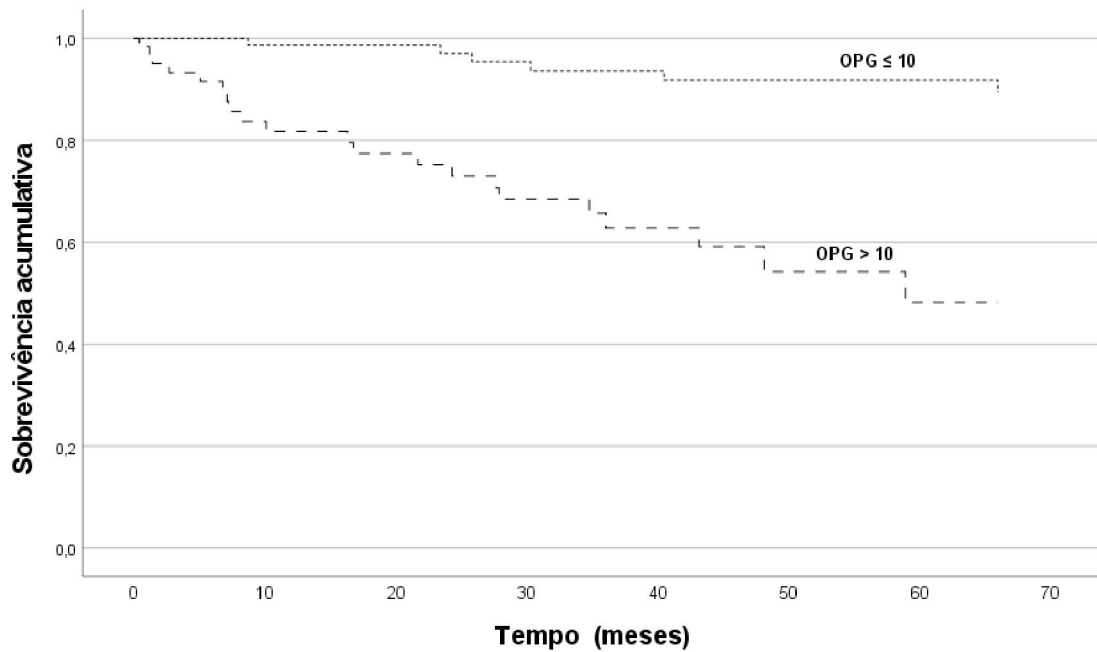


Figura 17: Curva de Kaplan Meier para mortalidade por causas cardiovasculares, comparando grupos com OPG ≤ 10 pmol/mL ou OPG > 10 pmol/mL

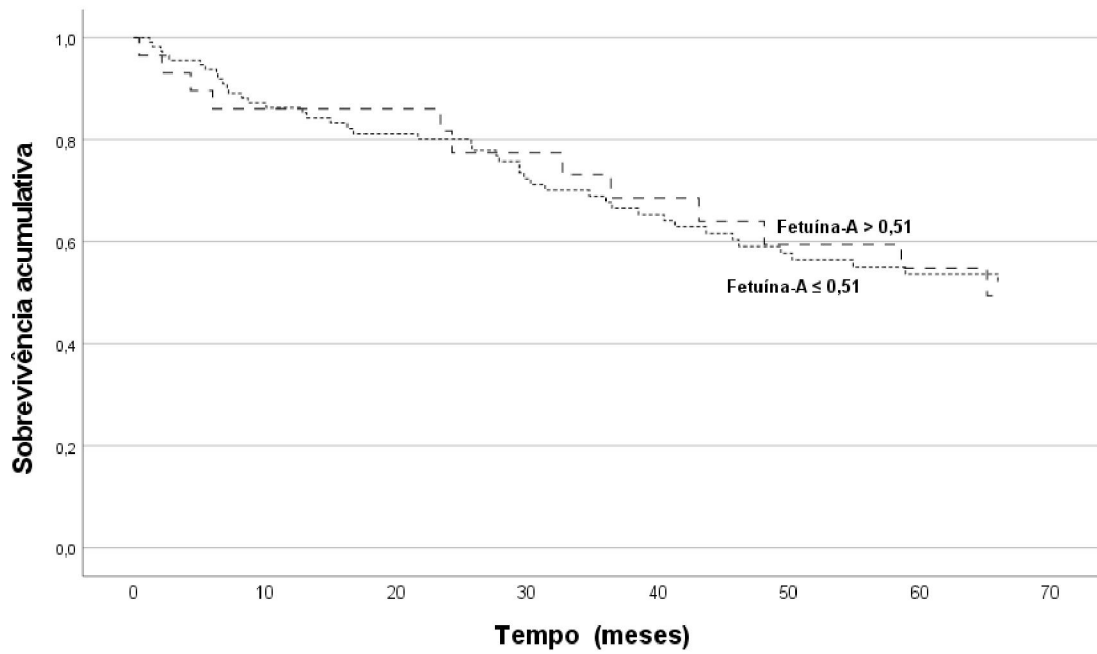


Figura 18: Curva de Kaplan Meier para mortalidade por todas as causas, comparando grupos com Fetuina-A ≤ 0,51 pg/mL ou Fetuina-A > 0,51pg/mL

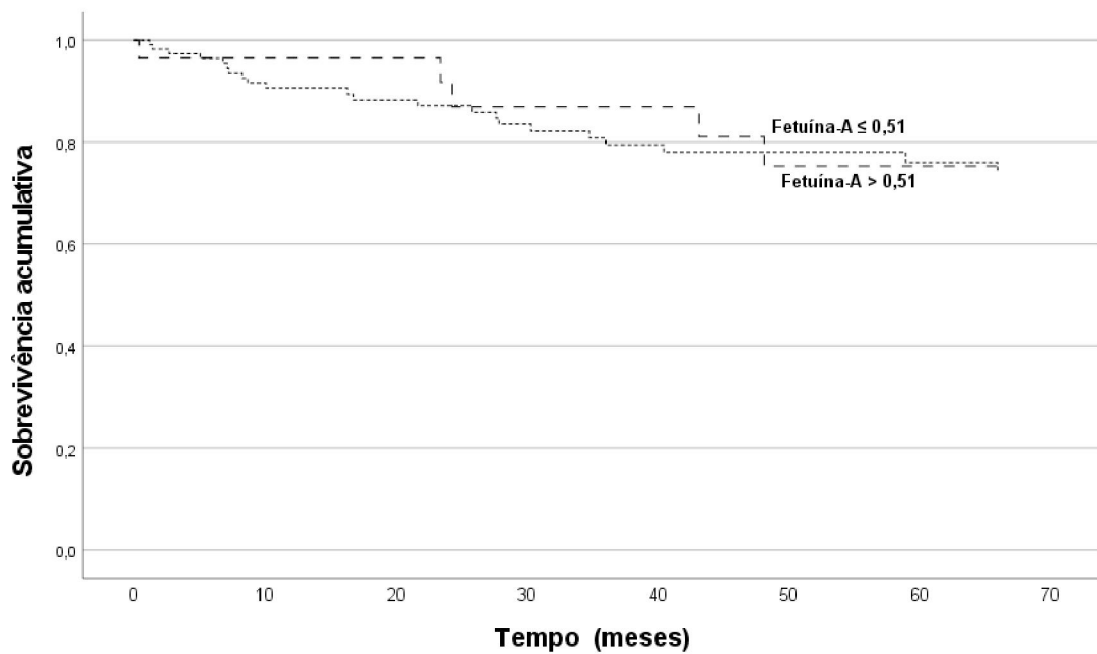


Figura 19: Curva de Kaplan Meier para mortalidade por causas cardiovasculares, comparando grupos com Fetuina-A ≤ 0,51 pg/mL ou Fetuina-A > 0,51pg/mL

4.5 Análise de Mortalidade Multivariada

No modelo de análise multivariada incluindo OPG e FGF-23, encontramos OPG como o biomarcador independente, tanto para mortalidade geral quanto para mortalidade cardiovascular (tabela 12).

Tabela 12: Modelo de análise multivariada utilizando OPG e FGF-23, considerando mortalidade geral e morte de origem cardiovascular.

Modelo	Variável	p *	SHR	CI 95%
Mortalidade Geral	OPG	<0,001	7,07	3,69 – 13,56
	FGF23	0,61	1	0,49 – 1,52
Morte Cardiovascular	OPG	<0,001	4,98	2,02 – 12,28
	FGF23	0,51	1	0,58 – 2,97

Fonte: O Autor

Na análise multivariada considerando o fosforo como covariável, OPG e FGF 23 continuaram como marcadores independente de mortalidade.

Tabela 13: Modelo de análise multivariada utilizando Fosforo junto com OPG e FGF-23.

Modelo	Variável	p *	SHR	CI 95%
Mortalidade Geral	OPG	<0,001	5,75	5,75 – 32,408
	Fosforo	0,66	0,94	0,725 – 1,226
Morte Cardiovascular	OPG	<0,001	7,07	3,69 – 13,56
	Fosforo	0,26	0,83	0,59 – 1,15
Mortalidade Geral	FGF-23	<0,08	2,094	0,706 – 1,174
	Fosforo	0,46	0,9	0,9 – 4,869
Morte Cardiovascular	FGF-23	0,035	3,08	1,08 – 8,82
	Fosforo	0,1	0,747	0,52 – 1,058

Na análise multivariada, no modelo incluindo idade e sexo, OPG foi um marcador independente para mortalidade geral e cardiovascular. Nos demais modelos, quando incluímos o histórico de doença cardiovascular, diabetes e PCR o resultado foi similar. No entanto, quando a diálise foi incluída, essa se tornou o principal marcador independente (Tabelas 14 a 17).

Tabela 14: Modelo de análise multivariada para mortalidade por todas as causas, utilizando OPG como marcador.

Modelo	Variável	p *	SHR	CI 95%
Modelo 1	OPG	<0,001	1,08	1,05 – 1,12
	Idade	0,079	1,02	1,00 – 1,05
	Sexo (masculino)	0,145	0,68	0,40 – 1,14
Modelo 2	OPG	<0,001	1,08	1,05 – 1,12
	Age	0,128	1,02	1,00 – 1,04
	Sexo (masculino)	0,109	0,64	0,40 – 1,10
	DM	0,654	0,87	0,48– 1,58
	DCV	0,277	1,44	0,74 – 2,79
Modelo 3	OPG	<0,001	1,08	1,04 – 1,12
	Idade	0,121	1,02	1,00 – 1,05
	Sexo (masculino)	0,089	0,62	0,36 – 1,08
	DM	0,823	0,93	0,50 – 1,72
	DCV	0,371	1,40	0,68 – 2,85
	PCR	0,179	1,01	0,99 – 1,03
Modelo 4	OPG	0,088	1,03	1,00 – 1,07
	Idade	0,004	1,04	1,01 – 1,06
	Sexo (masculino)	0,161	0,68	0,39 – 1,17
	DM	0,968	1,01	0,54 – 1,89
	DCV	0,551	1,24	0,61 – 2,54
	PCR	0,689	1,00	0,99 – 1,02
	Diálise	0,001	4,88	1,96 – 12,1

Fonte: O Autor

Tabela 15: Modelo de análise multivariada para mortalidade por causas cardiovasculares, utilizando OPG como marcador.

Modelo	Variável	p *	SHR	CI 95%
Modelo 1	OPG	<0,001	1,10	1,04 – 1,15
	Idade	0,855	1,00	0,97 – 1,03
	Sexo (masculino)	0,879	0,94	0,44 – 2,02
Modelo 2	OPG	<0,001	1,10	1,04 – 1,16
	Idade	0,929	1,00	0,97 – 1,03
	Sexo (masculino)	0,833	0,92	0,43 – 1,99
	DM	0,783	1,12	0,50 – 2,53
	DCV	0,426	1,43	0,60 – 3,42
Modelo 3	OPG	0,001	1,10	1,04 – 1,16
	Idade	0,757	1,00	0,96 – 1,03
	Sexo (masculino)	0,904	1,05	0,48 – 2,30
	DM	0,687	1,18	0,52 – 2,68
	DCV	0,340	1,53	0,64 – 3,66
	PCR	0,885	1,00	0,96 – 1,04
Modelo 4	OPG	0,131	1,05	0,98 – 1,12
	Idade	0,640	1,01	0,98 – 1,04
	Sexo (masculino)	0,727	1,15	0,52 – 2,55
	DM	0,500	1,34	0,57 – 3,11
	DCV	0,525	1,33	0,56 – 3,16
	PCR	0,603	0,99	0,95 – 1,03
	Diálise	0,020	6,16	1,34 – 28,4

Fonte: O Autor

Tabela 16: Modelo de análise multivariada para mortalidade por todas as causas, utilizando FGF-23 como marcador.

Modelo	Variável	p *	SHR	CI 95%
Modelo 1	FGF-23	0,004	2,37	1,32 - 4,24
	Idade	0,001	1,04	1,02 - 1,07
	Sexo (masculino)	0,077	0,63	0,37 - 1,05
Modelo 2	FGF - 23	0,005	2,31	1,29 - 4,15
	Idade	0,001	1,04	1,02 - 1,07
	Sexo (masculino)	0,072	0,61	0,36 - 1,04
	DM	0,98	1,01	0,56 - 1,81
	DCV	0,52	1,23	0,65 - 2,34
Modelo 3	FGF - 23	0,029	2,09	1,08 - 4,03
	Idade	0,003	1,04	1,01 - 1,07
	Sexo (masculino)	0,056	0,58	0,33 - 1,01
	DM	0,83	1,07	0,58 - 1,98
	DCV	0,59	1,22	0,6 - 2,48
	PCR	0,42	1,01	0,99 - 1,03
Modelo 4	FGF - 23	0,75	0,89	0,44 - 1,81
	Idade	0,003	1,04	1,01 - 1,07
	Sexo (masculino)	0,16	0,67	0,38 - 1,17
	DM	0,81	1,08	0,58 - 2
	DCV	0,59	1,21	0,61 - 2,37
	PCR	0,67	1	0,99 - 1,03
	Diálise	<0,001	6,55	2,49 - 19,12

Tabela 17: Modelo de análise multivariada para mortalidade por causas cardiovasculares, utilizando FGF-23 como marcador,

Modelo	Variável	p *	SHR	CI 95%
Modelo 1	FGF-23	0,03	2,72	1,1 - 6,72
	Idade	0,068	1,03	1 - 1,06
	Sexo (masculino)	0,74	0,88	0,42 - 1,86
Modelo 2	FGF - 23	0,036	2,72	1,07 - 6,95
	Idade	0,12	1,03	0,99 - 1,06
	Sexo (masculino)	0,77	0,89	0,42 - 1,92
	DM	0,46	1,35	0,61 - 2,97
	DCV	0,82	1,12	0,44 - 2,86
Modelo 3	FGF - 23	0,052	2,59	0,99 - 6,79
	Idade	0,22	1,02	0,99 - 1,06
	Sexo (masculino)	0,95	1,03	0,47 - 2,26
	DM	0,39	1,43	0,63 - 3,21
	DCV	0,67	1,23	0,48 - 3,13
	PCR	0,78	0,99	0,96 - 1,03
Modelo 4	FGF - 23	0,93	1,05	0,33 - 3,39
	Idade	0,31	1,02	0,98 - 1,05
	Sexo (masculino)	0,72	1,16	0,52 - 2,58
	DM	0,41	1,43	0,61 - 3,37
	DCV	0,66	1,24	0,49 - 3,12
	PCR	0,58	0,99	0,95 - 1,03
	Diálise	0,017	8,51	1,46 - 53,95

5. DISCUSSÃO

A principal causa de mortalidade em nosso estudo foram as doenças cardiovasculares e esse resultado é compatível com o que temos na literatura. Estudos populacionais já demonstraram um aumento progressivo de mortalidade cardiovascular com a piora da função renal (THOMPSON; JAMES; WIEBE; HEMMELGARN *et al.*, 2015). A principal causa de DRC foi hipertensão arterial, o que também é compatível com os dados locais (PICCOLLI; NASCIMENTO; RIELLA, 2017).

Em nossa análise encontramos correlação entre FGF-23 e OPG. Um estudo prévio com 51 pacientes demonstrou esse mesmo resultado (SIOMOU; CHALLA; PRINTZA; GIAPROS *et al.*, 2011). Acredita-se que isso ocorra, pois, a OPG pode ter sua produção exacerbada em resposta ao remodelamento ósseo da DRC e o FGF-23 aumentar em resposta a hiperfosfatemia.

Recentemente um estudo genético demonstrou outra possível relação entre esses 2 biomarcadores, com o FGF-23 sendo capaz de induzir a expressão do gene de OPG nas células da musculatura lisa dos vasos, estando exacerbado em diabéticos (NAKAHARA; KAWAI-KOWASE; MATSUI; SUNAGA *et al.*, 2016).

Não encontramos correlação de Fetuína-A com nenhum dos outros marcadores de calcificação vascular estudados. *Mattizoli et al.* propôs uma potencial regulação da produção de Fetuína-A pelo FGF 23, ocorrendo principalmente nos osteócitos (MATTINZOLI; RASTALDI; IKEHATA; ARMELLONI *et al.*, 2016). No entanto, na época de realização desse estudo, sua metodologia foi questionada (JAHNEN-DECHENT; BRYLKA; SCHINKE;

MCKEE, 2016). Já no ano de 2019 novamente essa relação foi encontrada nas células mesenquimais(MATTINZOLI; IKEHATA; TSUGAWA; ALFIERI *et al.*, 2019; MATTINZOLI; IKEHATA; TSUGAWA; ALFIERI *et al.*, 2018). No entanto, todos esses estudos foram realizados em modelos *in vitro*, os estudos *in vivo* que avaliaram esses biomarcadores também não encontraram correlação positiva(ROOS; LUTZ; SALMHOFER; LUPPA *et al.*, 2008), sugerindo que essa relação até possa existir do ponto de vista bioquímico, mas sem impacto clínico direto no paciente.

Apesar de estudos terem sugerido o uso da relação Fetuin/OPG, os dados atuais não demonstraram correlação entre essas variáveis, o que é compatível com nossos resultados (KIM; KIM; HAN; YOON *et al.*, 2013; PATEINAKIS; PAPAGIANNI; DOUMA; EFSTRATIADIS *et al.*, 2013).

Uma associação interessante foi encontrada entre os níveis séricos de sRAGE e os biomarcadores de calcificação vascular. Essa associação não está totalmente compreendida mas alguns autores sugerem que os produtos de glicação avançada podem estimular a atividade osteoclástica e elevar os níveis de OPG circulantes(NDIP; WILKINSON; JUDE; BOULTON *et al.*, 2014; YOSHIDA; FLEGLER; KOZLOV; STERN, 2009). Para a associação com FGF-23 um estudo de 2017 demonstrou que os produtos de glicação avançada são capazes de induzir a produção de FGF23 por meio da indução genética. Esse achado pode servir como base para futuros estudos(BÄR; WÄCHTER; WEGE; NAVARRETE SANTOS *et al.*, 2017). A justificativa para a associação com Fetuína-A não está clara na literatura, no entanto, um estudo de 2015 detectou o mesmo fenômeno, demonstrando a capacidade da Fetuína-A em prever a intensidade da ação dos produtos de glicação avançada na íntima dos vasos

(JANDA; KRZANOWSKI; GAJDA; DUMNICKA *et al.*, 2015). A análise dos produtos de glicação avançada não estava no escopo desse trabalho, mas abre caminho para estudos futuros.

Até o momento não havia relato na literatura de algum estudo utilizando curva ROC para determinar o valor de corte dos biomarcadores de calcificação vascular. No entanto, um estudo utilizou essa metodologia para comparar diferentes biomarcadores e encontrou um resultado similar, sendo a OPG o biomarcador com maior área sobre a curva de todos (ALDERSON; RITCHIE; MIDDLETON; LARSSON *et al.*, 2016).

Dentre os biomarcadores estudados, a Fetúina-A não demonstrou estar relacionada com piores desfechos. Estudos prévios haviam sido inconclusivos a esse respeito, alguns sugerindo que níveis elevados fossem relacionados a maior mortalidade e outros que a mortalidade estaria relacionada aos níveis reduzidos (COEN; MANNI; AGNOLI; BALDUCCI *et al.*, 2006; EL-SHEHABY; ZAKARIA; EL-KHATIB; MOSTAFA, 2010). Diversos estudos obtiveram resultado semelhante ao nosso com relação à Fetúina-A, não sendo considerado um marcador de morte geral ou por causas cardiovasculares (ALDERSON; RITCHIE; MIDDLETON; LARSSON *et al.*, 2016; HONDA; QURESHI; HEIMBÜRGER; BARANY *et al.*, 2006).

Esse dado pode ser corroborado quando analisamos a curva ROC desse biomarcador, onde encontramos uma linha praticamente reta com uma área sob curva mínima. Uma explicação possível para essa divergência pode ser o fato de que esse biomarcador apresenta uma ampla variabilidade durante o dia, inclusive se for dosado antes e após a diálise (SHOUMAN; ISMAIL; BADR; ABDELRAHMAN *et al.*, 2015). A maior parte dos estudos, incluindo o nosso, fez

uma dosagem do biomarcador num momento único, podendo afetar os resultados.

O principal achado do nosso estudo foi o fato de que OPG e FGF 23 são biomarcadores independentes de mortalidade, apesar de outros fatores confundidores como idade, sexo, diabetes, presença de doença cardiovascular ou mesmo a inflamação.

Alguns estudos prévios haviam demonstrado que a OPG poderia ser maior em homens e em pessoas mais idosas(MAKHLUF; MUELLER; MIZUNO; GLOWACKI, 2000; SZULC; HOFBAUER; HEUFELDER; ROTH *et al.*, 2001). Em nosso estudo também encontramos essa relação com a idade, sendo OPG maior nas pessoas com mais de 60 anos. Porém, não encontramos diferença quanto ao sexo. Quanto à FGF23, alguns autores postularam uma relação inversa com a idade, afirmando ser maior em indivíduos mais jovens, como encontrado por Imanishi *et al.* em seu trabalho, por um mecanismo ainda não totalmente compreendido(IMANISHI; INABA; NAKATSUKA; NAGASUE *et al.*, 2004). Esse relato é corroborado por nossos achados, em que os pacientes com menos de 60 anos apresentaram níveis maiores de FGF-23, com significância estatística.

Esses dados podem nos apontar a possibilidade de idade e sexo serem fatores de confusão para análise de mortalidade, porém, quando incluímos esses fatores na análise multivariada, tanto OPG quanto FGF-23 continuaram apresentando-se como marcadores independentes de mortalidade.

A ideia da OPG como biomarcador de aterosclerose e disfunção endotelial pode ser observada em nosso estudo quando encontramos uma espessura médio-intimal maior nos pacientes com níveis maiores de OPG. Esse resultado

pode ser justificado pelo fato de estudos *in vitro* sugerirem que a OPG possui capacidade de induzir modificações na musculatura lisa dos vasos, promovendo morte celular e liberação de metaloproteinases (MORAN; MCCANN; KARAN; NORMAN *et al.*, 2005).

Quando analisamos nossos resultados, podemos perceber que não houve diferença estatisticamente significativa entre o espessamento intimal das carótidas entre os grupos. Alguns estudos sugerem que pode haver relação entre aterosclerose e FGF-23 em diferentes populações (DIMAS; ILIADIS; TEGOS; SPIROGLOU *et al.*, 2015; KESTENBAUM; SACHS MICHAEL; HOOFNAGLE ANDY; SISCOVICK DAVID *et al.*, 2014). No entanto, diversos outros trabalhos tiveram resultados divergentes, alguns deles não encontrando relação entre esses biomarcadores (PARK; JO; HAN; KIM *et al.*, 2013) e outros encontrando uma relação inversa (ASHIKAGA; HONDA; SUZUKI; HOSAKA *et al.*, 2010). Dentre esses estudos um que merece destaque é Turan *et al* (2016) em que o FGF-23 foi um biomarcador de calcificação vascular, porém sem relação com o espessamento médio-intimal carotídeo. O autor sugeriu que esse resultado pode ocorrer pois o FGF-23 estaria relacionada à calcificação direta do vaso, mediada pela relação entre fósforo e cálcio, sem necessariamente a formação de uma placa aterosclerótica (TURAN; KIRCELLI; YAPRAK; SISMAN *et al.*, 2016).

Quanto a função ventricular, outros estudos também haviam demonstrado uma relação inversa entre OPG e fração de ejeção (LINDBERG; JENSEN; HOFFMANN; IVERSEN *et al.*, 2014; OMLAND; DRAZNER; UELAND; ABEDIN *et al.*, 2007; UELAND; DAHL; KJEKSHUS; HULTHE *et al.*, 2011). Porém, a população desses estudos era diferente, apresentava apenas pacientes cardiopatas sem doença renal crônica. Estudos com populações mais

semelhantes à do nosso estudo também não encontraram essa relação (SHETELIG; LIMALANATHAN; ERITSLAND; HOFFMANN *et al.*, 2017). No entanto, todos esses estudos possuem algo em comum com o nosso: relação direta entre OPG e Massa Ventricular. A hipótese postulada por Omland *et al* (2007), seria de que a OPG seria estimulada pela resposta inflamatória ventricular induzida pela sobrecarga de volume.

O FGF-23 também já havia sido relacionada com maior massa ventricular esquerda (GUTIERREZ; JANUZZI; ISAKOVA; LALIBERTE *et al.*, 2009). Esses dados podem parecer à primeira vista divergentes do nosso resultado, que não encontrou massa ventricular maior nos pacientes com maiores níveis de FGF-23, porém, esse estudo comparou pacientes com doença renal crônica com a população normal, o que por si só já é um viés de confusão, uma vez que a massa ventricular esquerda já é sabidamente maior em pacientes com doença renal crônica, bem como os níveis de FGF-23 já estão elevados mesmo na fase inicial, além de ambos elevarem em resposta aos níveis séricos de fósforo (CHUE; EDWARDS; MOODY; STEEDS *et al.*, 2012; GLASSOCK; PECOITS-FILHO; BARBERATO, 2009; ISAKOVA; WAHL; VARGAS; GUTIÉRREZ *et al.*, 2011). Por isso, quando analisamos os dados secundários do estudo de Guiterrez *et al* (2009), vemos que para os pacientes já pacientes com doença renal crônica essa relação não foi válida, sendo compatível com os nossos resultados.

Um dado curioso encontrado foram menores níveis de FGF-23 em indivíduos diabéticos. Uma subanálise do estudo *Reason for Geographic and Racial Differences in Stroke* (REGARDS) comparando a resistência insulínica com níveis de FGF-23 encontrou uma associação positiva entre esses

biomarcadores, mas quando analisou a população com doença renal crônica essa relação não foi encontrada (HANKS; CASAZZA; JUDD; JENNY *et al.*, 2015). Uma hipótese para esse fenômeno poderia ser o fato de diabéticos terem uma tendência a apresentar uma doença óssea de baixa remodelação, com PTH mais baixo e conseqüente menor FGF-23, porém quando comparamos os pacientes com e sem diabetes vemos que não há diferença estatisticamente significativa entre esses grupos para fosforo, PTH, idade, albumina, PCR, e outros marcadores inflamatórios. Dessa forma, esse mecanismo ainda não está totalmente explicado, recentemente alguns trabalhos sugeriram que a infusão de insulina exógena pode reduzir os níveis circulantes de FGF-23 e os pacientes renais crônicos avançados tendem a utilizar mais insulina como terapia para o diabetes (BÄR; FEGER; FAJOL; KLOTZ *et al.*, 2018).

Alguns estudos já haviam demonstrado relação entre OPG e FGF-23 e calcificação vascular em diabéticos (FREEDMAN; DIVERS; RUSSELL; BOWDEN *et al.*, 2015; HARPER; FORDE; DAVENPORT; ROCHFORT *et al.*, 2016; OLESEN; LEDET; RASMUSSEN, 2005). No entanto, esses resultados ou foram obtidos em modelo experimental ou então em população totalmente diabética. Não há relatos de uma análise comparando esses níveis em pacientes com de doença renal crônica diabética e não diabética. Já sabemos também que o dano renal tem maior impacto em calcificação vascular do que o diabetes em si (PALIT; KENDRICK, 2014). Possivelmente esse fato possa explicar o porquê não termos encontrado diferença entre esses biomarcadores e o fato de o paciente possuir ou não diabetes.

Apesar desses resultados, OPG e FGF-23 continuaram sendo um marcador independente, mesmo quando foi incluída a presença de DCV prévia ou DM nos modelos de análise.

Alguns estudos prévios haviam postulado que os níveis de OPG poderiam estar afetados pela inflamação, pois haviam detectado que a expressão de OPG no tecido vascular poderia ser induzida por citocinas inflamatórias (ZHANG; FU; MYLES; ZHU *et al.*, 2002). Em nosso estudo detectamos uma correlação positiva entre biomarcadores inflamatórios (IL-6 e PCR) e OPG, corroborando essa hipótese.

Diversos estudos também já encontraram correlação positiva entre biomarcadores inflamatórios e FGF-23, principalmente para a PCR (MANGHAT; FRASER; WIERZBICKI; FOGELMAN *et al.*, 2010). Duas hipóteses foram estabelecidas para esse mecanismo, a primeira de que o FGF-23 poderia induzir indiretamente a inflamação por meio da redução provocada de níveis séricos de vitamina D por meio da inibição da 1-hidroxilase e estimulação da 24-hidroxilase (HASEGAWA; NAGANO; URAKAWA; YAMAZAKI *et al.*, 2010; SHIMADA; HASEGAWA; YAMAZAKI; MUTO *et al.*, 2004). A outra seria por meio da indução direta, uma vez que o FGF-23 é capaz de ativar receptores hepáticos e do tecido adiposo, aumentando a produção de citocinas inflamatórias (KUROSU; CHOI; OGAWA; DICKSON *et al.*, 2007). Nosso estudo demonstrou uma associação positiva entre FGF-23 e PCR, mas não com IL-6.

Apesar de termos encontrado níveis significativamente maiores de biomarcadores inflamatórios no grupo com níveis mais elevados de OPG e FGF-23, quando a PCR foi incluída na análise multivariada, OPG e FGF-23

continuaram como marcadores independentes de mortalidade geral, e apenas OPG para mortalidade por causas cardiovasculares.

Alguns estudos também haviam proposto um potencial papel anti-inflamatório da Fetuína-A, no entanto, não encontramos qualquer associação entre níveis desse biomarcador e biomarcadores inflamatórios (CHERTOV; ERMOLAEVA; SATPAEV; SASCHENKO *et al.*, 1994).

Quando incluímos a diálise no modelo de análise multivariada, todos os demais biomarcadores perderam poder estatístico, uma vez que ela é o maior marcador de mortalidade. Esse resultado já era esperado uma vez que esses são os pacientes mais graves e com pior prognóstico, e também já é descrito que essa população apresenta níveis mais elevados de OPG e FGF-23 (GO; CHERTOW; FAN; MCCULLOCH *et al.*, 2004; VIK; BRODIN; MATHIESEN; BROX *et al.*, 2017).

Dessa forma, podemos perceber que ambos são biomarcadores independentes de outros fatores de confusão de mortalidade geral e cardiovascular, porém, a OPG apresentou-se mais relevante, uma vez que a sua curva ROC apresenta uma maior área sobre a curva e na análise multivariada incluindo os dois biomarcadores, apenas OPG foi estatisticamente significativa.

Um estudo prévio havia demonstrado a OPG como biomarcador de mortalidade geral em 3 anos, no entanto, não havia incluído essas variáveis na análise e nem avaliado a mortalidade cardiovascular (NASCIMENTO; HAYASHI; RIELLA; LINDHOLM, 2014). Esses resultados corroboram outros estudos, como o de Morena *et al.* e Matsubara *et al.* que encontraram uma maior mortalidade nos pacientes com maiores níveis circulantes de OPG (MATSUBARA;

STENVINKEL; QURESHI; CARRERO *et al.*, 2009). Kuźniewski M *et al.* propôs recentemente que a relação entre OPG e o ligante relacionado ao TNF poderia atuar como um marcador de mortalidade em pacientes dialíticos, mas mesmo quando analisamos apenas os níveis isolados de OPG nesse estudo o resultado é o mesmo. (KUŹNIEWSKI; FEDAK; DUMNICKA; STEPIEŃ *et al.*, 2016). Esses estudos, em conjunto como nosso, reforçam o papel da OPG como marcador de mortalidade em pacientes com doença renal crônica.

Um fato interessante que pode explicar a razão de a OPG estar relacionada com maior mortalidade cardiovascular pode ser o resultado encontrado por Shaker *et al.*, que relatou a alta presença de OPG nos trombos obtidos das placas ateroscleróticas rotas durante um infarto agudo do miocárdio (SHAKER; EL-SHEHABY; NABIH, 2010). Nosso estudo encontrou também uma correlação positiva entre OPG e Troponina, o que poderia corroborar essa hipótese.

Cabe ressaltar, também, que nosso estudo possui limitações como:

- Não possuíamos disponível o exame de quantificação de escore de cálcio coronariano na época da coleta dos dados.
- Os biomarcadores foram aferidos em um único momento e não avaliados de modo contínuo no decorrer do acompanhamento.
- Seguimento por meio de prontuário médico.

Em síntese, nossos achados condizem com outros estudos, com FGF-23 e OPG sendo biomarcadores independentes de mortalidade, apesar de uma série de confundidores, exceto por diálise, sendo a OPG um biomarcador mais importante. Esses dados indicam que esses biomarcadores podem ser úteis

para a determinação de prognóstico em pacientes com doença renal crônica. Esses resultados também podem guiar estudos futuros em terapias que possam visar a redução desses biomarcadores e a consequente mortalidade dessa população.

6. CONCLUSÃO

Dessa forma podemos concluir que:

1. OPG e FGF-23 estão relacionados a maior mortalidade geral em pacientes com doença renal crônica em 5 anos, mas não a Fetuína-A.
2. OPG e FGF-23 estão relacionados a maior mortalidade por causas cardiovasculares em pacientes com doença renal crônica em 5 anos, mas não a Fetuína-A.
3. OPG é um marcador de mortalidade geral e por causas cardiovasculares, independente de FGF-23 ou Fósforo.
4. Existe relação direta entre marcadores inflamatórios e FGF-23 e OPG, principalmente a PCR.
5. Existe relação direta entre os marcadores de produtos de glicação avançada e OPG, FGF-23 e Fetuína-A.
6. A massa ventricular esquerda foi maior nos pacientes com níveis mais elevados de OPG, FGF-23 e Fetuína-A.
7. OPG e FGF-23 continuaram como marcadores independentes de mortalidade geral e por causas cardiovasculares apesar da idade, sexo, histórico de doença cardiovascular, diabetes ou níveis séricos de PCR, mas não de diálise.

REFERÊNCIAS

ABREU, P. F. Doença renal crônica e saúde pública. **Brazilian Journal of Nephrology**, 28, n. 2 suppl. 1, p. 6-7, 2006.

AKCHURIN, O. M.; KASKEL, F. Update on Inflammation in Chronic Kidney Disease. **Blood Purification**, 39, n. 1-3, p. 84-92, 2015.

ALCALDE, P. R.; KIRSZTAJN, G. M. Expenses of the Brazilian Public Healthcare System with chronic kidney disease. **Brazilian Journal of Nephrology**, 40, p. 122-129, 2018.

ALDERSON, H. V.; RITCHIE, J. P.; MIDDLETON, R.; LARSSON, A. *et al.* FGF-23 and Osteoprotegerin but not Fetuin-A are associated with death and enhance risk prediction in non-dialysis chronic kidney disease stages 3-5. **Nephrology (Carlton)**, 21, n. 7, p. 566-573, Jul 2016.

ALIHEMMATI, A.; YOUSEFI, H.; AHMADIASL, N.; HABIBI, P. Apoptosis and Histopathology of the Heart after Renal Ischemia-Reperfusion in Male Rat Running title: Ischemia-Reperfusion Injury. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, 60, 2017.

ALP IKIZLER, T. Role of nutrition for cardiovascular risk reduction in chronic kidney disease patients. **Advances in Chronic Kidney Disease**, 11, n. 2, p. 162-171, 2004/04/01/ 2004.

ASHIKAGA, E.; HONDA, H.; SUZUKI, H.; HOSAKA, N. *et al.* Impact of fibroblast growth factor 23 on lipids and atherosclerosis in hemodialysis patients. **Ther Apher Dial**, 14, n. 3, p. 315-322, Jun 2010.

BAI, X.; MIAO, D.; LI, J.; GOLTZMAN, D. *et al.* Transgenic mice overexpressing human fibroblast growth factor 23 (R176Q) delineate a putative role for parathyroid hormone in renal phosphate wasting disorders. **Endocrinology**, 145, n. 11, p. 5269-5279, Nov 2004.

BARAGETTI, I.; NORATA, G. D.; SARCINA, C.; BARAGETTI, A. *et al.* -374 T/A RAGE polymorphism is associated with chronic kidney disease progression in subjects affected by nephrocardiovascular disease. **PLoS One**, 8, n. 4, p. e60089, 2013.

BARRETO, D. V.; BARRETO, F. C.; LIABEU, S.; TEMMAR, M. *et al.* Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. **Kidney international**, 77, n. 6, p. 550-556, 2010.

BASTA, G.; LEONARDIS, D.; MALLAMACI, F.; CUTRUPI, S. *et al.* Circulating soluble receptor of advanced glycation end product inversely correlates with atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. **Kidney International**, 77, n. 3, p. 225-231, 2010/02/01/ 2010.

BERENSON, G. S.; SRINIVASAN, S. R.; BAO, W.; NEWMAN, W. P. *et al.* Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. **New England Journal of Medicine**, 338, n. 23, p. 1650-1656, 1998/06/04 1998.

BÄR, L.; FEGER, M.; FAJOL, A.; KLOTZ, L.-O. *et al.* Insulin suppresses the production of fibroblast growth factor 23 (FGF23). **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 115, n. 22, p. 5804, 2018.

BÄR, L.; WÄCHTER, K.; WEGE, N.; NAVARRETE SANTOS, A. *et al.* Advanced glycation end products stimulate gene expression of fibroblast growth factor 23. **Mol Nutr Food Res**, 61, n. 8, Aug 2017.

CHEN, J.; BUDOFF, M. J.; REILLY, M. P.; YANG, W. *et al.* Coronary Artery Calcification and Risk of Cardiovascular Disease and Death Among Patients With Chronic Kidney Disease. **JAMA Cardiology**, 2, n. 6, p. 635-643, 2017.

CHERTOV, O.; ERMOLAEVA, M. V.; SATPAEV, D. K.; SASCHENKO, L. P. *et al.* Inhibitory effect of calf fetuin on the cytotoxic activity of LAK cell-derived factors and tumor necrosis factor. **Immunol Lett**, 42, n. 1-2, p. 97-100, Sep 1994.

CHEUNG, A. K.; SARNAK, M. J.; YAN, G.; DWYER, J. T. *et al.* Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. **Kidney Int**, 58, n. 1, p. 353-362, Jul 2000.

CHUE, C. D.; EDWARDS, N. C.; MOODY, W. E.; STEEDS, R. P. *et al.* Serum phosphate is associated with left ventricular mass in patients with chronic kidney disease: a cardiac magnetic resonance study. **Heart**, 98, n. 3, p. 219, 2012.

COEN, G.; MANNI, M.; AGNOLI, A.; BALDUCCI, A. *et al.* Cardiac Calcifications: Fetuin-A and Other Risk Factors in Hemodialysis Patients. **ASAIO Journal**, 52, n. 2, 2006.

COZZOLINO, M.; CICERI, P.; GALASSI, A.; MANGANO, M. *et al.* The Key Role of Phosphate on Vascular Calcification. **Toxins (Basel)**, 11, n. 4, Apr 9 2019.

DABROWSKA, A. M.; TARACH, J. S.; WOJTYSIAK-DUMA, B.; DUMA, D. Fetuin-A (AHSG) and its usefulness in clinical practice. Review of the literature. **Biomedical papers**, 159, n. 3, p. 352-359, 2015// 2015.

DALAGER-PEDERSEN, M.; SØGAARD, M.; SCHØNHEYDER HENRIK, C.; NIELSEN, H. *et al.* Risk for Myocardial Infarction and Stroke After Community-Acquired Bacteremia. **Circulation**, 129, n. 13, p. 1387-1396, 2014/04/01 2014.

DEOREO, P. B. Hemodialysis patient-assessed functional health status predicts continued survival, hospitalization, and dialysis-attendance compliance. **Am J Kidney Dis**, 30, n. 2, p. 204-212, Aug 1997.

DERWALL, M.; MALHOTRA, R.; LAI, C. S.; BEPPU, Y. *et al.* Inhibition of bone morphogenetic protein signaling reduces vascular calcification and atherosclerosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 32, n. 3, p. 613-622, Mar 2012.

DI GIUSEPPE, R.; BIEMANN, R.; WIRTH, J.; MENZEL, J. *et al.* Plasma osteoprotegerin, its correlates, and risk of heart failure: a prospective cohort study. **Eur J Epidemiol**, 32, n. 2, p. 113-123, Feb 2017.

DIMAS, G.; ILIADIS, F.; TEGOS, T.; SPIROGLOU, S. *et al.* 4A.05: CIRCULATING FGF-23 AS AN INDEPENDENT CORRELATE OF HYPERTENSION AND ATHEROSCLEROSIS IN EARLY STAGES OF CKD. **Journal of Hypertension**, 33, 2015.

EKNOYAN, G.; LAMEIRE, N.; BARSOUM, R.; ECKARDT, K. U. *et al.* The burden of kidney disease: improving global outcomes. **Kidney Int**, 66, n. 4, p. 1310-1314, Oct 2004.

EL-SHEHABY, A. M.; ZAKARIA, A.; EL-KHATIB, M.; MOSTAFA, N. Association of fetuin-A and cardiac calcification and inflammation levels in hemodialysis patients. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, 70, n. 8, p. 575-582, 2010/12/01 2010.

EUSTACE, J. A.; ASTOR, B.; MUNTNER, P. M.; IKIZLER, T. A. *et al.* Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. **Kidney International**, 65, n. 3, p. 1031-1040, 2004/03/01/ 2004.

FLOEGE, J.; KIM, J.; IRELAND, E.; CHAZOT, C. *et al.* Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. **Nephrol Dial Transplant**, 26, n. 6, p. 1948-1955, Jun 2011.

FOLEY, R. N. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. **J Ren Care**, 36 Suppl 1, p. 4-8, May 2010.

FORMAN, D. E.; BUTLER, J.; WANG, Y.; ABRAHAM, W. T. *et al.* Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. **J Am Coll Cardiol**, 43, n. 1, p. 61-67, Jan 7 2004.

FORSE, R. A.; SHIZGAL, H. M. Serum Albumin and Nutritional Status. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, 4, n. 5, p. 450-454, 1980/09/01 1980.

FREEDMAN, B. I.; DIVERS, J.; RUSSELL, G. B.; BOWDEN, D. W. *et al.* Plasma FGF23 and Calcified Atherosclerotic Plaque in African Americans with Type 2 Diabetes Mellitus. **American Journal of Nephrology**, 42, n. 6, p. 391-401, 2015.

GALVAN, D. L.; GREEN, N. H.; DANESH, F. R. The hallmarks of mitochondrial dysfunction in chronic kidney disease. **Kidney international**, 92, n. 5, p. 1051-1057, 2017.

GLASSOCK, R. J.; PECOITS-FILHO, R.; BARBERATO, S. H. Left Ventricular Mass in Chronic Kidney Disease and ESRD. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, 4, n. Supplement 1, p. S79, 2009.

GO, A. S.; CHERTOW, G. M.; FAN, D.; MCCULLOCH, C. E. *et al.* Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. **New England Journal of Medicine**, 351, n. 13, p. 1296-1305, 2004/09/23 2004.

GRACIOLLI, F. G.; NEVES, K. R.; BARRETO, F.; BARRETO, D. V. *et al.* The complexity of chronic kidney disease-mineral and bone disorder across stages of chronic kidney disease. **Kidney Int**, 91, n. 6, p. 1436-1446, Jun 2017.

GUO, J.; ZHU, J.; MA, L.; SHI, H. *et al.* Chronic Kidney Disease Exacerbates Myocardial Ischemia Reperfusion Injury: Role of Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Apoptosis. **Shock**, 49, n. 6, p. 712-720, Jun 2018.

GUTIERREZ, O. M.; JANUZZI, J. L.; ISAKOVA, T.; LALIBERTE, K. *et al.* Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. **Circulation**, 119, n. 19, p. 2545-2552, May 19 2009.

GYURÁSZOVÁ, M.; GURECKÁ, R.; BÁBÍČKOVÁ, J.; TÓTHOVÁ, L. Oxidative Stress in the Pathophysiology of Kidney Disease: Implications for Noninvasive Monitoring and Identification of Biomarkers. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2020, p. 5478708, 2020/01/28 2020.

HADJIPHILIPPOU, S.; KON, S. P. Cardiorenal syndrome: review of our current understanding. **Journal of the Royal Society of Medicine**, 109, n. 1, p. 12-17, 2016.

HAMDY, N. A. T. Osteoprotegerin as a potential therapy for osteoporosis. **Current Rheumatology Reports**, 8, n. 1, p. 50-54, 2006/02/01 2006.

HANKS, L. J.; CASAZZA, K.; JUDD, S. E.; JENNY, N. S. *et al.* Associations of fibroblast growth factor-23 with markers of inflammation, insulin resistance and obesity in adults. **PLoS One**, 10, n. 3, p. e0122885, 2015.

HARPER, E.; FORDE, H.; DAVENPORT, C.; ROCHFORT, K. D. *et al.* Vascular calcification in type-2 diabetes and cardiovascular disease: Integrative roles for OPG, RANKL and TRAIL. **Vascular Pharmacology**, 82, p. 30-40, 2016/07/01/ 2016.

HASEGAWA, H.; NAGANO, N.; URAKAWA, I.; YAMAZAKI, Y. *et al.* Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. **Kidney Int**, 78, n. 10, p. 975-980, Nov 2010.

HEYWOOD, J. T.; FONAROW, G. C.; COSTANZO, M. R.; MATHUR, V. S. *et al.* High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. **J Card Fail**, 13, n. 6, p. 422-430, Aug 2007.

HOEN, B.; PAUL-DAUPHIN, A.; HESTIN, D.; KESSLER, M. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, 9, n. 5, p. 869, 1998.

HONDA, H.; QURESHI, A. R.; HEIMBÜRGER, O.; BARANY, P. *et al.* Serum Albumin, C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Fetuin A as Predictors of Malnutrition, Cardiovascular Disease, and Mortality in Patients With ESRD. **American Journal of Kidney Diseases**, 47, n. 1, p. 139-148, 2006/01/01/ 2006.

HOUSE, A. A. Cardio-renal syndrome type 4: epidemiology, pathophysiology and treatment. **Semin Nephrol**, 32, n. 1, p. 40-48, Jan 2012.

HUANG, Q.; LI, J.; HUANG, N.; HUANG, X. *et al.* Elevated Osteoprotegerin Concentration Predicts Increased Risk of Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Kidney and Blood Pressure Research**, 45, n. 4, p. 565-575, 2020.

HUNG, S. C.; LAI, Y. S.; KUO, K. L.; TARNG, D. C. Volume overload and adverse outcomes in chronic kidney disease: clinical observational and animal studies. **J Am Heart Assoc**, 4, n. 5, May 5 2015.

ICARDI, A.; PAOLETTI, E.; DE NICOLA, L.; MAZZAFERRO, S. *et al.* Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. **Nephrol Dial Transplant**, 28, n. 7, p. 1672-1679, Jul 2013.

IMANISHI, Y.; INABA, M.; NAKATSUKA, K.; NAGASUE, K. *et al.* FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. **Kidney International**, 65, n. 5, p. 1943-1946, 2004/05/01/ 2004.

IOREMBER, F. M. Malnutrition in Chronic Kidney Disease. **Frontiers in Pediatrics**, 6, p. 161, 2018. 10.3389/fped.2018.00161.

ISAKOVA, T.; WAHL, P.; VARGAS, G. S.; GUTIÉRREZ, O. M. *et al.* Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. **Kidney International**, 79, n. 12, p. 1370-1378, 2011/06/02/ 2011.

ISAKOVA, T.; XIE, H.; YANG, W.; XIE, D. *et al.* Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. **Jama**, 305, n. 23, p. 2432-2439, 2011.

JAHNEN-DECHENT, W.; BRYLKA, L.; SCHINKE, T.; MCKEE, M. D. Letter to the Editor, concerning: "FGF23-regulated production of fetuin-A (AHSG) in osteocytes". **Bone**, 93, p. 223-224, Dec 2016.

JAHNEN-DECHENT, W.; HEISS, A.; SCHÄFER, C.; KETTELER, M. *et al.* Fetuin-A Regulation of Calcified Matrix Metabolism. **Circulation Research**, 108, n. 12, p. 1494-1509, 2011/06/10 2011.

JANDA, K.; KRZANOWSKI, M.; GAJDA, M.; DUMNICKA, P. *et al.* Vascular Effects of Advanced Glycation End-Products: Content of Immunohistochemically Detected AGEs in Radial Artery Samples as a Predictor for Arterial Calcification and Cardiovascular Risk in Asymptomatic Patients with Chronic Kidney Disease. **Disease Markers**, 2015, p. 153978, 2015/03/17 2015.

JHA, V.; GARCIA-GARCIA, G.; ISEKI, K.; LI, Z. *et al.* Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. **Lancet**, 382, n. 9888, p. 260-272, Jul 20 2013.

KALABAY, L.; JAKAB, L.; PROHÁSZKA, Z.; FÜST, G. *et al.* Human fetuin/alpha2HS-glycoprotein level as a novel indicator of liver cell function and short-term mortality in patients with liver cirrhosis and liver cancer. **European journal of gastroenterology & hepatology**, 14, n. 4, p. 389-394, 2002/04//2002.

KALANTAR-ZADEH, K.; KOPPLE, J. D. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *In: Ann Intern Med.* United States, 2006. v. 144, p. 701; author reply 701-702.

KAO, M. P.; ANG, D. S.; PALL, A.; STRUTHERS, A. D. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options. **J Hum Hypertens**, 24, n. 1, p. 1-8, Jan 2010.

KATZ, A. M. The cardiomyopathy of overload: an unnatural growth response in the hypertrophied heart. **Ann Intern Med**, 121, n. 5, p. 363-371, Sep 1 1994.

KAZAMA, J. J.; SHIGEMATSU, T.; YANO, K.; TSUDA, E. *et al.* Increased circulating levels of osteoclastogenesis inhibitory factor (osteoprotegerin) in patients with chronic renal failure. **Am J Kidney Dis**, 39, n. 3, p. 525-532, Mar 2002.

KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). **Kidney Int Suppl**, n. 113, p. S1-130, Aug 2009.

KENDRICK, J.; CHEUNG, A. K.; KAUFMAN, J. S.; GREENE, T. *et al.* FGF-23 Associates with Death, Cardiovascular Events, and Initiation of Chronic Dialysis. **Journal of the American Society of Nephrology**, 22, n. 10, p. 1913, 2011.

KENDRICK, J.; CHONCHOL, M. B. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. **Nat Clin Pract Nephrol**, 4, n. 12, p. 672-681, Dec 2008.

KESTENBAUM, B.; SACHS MICHAEL, C.; HOOFNAGLE ANDY, N.; SISCOVICK DAVID, S. *et al.* Fibroblast Growth Factor-23 and Cardiovascular Disease in the General Population. **Circulation: Heart Failure**, 7, n. 3, p. 409-417, 2014/05/01 2014.

KETTELER, M.; BONGARTZ, P.; WESTENFELD, R.; WILDBERGER, J. E. *et al.* Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. **The Lancet**, 361, n. 9360, p. 827-833, 2003.

KETTELER, M.; SCHLIEPER, G.; FLOEGE, J. Calcification and cardiovascular health: new insights into an old phenomenon. **Hypertension**, 47, n. 6, p. 1027-1034, Jun 2006.

KIM, H. R.; KIM, S. H.; HAN, M. J.; YOON, Y. S. *et al.* The Ratio of Osteoprotegerin to Fetuin-A Is Independently Associated with Vascular Stiffness in Hemodialysis Patients. **Nephron Clinical Practice**, 123, n. 3-4, p. 165-172, 2013.

KOSTENUIK, P. J.; SHALHOUB, V. Osteoprotegerin: a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption. **Curr Pharm Des**, 7, n. 8, p. 613-635, May 2001.

KOVESDY, C. P.; ANDERSON, J. E. CARDIOVASCULAR AND SURVIVAL PARADOXES IN DIALYSIS PATIENTS: Reverse Epidemiology in Patients with Chronic Kidney Disease Who Are Not Yet on Dialysis. **Seminars in Dialysis**, 20, n. 6, p. 566-569, 2007/11/01 2007.

KUMAR, J.; SHAH, S. V. Kidney disease as an independent risk factor for cardiovascular events. **J Ren Nutr**, 15, n. 1, p. 99-104, Jan 2005.

KUNDHAL, K.; LOK, C. E. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. **Nephron Clin Pract**, 101, n. 2, p. c47-52, 2005.

KUNES, P.; HOLUBCOVA, Z.; KOLACKOVA, M.; KREJSEK, J. Pentraxin 3 (PTX 3): An Endogenous Modulator of the Inflammatory Response. **Mediators of Inflammation**, 2012, p. 920517, 2012/04/11 2012.

KUROSU, H.; CHOI, M.; OGAWA, Y.; DICKSON, A. S. *et al.* Tissue-specific expression of betaKlotho and fibroblast growth factor (FGF) receptor isoforms determines metabolic activity of FGF19 and FGF21. **J Biol Chem**, 282, n. 37, p. 26687-26695, Sep 14 2007.

KUŹNIEWSKI, M.; FEDAK, D.; DUMNICKA, P.; STEPIEŃ, E. *et al.* Osteoprotegerin and osteoprotegerin/TRAIL ratio are associated with cardiovascular dysfunction and mortality among patients with renal failure. **Advances in Medical Sciences**, 61, n. 2, p. 269-275, 2016/09// 2016.

LACEY, D. L.; TIMMS, E.; TAN, H. L.; KELLEY, M. J. *et al.* Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. **cell**, 93, n. 2, p. 165-176, 1998.

LANG, R. M.; BIERIG, M.; DEVEREUX, R. B.; FLACHSKAMPF, F. A. *et al.* Recommendations for chamber quantification: a report from the American

Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. **J Am Soc Echocardiogr**, 18, n. 12, p. 1440-1463, Dec 2005.

LANZER, P.; BOEHM, M.; SORRIBAS, V.; THIRIET, M. *et al.* Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. **Eur Heart J**, 35, n. 23, p. 1515-1525, Jun 14 2014.

LARSSON, T.; MARSELL, R.; SCHIPANI, E.; OHLSSON, C. *et al.* Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the alpha1(I) collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia, and disturbed phosphate homeostasis. **Endocrinology**, 145, n. 7, p. 3087-3094, Jul 2004.

LENCI MARQUES, G.; HAYASHI, S. Y.; NASCIMENTO, M. M. Complicações Cardiovasculares da Doença Renal Crônica. *In*: RIELA, M. C. (Ed.). **Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. v. 1, cap. 46, p. 771-782.

LEVEY, A. S.; CORESH, J.; BALK, E.; KAUSZ, A. T. *et al.* National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **Ann Intern Med**, 139, n. 2, p. 137-147, Jul 2003.

LEVEY, A. S.; LEVIN, A.; KELLUM, J. A. Definition and Classification of Kidney Diseases. **American Journal of Kidney Diseases**, 61, n. 5, p. 686-688, 2013.

LINDBERG, S.; JENSEN, J. S.; HOFFMANN, S.; IVERSEN, A. Z. *et al.* Osteoprotegerin levels change during STEMI and reflect cardiac function. **Can J Cardiol**, 30, n. 12, p. 1523-1528, Dec 2014.

LINDEN, E.; CAI, W.; HE, J. C.; XUE, C. *et al.* Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease results from advanced glycation end products (AGE)-mediated inhibition of endothelial nitric oxide synthase through RAGE activation. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, 3, n. 3, p. 691-698, 2008.

LIU, S.; QUARLES, L. D. How Fibroblast Growth Factor 23 Works. **Journal of the American Society of Nephrology**, 18, n. 6, p. 1637, 2007.

LIYANAGE, T.; NINOMIYA, T.; JHA, V.; NEAL, B. *et al.* Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. **Lancet**, 385, n. 9981, p. 1975-1982, May 16 2015.

LONDON, G. M.; MARCHAIS, S. J.; GUERIN, A. P.; METIVIER, F. Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, 14, n. 6, p. 525-531, Nov 2005.

LOZANO, R.; NAGHAVI, M.; FOREMAN, K.; LIM, S. *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, 380, n. 9859, p. 2095-2128, Dec 2012.

MAJERCZYK, M.; WAJDA, J.; HOLECKI, M.; CHUDEK, J. [Osteoprotegerin as a marker of atherosclerosis and a prognostic factor in stroke]. **Postepy Hig Med Dosw (Online)**, 69, p. 1505-1511, Dec 31 2015.

MAKHLUF, H. A.; MUELLER, S. M.; MIZUNO, S.; GLOWACKI, J. Age-Related Decline in Osteoprotegerin Expression by Human Bone Marrow Cells Cultured in Three-Dimensional Collagen Sponges. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 268, n. 3, p. 669-672, 2000/02/24/ 2000.

MALTA, D. C.; MACHADO, Í. E.; PEREIRA, C. A.; FIGUEIREDO, A. W. *et al.* Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 22, 2019.

MANGHAT, P.; FRASER, W. D.; WIERZBICKI, A. S.; FOGELMAN, I. *et al.* Fibroblast growth factor-23 is associated with C-reactive protein, serum phosphate and bone mineral density in chronic kidney disease. **Osteoporos Int**, 21, n. 11, p. 1853-1861, Nov 2010.

MATSUBARA, K.; STENVINKEL, P.; QURESHI, A. R.; CARRERO, J. J. *et al.* Inflammation modifies the association of osteoprotegerin with mortality in chronic kidney disease. **JN journal of nephrology**, 11, n. 6, p. 774, 2009.

MATTINZOLI, D.; IKEHATA, M.; TSUGAWA, K.; ALFIERI, C. M. *et al.* FGF23 and Fetuin-A Interaction and Mesenchymal Osteogenic Transformation. **International journal of molecular sciences**, 20, n. 4, p. 915, 2019.

MATTINZOLI, D.; IKEHATA, M.; TSUGAWA, K.; ALFIERI, C. M. *et al.* FGF23 and Fetuin-A Interaction in the Liver and in the Circulation. **International journal of biological sciences**, 14, n. 6, p. 586-598, 2018.

MATTINZOLI, D.; RASTALDI, M. P.; IKEHATA, M.; ARMELLONI, S. *et al.* FGF23-regulated production of Fetuin-A (AHSG) in osteocytes. **Bone**, 83, p. 35-47, Feb 2016.

MCCULLOUGH, P. A. Cardiovascular disease in chronic kidney disease from a cardiologist's perspective. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, 13, n. 6, p. 591-600, Nov 2004.

MEHROTRA, R.; WESTENFELD, R.; CHRISTENSON, P.; BUDOFF, M. *et al.* Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. **Kidney international**, 67, n. 3, p. 1070-1077, 2005.

MENON, V.; GREENE, T.; WANG, X.; PEREIRA, A. A. *et al.* C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. **Kidney international**, 68, n. 2, p. 766-772, 2005.

MILANO, S. S.; MOURA JÚNIOR, O. V. D.; BORDIN, A. A. S.; MARQUES, G. L. C-reactive Protein is a Predictor of Mortality in ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, 32, p. 118-124, 2019.

MORAN, C. S.; MCCANN, M.; KARAN, M.; NORMAN, P. *et al.* Association of osteoprotegerin with human abdominal aortic aneurysm progression. **Circulation**, 111, n. 23, p. 3119-3125, Jun 14 2005.

MORENA, M.; JAUSSENT, I.; DUPUY, A. M.; BARGNOUX, A. S. *et al.* Osteoprotegerin and sclerostin in chronic kidney disease prior to dialysis: potential partners in vascular calcifications. **Nephrol Dial Transplant**, 30, n. 8, p. 1345-1356, Aug 2015.

MUSHER, D. M.; ABERS, M. S.; CORRALES-MEDINA, V. F. Acute Infection and Myocardial Infarction. **New England Journal of Medicine**, 380, n. 2, p. 171-176, 2019/01/10 2019.

NAKAHARA, T.; KAWAI-KOWASE, K.; MATSUI, H.; SUNAGA, H. *et al.* Fibroblast growth factor 23 inhibits osteoblastic gene expression and induces osteoprotegerin in vascular smooth muscle cells. **Atherosclerosis**, 253, p. 102-110, Oct 2016.

NAQVI, S. B.; COLLINS, A. J. Infectious Complications in Chronic Kidney Disease. **Advances in Chronic Kidney Disease**, 13, n. 3, p. 199-204, 2006/07/01/ 2006.

NASCIMENTO, M. M.; HAYASHI, S. Y.; RIELLA, M. C.; LINDHOLM, B. Elevated levels of plasma osteoprotegerin are associated with all-cause mortality risk and atherosclerosis in patients with stages 3 to 5 chronic kidney disease. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 47, p. 995-1002, 2014.

NAZARI, A.; KHORRAMDELAZAD, H.; HASSANSHAHI, G.; DAY, A. S. *et al.* S100A12 in renal and cardiovascular diseases. **Life Sci**, 191, p. 253-258, Dec 15 2017.

NDIP, A.; WILKINSON, F. L.; JUDE, E. B.; BOULTON, A. J. *et al.* RANKL-OPG and RAGE modulation in vascular calcification and diabetes: novel targets for therapy. **Diabetologia**, 57, n. 11, p. 2251-2260, Nov 2014.

NISHINO, T.; OKAMOTO, K.; KAWAGUCHI, Y.; HORI, H. *et al.* Mechanism of the conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase: identification of the two cysteine disulfide bonds and crystal structure of a non-convertible rat liver xanthine dehydrogenase mutant. **J Biol Chem**, 280, n. 26, p. 24888-24894, Jul 1 2005.

OLESEN, P.; LEDET, T.; RASMUSSEN, L. M. Arterial osteoprotegerin: increased amounts in diabetes and modifiable synthesis from vascular smooth muscle cells by insulin and TNF- α . **Diabetologia**, 48, n. 3, p. 561-568, 2005/03/01 2005.

OLIVEIRA, R. B. D.; MOYSÉS, R. M. A. FGF-23: estado da arte. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, 32, p. 323-331, 2010.

OMLAND, T.; DRAZNER, M. H.; UELAND, T.; ABEDIN, M. *et al.* Plasma osteoprotegerin levels in the general population: relation to indices of left ventricular structure and function. **Hypertension**, 49, n. 6, p. 1392-1398, Jun 2007.

OMLAND, T.; UELAND, T.; JANSSON, A. M.; PERSSON, A. *et al.* Circulating osteoprotegerin levels and long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes. **J Am Coll Cardiol**, 51, n. 6, p. 627-633, Feb 12 2008.

PALIT, S.; KENDRICK, J. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: Role of Disordered Mineral Metabolism. **Current pharmaceutical design**, 20, n. 37, p. 5829-5833, 2014.

PAOLETTI, E.; DE NICOLA, L.; GABBAI, F. B.; CHIODINI, P. *et al.* Associations of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry with Adverse Outcomes in Patients with CKD and Hypertension. **Clin J Am Soc Nephrol**, Dec 14 2015.

PARK, K. A.; JO, H. M.; HAN, J. S.; KIM, M. J. *et al.* Features of atherosclerosis in hemodialysis patients. **Kidney research and clinical practice**, 32, n. 4, p. 177-182, 2013.

PATEINAKIS, P.; PAPAGIANNI, A.; DOUMA, S.; EFSTRATIADIS, G. *et al.* Associations of fetuin-A and osteoprotegerin with arterial stiffness and early atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. **BMC nephrology**, 14, n. 1, p. 122, 2013.

PEPYS, M. B.; BALTZ, M. L. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. **Adv Immunol**, 34, p. 141-212, 1983.

PEPYS, M. B.; HIRSCHFIELD, G. M. C-reactive protein: a critical update. **The Journal of Clinical Investigation**, 111, n. 12, p. 1805-1812, 06/15/ 2003.

PICCOLLI, A. P.; NASCIMENTO, M. M. D.; RIELLA, M. C. Prevalence of chronic kidney disease in a population in southern Brazil (Pro-Renal Study). **Brazilian Journal of Nephrology**, 39, p. 384-390, 2017.

QUINONES, M. A.; OTTO, C. M.; STODDARD, M.; WAGGONER, A. *et al.* Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, 15, n. 2, p. 167-184, Feb 2002.

RAAZ-SCHRAUDER, D.; SCHRAUDER, M. G.; STUMPF, C.; LEWCZUK, P. *et al.* Plasma levels of sRANKL and OPG are associated with atherogenic cytokines in patients with intermediate cardiovascular risk. **Heart Vessels**, May 31 2017.

RANGASWAMI, J.; BHALLA, V.; BLAIR JOHN, E. A.; CHANG TARA, I. *et al.* Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, 139, n. 16, p. e840-e878, 2019/04/16 2019.

REWIUK, K.; GRODZICKI, T. Osteoprotegerin and TRAIL in Acute Onset of Atrial Fibrillation. **Biomed Res Int**, 2015, p. 259843, 2015.

ROCHETTE, L.; MELOUX, A.; RIGAL, E.; ZELLER, M. *et al.* The Role of Osteoprotegerin and Its Ligands in Vascular Function. **International journal of molecular sciences**, 20, n. 3, p. 705, 2019.

RONCO, C.; HAAPIO, M.; HOUSE, A. A.; ANAVEKAR, N. *et al.* Cardiorenal syndrome. **J Am Coll Cardiol**, 52, n. 19, p. 1527-1539, Nov 4 2008.

ROOS, M.; LUTZ, J.; SALMHOFER, H.; LUPPA, P. *et al.* Relation between plasma fibroblast growth factor-23, serum fetuin-A levels and coronary artery

calcification evaluated by multislice computed tomography in patients with normal kidney function. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 68, n. 4, p. 660-665, Apr 2008.

ROSENGREN, B. I.; SAGSTAD, S. J.; KARLSEN, T. V.; WIIG, H. Isolation of interstitial fluid and demonstration of local proinflammatory cytokine production and increased absorptive gradient in chronic peritoneal dialysis. **Am J Physiol Renal Physiol**, 304, n. 2, p. F198-206, Jan 15 2013.

ROSSI, M.; CAMPBELL, K. L.; JOHNSON, D. W.; STANTON, T. *et al.* Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: a cross-sectional study in stage 3-4 chronic kidney disease. **Arch Med Res**, 45, n. 4, p. 309-317, May 2014.

SARNAK, M. J.; AMANN, K.; BANGALORE, S.; CAVALCANTE, J. L. *et al.* Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, 74, n. 14, p. 1823, 2019.

SAVCHENKO, A. S.; IMAMURA, M.; OHASHI, R.; JIANG, S. *et al.* Expression of pentraxin 3 (PTX3) in human atherosclerotic lesions. **The Journal of Pathology**, 215, n. 1, p. 48-55, 2008/05/01 2008.

SCHINKE, T.; AMENDT, C.; TRINDL, A.; PÖSCHKE, O. *et al.* The serum protein alpha2-HS glycoprotein/fetuin inhibits apatite formation in vitro and in mineralizing calvaria cells. A possible role in mineralization and calcium homeostasis. **J Biol Chem**, 271, n. 34, p. 20789-20796, Aug 23 1996.

SCHLIEPER, G.; SCHURGERS, L.; BRANDENBURG, V.; REUTELINGSPERGER, C. *et al.* Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. **Nephrology Dialysis Transplantation**, 31, n. 1, p. 31-39, 2016.

SESSO, R.; DA SILVA, C. B.; KOWALSKI, S. C.; MANFREDI, S. R. *et al.* Dialysis care, cardiovascular disease, and costs in end-stage renal disease in Brazil. **Int J Technol Assess Health Care**, 23, n. 1, p. 126-130, 2007.

SHAKER, O. G.; EL-SHEHABY, A.; NABIH, M. Possible role of osteoprotegerin and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand as markers of plaque instability in coronary artery disease. **Angiology**, 61, n. 8, p. 756-762, 2010.

SHETELIG, C.; LIMLANATHAN, S.; ERITSLAND, J.; HOFFMANN, P. *et al.* Osteoprotegerin levels in ST-elevation myocardial infarction: Temporal profile and association with myocardial injury and left ventricular function. **PLoS One**, 12, n. 3, p. e0173034, 2017.

SHI, K.; WANG, F.; JIANG, H.; LIU, H. *et al.* Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients. **Dig Dis Sci**, 59, n. 9, p. 2109-2117, Sep 2014.

SHIMADA, T.; HASEGAWA, H.; YAMAZAKI, Y.; MUTO, T. *et al.* FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. **J Bone Miner Res**, 19, n. 3, p. 429-435, Mar 2004.

SHIOTSU, Y.; MORI, Y.; NISHIMURA, M.; HATTA, T. *et al.* Prognostic utility of plasma S100A12 levels to establish a novel scoring system for predicting mortality in maintenance hemodialysis patients: a two-year prospective observational study in Japan. **BMC nephrology**, 14, p. 16-16, 2013.

SHOUMAN, M. G.; ISMAIL, N. A.; BADR, A.; ABDELRAHMAN, S. M. *et al.* Fetuin-A and Ghrelin Levels in Children with End Stage Renal Disease and the Effect of a Single Hemodialysis Session on Them. **Open access Macedonian journal of medical sciences**, 3, n. 3, p. 391-396, 2015.

SILVA, P. A. B.; SILVA, L. B.; SANTOS, J. F. G.; SOARES, S. M. Brazilian public policy for chronic kidney disease prevention: challenges and perspectives. **Revista de Saúde Pública**, 54, 2020.

SIOMOU, E.; CHALLA, A.; PRINTZA, N.; GIAPROS, V. *et al.* Serum osteoprotegerin, RANKL and fibroblast growth factor-23 in children with chronic kidney disease. **Pediatric Nephrology**, 26, n. 7, p. 1105-1114, 2011/07/01 2011.

SPIEGEL, D. M.; RAGGI, P.; SMITS, G.; BLOCK, G. A. Factors associated with mortality in patients new to haemodialysis. **Nephrol Dial Transplant**, 22, n. 12, p. 3568-3572, Dec 2007.

STEIN, J. H.; KORCARZ, C. E.; HURST, R. T.; LONN, E. *et al.* Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. **J Am Soc Echocardiogr**, 21, n. 2, p. 93-111; quiz 189-190, Feb 2008.

STENVINKEL, P.; CARRERO, J. J.; AXELSSON, J.; LINDHOLM, B. *et al.* Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? **Clin J Am Soc Nephrol**, 3, n. 2, p. 505-521, Mar 2008.

STENVINKEL, P.; WANG, K.; QURESHI, A. R.; AXELSSON, J. *et al.* Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. **Kidney Int**, 67, n. 6, p. 2383-2392, Jun 2005.

SZULC, P.; HOFBAUER, L. C.; HEUFELDER, A. E.; ROTH, S. *et al.* Osteoprotegerin Serum Levels in Men: Correlation with Age, Estrogen, and Testosterone Status¹. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 86, n. 7, p. 3162-3165, 2001.

TANAKA, T.; NARAZAKI, M.; KISHIMOTO, T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, 6, n. 10, 2014.

THOMPSON, S.; JAMES, M.; WIEBE, N.; HEMMELGARN, B. *et al.* Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, 26, n. 10, p. 2504-2511, 03/02

07/26/received

12/15/accepted 2015.

TRAMUJAS VASCONCELLOS NEUMANN, L.; ALBERT, S. M. Aging in Brazil. **The Gerontologist**, 58, n. 4, p. 611-617, 2018.

TSCHIDERER, L.; WILLEIT, J.; SCHETT, G.; KIECHL, S. *et al.* Osteoprotegerin concentration and risk of cardiovascular outcomes in nine general population studies: Literature-based meta-analysis involving 26,442 participants. **PLoS One**, 12, n. 8, p. e0183910, 2017.

TURAN, M. N.; KIRCELLI, F.; YAPRAK, M.; SISMAN, A. R. *et al.* FGF-23 levels are associated with vascular calcification, but not with atherosclerosis, in hemodialysis patients. **International Urology and Nephrology**, 48, n. 4, p. 609-617, 2016/04/01 2016.

UELAND, T.; DAHL, C. P.; KJEKSHUS, J.; HULTHE, J. *et al.* Osteoprotegerin predicts progression of chronic heart failure: results from CORONA. **Circulation: Heart Failure**, p. CIRCHEARTFAILURE-110, 2011.

VASQUEZ, E. S.; CUNNINGHAM, J. L.; MCMAHAN, J. B.; SIMPSON, C. L. *et al.* Fetuin-A adsorption and stabilization of calcium carbonate nanoparticles in a simulated body fluid. **Journal of Materials Chemistry B**, 3, n. 31, p. 6411-6419, 2015. 10.1039/C5TB00565E.

VERVLOET, M. Renal and extrarenal effects of fibroblast growth factor 23. **Nature reviews. Nephrology**, 15, n. 2, p. 109-120, 2019/02// 2019.

VIK, A.; BRODIN, E. E.; MATHIESEN, E. B.; BROX, J. *et al.* Serum osteoprotegerin and renal function in the general population: the Tromso Study. **Clin Kidney J**, 10, n. 1, p. 38-44, Feb 2017.

WANG, H. E.; GAMBOA, C.; WARNOCK, D. G.; MUNTNER, P. Chronic Kidney Disease and Risk of Death from Infection. **American Journal of Nephrology**, 34, n. 4, p. 330-336, 2011.

WESTENFELD, R.; SCHAFER, C.; KRUGER, T.; HAARMANN, C. *et al.* Fetuin-A protects against atherosclerotic calcification in CKD. **J Am Soc Nephrol**, 20, n. 6, p. 1264-1274, Jun 2009.

XU, Y.; XU, M.; BI, Y.; SONG, A. *et al.* Serum fetuin-A is correlated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. **Atherosclerosis**, 216, n. 1, p. 180-186, May 2011.

YOSHIDA, T.; FLEGLER, A.; KOZLOV, A.; STERN, P. H. Direct inhibitory and indirect stimulatory effects of RAGE ligand S100 on sRANKL-induced osteoclastogenesis. **J Cell Biochem**, 107, n. 5, p. 917-925, Aug 01 2009.

ZHANG, J.; FU, M.; MYLES, D.; ZHU, X. *et al.* PDGF induces osteoprotegerin expression in vascular smooth muscle cells by multiple signal pathways. **FEBS Lett**, 521, n. 1-3, p. 180-184, Jun 19 2002.

ZOCCALI, C.; LONDON, G. Con: vascular calcification is a surrogate marker, but not the cause of ongoing vascular disease, and it is not a treatment target in chronic kidney disease. **Nephrol Dial Transplant**, 30, n. 3, p. 352-357, Mar 2015.

ZOCCALI, C.; TRIPEPI, G.; MALLAMACI, F. Predictors of cardiovascular death in ESRD. **Semin Nephrol**, 25, n. 6, p. 358-362, Nov 2005.

APÊNDICE

Teste de Correlação de Spearman

Correlações

	OPG (pmol/L)	Hb (g/dL)	Albumina (g/dL)	Fósforo (mg/dL)	PCR (mg/dL)	IL-6 (pg/mL)	TNF-a (pg/mL)	PTX3 (pg/mL)	FGF23 (pg/mL)	S100A (ng/ml)	sRAGE (pg/ml)	Troponin-I (ng/mL)	Fração de Ejeção (%)	Índice de Massa Ventricular Esquerda (g/m ²)	EMI (mm)	Fetúina-A (pg/mL)
OPG (pmol/L)	1,00	-,272**	-,358**	0,16	,251**	,388**	0,15	,326**	,263**	,215*	,336**	,544**	-,219*	,237**	,398**	-0,05
Hb (g/dL)	-,272**	1,00	0,13	-,387**	-,204*	-,225**	-0,17	-,382**	-,374**	-0,08	-,332**	-,197*	0,02	-0,10	0,03	0,10
Alb (g/dL)	-,358**	0,13	1,00	-0,05	-0,18	-0,19	-0,08	-0,08	-0,02	-0,17	-0,01	-,219*	0,09	-0,21	-0,14	0,11
Fósforo (mg/dL)	0,16	-,387**	-0,05	1,00	0,02	,242**	,259**	,269**	,676**	0,17	,297**	0,17	0,13	-,194*	-0,08	-0,07
PCR (mg/dL)	,251**	-,204*	-0,18	0,02	1,00	,658**	,238**	,248**	,222**	,263**	0,15	,341**	-0,14	,205*	0,09	-0,03
IL-6 (pg/mL)	,388**	-,225**	-0,19	,242**	,658**	1,00	,349**	,345**	,309**	,247**	0,11	,422**	-0,03	0,15	,171*	-,182*
TNF-a (pg/mL)	0,15	-0,17	-0,08	,259**	,238**	,349**	1,00	,363**	,343**	,174*	,209*	,269**	-,210*	0,10	-0,07	-,171*
PTX3 (pg/mL)	,326**	-,382**	-0,08	,269**	,248**	,345**	,363**	1,00	,353**	0,16	,286**	,205*	-0,10	0,10	0,04	-0,09
FGF23 (pg/mL)	,263**	-,374**	-0,02	,676**	,222**	,309**	,343**	,353**	1,00	,191*	,461**	,297**	0,00	-0,06	-0,14	-0,06
S100A (ng/mL)	,215*	-0,08	-0,17	0,17	,263**	,247**	,174*	0,16	,191*	1,00	-0,03	0,11	-0,08	0,12	0,02	-0,05
sRAGE (pg/mL)	,336**	-,332**	-0,01	,297**	0,15	0,11	,209*	,286**	,461**	-0,03	1,00	,303**	-0,13	0,05	-0,05	0,12
Troponin-I (ng/mL)	,544**	-,197*	-,219*	0,17	,341**	,422**	,269**	,205*	,297**	0,11	,303**	1,00	-,385**	,297**	,240**	-0,07
Fração de Ejeção (%)	-,219*	0,02	0,09	0,13	-0,14	-0,03	-,210*	-0,10	0,00	-0,08	-0,13	-,385**	1,00	-,330**	-0,10	-0,03
Índice de Massa Ventricular Esquerda (g/m ²)	,237**	-0,10	-0,21	-,194*	,205*	0,15	0,10	0,10	-0,06	0,12	0,05	,297**	-,330**	1,00	,234**	0,03
EMI (mm)	,398**	0,03	-0,14	-0,08	0,09	,171*	-0,07	0,04	-0,14	0,02	-0,05	,240**	-0,10	,234**	1,00	-0,16
Fetúina-A (pg/mL)	-0,05	0,10	0,11	-0,07	-0,03	-,182*	-,171*	-0,09	-0,06	-0,05	0,12	-0,07	-0,03	0,03	-0,16	1,00

** . A correlação é significativa no nível $p < 0,01$

* . A correlação é significativa no nível $p < 0,05$

Descrição dos testes de sensibilidade e especificidade

Fetuína - A			
	Valor	Limite Inferior	Limite Superior
Sensibilidade	0.214	0.116	0.344
Especificidade	0.797	0.678	0.887
Valor Preditivo Positivo	0.480	0.331	0.640
Valor Preditivo Negativo	0.537	0.358	0.699
Razão de Verossimilhança Positiva	1.055	0.525	2.120
Razão de Verossimilhança Negativa	0.986	0.820	1.186
FGF-23			
	Valor	Limite Inferior	Limite Superior
Sensibilidade	0.607	0.468	0.735
Especificidade	0.766	0.643	0.862
Valor Preditivo Positivo	0.694	0.556	0.803
Valor Preditivo Negativo	0.690	0.559	0.810
Razão de Verossimilhança Positiva	2.590	1.586	4.230
Razão de Verossimilhança Negativa	0.513	0.361	0.730
OPG			
	Valor	Limite Inferior	Limite Superior
Sensibilidade	0.768	0.636	0.870
Especificidade	0.875	0.768	0.944
Valor Preditivo Positivo	0.843	0.718	0.916
Valor Preditivo Negativo	0.812	0.695	0.913
Razão de Verossimilhança Positiva	6.143	3.162	11.933
Razão de Verossimilhança Negativa	0.265	0.163	0.431