

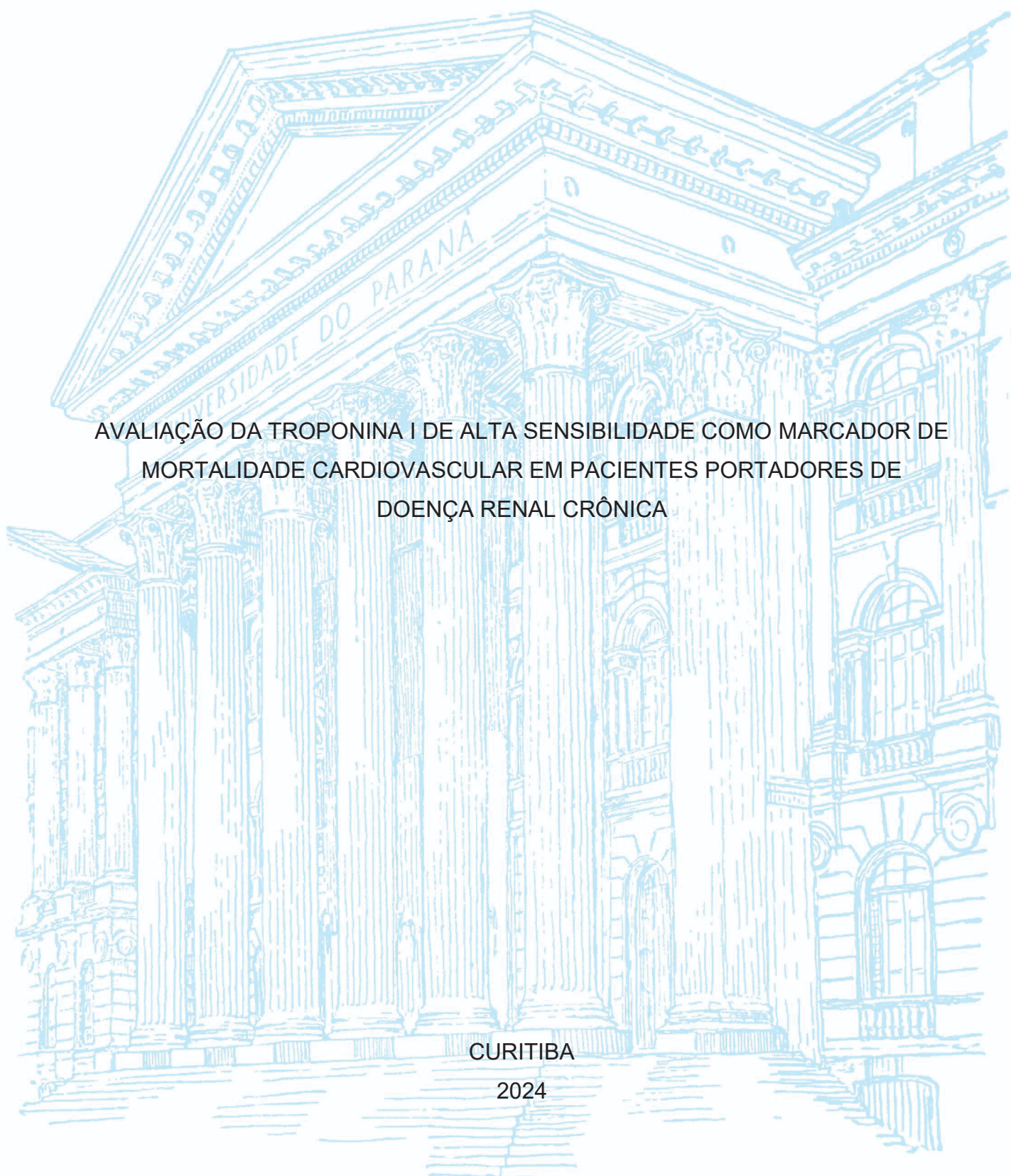
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GABRIELA ROMANIELLO

AVALIAÇÃO DA TROPONINA I DE ALTA SENSIBILIDADE COMO MARCADOR DE
MORTALIDADE CARDIOVASCULAR EM PACIENTES PORTADORES DE
DOENÇA RENAL CRÔNICA

CURITIBA

2024



GABRIELA ROMANIELLO

AVALIAÇÃO DA TROPONINA I DE ALTA SENSIBILIDADE COMO MARCADOR DE
MORTALIDADE CARDIOVASCULAR EM PACIENTES PORTADORES DE
DOENÇA RENAL CRÔNICA

Dissertação de mestrado referente ao Programa
de Pós-graduação em Medicina Interna e Ciências
da Saúde Setor de Ciências da Saúde, da
Universidade Federal do Paraná – UFPR

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Mazza do Nascimento
Coorientador: Prof. Dr. Gustavo Lenci Marques

CURITIBA

2024

R758

Romaniello, Gabriela

Avaliação da troponina I de alta sensibilidade como marcador de mortalidade cardiovascular em pacientes portadores de doença renal crônica / Gabriela Romaniello. -- Curitiba, 2024.
98 f. : il. color. ; 30 cm.

TeseDissertação - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, 2024.

Orientador: Marcelo Mazza do NascimentoGustavo Lenci Marques.
Bibliografia: p. 45-54.

1. Troponina I. 2. Insuficiência Renal Crônica. 3. Cardiopatias. I. Universidade Federal do Paraná. II. Nascimento, Marcelo Mazza do. III. MarquesGustavo Lenci Título.

NLMC: WG 141

Guilherme Luiz Cintra Neves CRB9/1572



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

ATA Nº58

**ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO
GRAU DE MESTRA EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE**

No dia vinte e seis de fevereiro de dois mil e vinte e quatro às 08:00 horas, na sala Auditório Clínica Médica Hospital de Clínicas da UFPR, Auditório Clínica Médica Hospital de Clínicas da UFPR - Prédio Central CHC - UFPR, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de dissertação da mestranda **GABRIELA ROMANIELLO**, intitulada: **"AVALIAÇÃO DA TROPONINA I DE ALTA SENSIBILIDADE COMO MARCADOR DE MORTALIDADE CARDIOVASCULAR EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA"**, sob orientação do Prof. Dr. MARCELO MAZZA DO NASCIMENTO. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: MARCELO MAZZA DO NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ROGÉRIO ANDRADE MULINARI (DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA/UFPR), DALTON BERTOLIM PRÉCOMA (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de mestra está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, MARCELO MAZZA DO NASCIMENTO, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

Curitiba, 26 de Fevereiro de 2024.

Assinatura Eletrônica

26/02/2024 12:59:27.0

MARCELO MAZZA DO NASCIMENTO

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

27/02/2024 19:07:05.0

ROGÉRIO ANDRADE MULINARI

Avaliador Externo (DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA/UFPR)

Assinatura Eletrônica

05/03/2024 13:44:49.0

DALTON BERTOLIM PRÉCOMA

Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ)

Rua General Carneiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - Curitiba - Paraná - Brasil
CEP 80060-150 - Tel: (41) 3360-1099 - 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: 338004

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/validante/autenticacaoassinaturas.jsp>
e insira o código 338004



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 MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **GABRIELA ROMANIELLO** intitulada: **"AVALIAÇÃO DA TROPONINA I DE ALTA SENSIBILIDADE COMO MARCADOR DE MORTALIDADE CARDIOVASCULAR EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA"**, sob orientação do Prof. Dr. MARCELO MAZZA DO NASCIMENTO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra 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, 26 de Fevereiro de 2024.

Assinatura Eletrônica

26/02/2024 12:59:27.0

MARCELO MAZZA DO NASCIMENTO

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

27/02/2024 19:07:05.0

ROGÉRIO ANDRADE MULINARI

Avaliador Externo (DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA/UFPR)

Assinatura Eletrônica

05/03/2024 13:44:49.0

DALTON BERTOLIM PRÉCOMA

Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ)

Rua General Carneiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - Curitiba - Paraná - Brasil
CEP 80060-150 - Tel: (41) 3360-1099 - 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: 338004

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/validante/autenticacaoassinaturas.jsp>
e insira o código 338004

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Sandra Regina Schimitka Romaniello e Carlos Roberto Romaniello por nunca economizarem esforços para me proporcionar o ensino e as oportunidades que me possibilitaram chegar a essa fase em minha vida acadêmica.

À minha irmã, Luisa Romaniello, por sempre torcer e acreditar em mim, além de me dar apoio incondicional durante toda a minha formação.

Ao meu orientador, prof. Dr. Marcelo Mazza do Nascimento, pelo acompanhamento e orientação do trabalho, pela disponibilidade e por sempre contribuir com críticas e sugestões construtivas que me fizeram evoluir de forma imensurável ao longo do processo de confecção do trabalho.

Ao meu coorientador, prof. Dr. Gustavo Lenci Marques, pelo acompanhamento e orientação do trabalho, pelo apoio e por todas as oportunidades que me proporcionou ao longo de minha formação acadêmica.

Ao Prof.Dr. Bengt Lidholm pelo apoio logístico e financeiro por meio da Baxter Healthcare na realização do estudo e na confecção do artigo científico resultado desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Miguel Riella e a Fundação Pró-Renal pela viabilização desse estudo e suas contribuições na escrita desta dissertação.

A Prof. Maria Aparecida Pachaly, pela inestimável ajuda na coleta de dados deste estudo.

Aos membros do Karolinska Institutet e aos membros do Royal Intitute of Technology em Estocolmo, especialmente a Britta Lind, Anna Bjällmark e Matilda Larsson e ao Professor Lars-Ake Brodin pela realização das atividades laboratoriais e ecocardiográficas, além do apoio na realização do estudo.

Ao Bruno Siegel Guerra pelo auxílio na análise estatística do estudo.

Aos demais professores que fizeram parte da minha formação até este momento.

Aos meus amigos pelo companheirismo e suporte emocional ao longo do processo.

Aos pacientes portadores de Doença Renal Crônica da Fundação Pro Renal de Curitiba pela participação voluntária na realização deste estudo e aos quais dedicamos este estudo.

It always seems impossible until it's done.

Nelson Mandela

RESUMO

Introdução: A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte de pacientes com doença renal crônica (DRC) e a avaliação de risco cardiovascular (CV) desses pacientes ainda é motivo de debate. Vários estudos têm apontado a troponina como um marcador de mortalidade CV em pacientes com DRC, porém, não há consenso em sua aplicabilidade na prática clínica. Há poucos estudos avaliando ensaios laboratoriais de troponina I de alta sensibilidade (TnI-as) nesse contexto. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre a elevação sérica da TnI-as e a mortalidade CV e geral em uma coorte de pacientes portadores de DRC estágio 3 a 5 ao longo de 5 anos. **Metodologia:** foram avaliados TnI-as, parâmetros clínicos, marcadores inflamatórios (proteína C reativa; fator de necrose tumoral alfa, interleucina -6), de calcificação vascular (osteoprotegerina [OPG]), do metabolismo do cálcio-fósforo (fetuína) e marcadores ecocardiográficos (fração de ejeção, índice de massa cardíaca e disfunção diastólica) de 145 pacientes com DRC estágios 3-5 que foram seguidos por até 66 meses para análise de sobrevida. A associação de TnI-as com mortalidade CV e geral foi estabelecida utilizando curvas de Kaplan-Meier. O valor de corte de TnI-as que estabeleceu maior risco de mortalidade foi estabelecido a partir da curva ROC. Análise multivariada para mortalidade foi realizada a partir de modelos de regressão de Cox. **Resultados:** o valor de corte de TnI-as para mortalidade CV e geral foi 0.057 ng/ml. Pacientes com níveis elevados de troponina apresentaram maior risco de mortalidade CV e geral. Na análise multivariada, a elevação da TnI-as foi um marcador independente de mortalidade CV mesmo quando sexo, idade, DCV prévia, diabetes melítus (DM), diálise, alterações ecocardiográficas e níveis elevados de OPG foram incluídos no modelo de análise (razão de risco 12.8 (95% IC 1.56-105.08), $p=0.018$). **Conclusão:** A TnI-as se mostrou um marcador independente de mortalidade CV em pacientes com DRC (3-5) podendo ser utilizada como um parâmetro laboratorial para estratificação de risco CV em pacientes portadores de DRC.

Palavras-chave: troponina de alta sensibilidade. doença renal crônica. doença cardiovascular. mortalidade cardiovascular.

ABSTRACT

Background. Cardiovascular disease (CVD) is the most important cause of death among chronic kidney disease (CKD) patients. However, the prognostic evaluation of cardiovascular (CV) risk in CKD patients is not well established. Despite previous reports of troponin as a prognosticator of CVD mortality in CKD patients, there is no consensus on its applicability in clinical practice. Moreover, studies on high-sensitivity troponin I (hsTnI) in this context are scarce. We evaluated the association between hsTnI and cardiovascular and overall mortality among CKD patients to define higher CV-risk patients in this population. **Methods.** 145 patients with CKD stages 3 to 5 underwent measurements of hsTnI, inflammatory (C-reactive protein, interleukine-6, tumor necrosis factor alfa), calcium-phosphorus metabolism (fetuin), vascular calcification (osteoprotegerin) and echocardiographic parameters (diastolic dysfunction, cardiac mass index, ejection fraction) who were subsequently followed for up to 66 months for survival analysis. The association of hsTnI with CV and overall mortality risk was established using Kaplan-Meier curves. The cutoff value of hsTnI as a predictor of CV and overall mortality was defined using ROC curve analysis. Multivariate analysis for CV and overall mortality was done using Cox regression models. **Results.** The cutoff value of hsTnI for overall and CV mortality was 0.057 ng/ml. Patients with higher levels of hsTnI had higher CV and overall mortality. In multivariate analysis, higher hsTnI was a marker of increased CV mortality risk (hazard ratio 12.8 (95%CI 1.56-105.08), $p=0.018$), independent of age, sex, previous CVD, diabetes and dialysis, echocardiographic findings and osteoprotegerin plasma levels. **Conclusion.** The finding that hsTnI is an independent marker of CV mortality in CKD patients at stages 3 to 5 suggests that hsTnI may serve as a potential marker in CV risk stratification in this patient population.

Keywords: high sensitivity troponin. chronic kidney disease. cardiovascular disease. cardiovascular mortality.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 CURVA ROC PARA MORTALIDADE CV E GERAL ENTRE OS PACIENTES	33
FIGURA 2 CURVA DE KAPLAN MEIER PARA MORTALIDADE GERAL SEGUNDO OS NÍVEIS DE TNI-AS	34
FIGURA 3 CURVA KAPLAN MEIER CORRIGIDA PARA MORTALIDADE GERAL SEGUNDO OS NÍVEIS DE TNI-AS	34
FIGURA 4 CURVA DE KAPLAN MEIER PARA MORTALIDADE CV SEGUNDO OS NÍVEIS DE TNI-AS	35
FIGURA 5 CURVA DE KAPLAN MEIER CORRIGIDA PARA MORTALIDADE CV SEGUNDO OS NÍVEIS DE TNI-AS	35

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E ECOCARDIOGRÁFICAS DOS PACIENTES SEGUNDO OS VALORES DE TROPONINA ACIMA OU ABAIXO DO PONTO DE CORTE ESTABELECIDO PARA PREVER MORTALIDADE CV E GERAL (0.057NG/ML).....	31
TABELA 2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E ECOCARDIOGRÁFICAS DOS PACIENTES SEGUNDO O STATUS VIVO OU MORTO AO FINAL DE 5 ANOS.....	32
TABELA 3 ANÁLISE MULTIVARIADA PARA MORTALIDADE CV.....	36
TABELA 4 ANÁLISE MULTIVARIADA PARA MORTALIDADE GERAL	37

LISTA DE SIGLAS

AHA	American Heart Association
CRIC	<i>Chronic Renal Insufficiency Cohort</i>
CV	Cardiovascular
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença Renal Crônica
FE	Fração de Ejeção Ventricular Esquerda
FGF23	Fator de Crescimento Fibroblástico 23
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb	Hemoglobina
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IL-6	Interleucina 6
IRA	Injúria Renal Aguda
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
PCR	Proteína C Reativa
PTX3	Pentraxina 3
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
SCR	Síndrome Cardiorrenal
sRAGE	Receptor Solúvel de produtos finais de glicação avançada
S100A	ligante à proteína A de ligação ao cálcio
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular estimada
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral
TnI	Troponina I
TnI-as	Troponina I de alta sensibilidade
TnT	Troponina T
TnT-as	Troponina T de alta sensibilidade
VE	Ventrículo Esquerdo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 OBJETIVOS	15
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	16
2.2 DOENÇA RENAL CRÔNICA NO BRASIL.....	16
2.3 DOENÇA RENAL CRÔNICA E IMPACTO CARDIOVASCULAR.....	17
2.4 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E DE CALCIFICAÇÃO VASCULAR...	19
2.5 ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS NA DRC.....	20
2.6 TROPONINA	22
2.7 ELEVAÇÃO DE TROPONINA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA	23
3 METODOLOGIA	26
3.1 PACIENTES	26
3.2 AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA.....	26
3.3 ANÁLISES LABORATORIAIS	27
3.4 SEGUIMENTO E DESFECHO CLÍNICO.....	28
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	28
4 RESULTADOS.....	30
4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	30
4.2 NÍVEIS DE TROPONINA E DESFECHOS CLÍNICOS	32
5 DISCUSSÃO	38
6 CONCLUSÕES	43
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
8 REFERÊNCIAS.....	45
APÊNDICE 1 - CAPÍTULO DE LIVRO	55
APÊNDICE 2 - MANUSCRITO DO ARTIGO	75

1 INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte em pacientes portadores de doença renal crônica (DRC) (BHANDARI et al., 2022; WEBSTER et al., 2017). A alta prevalência de fatores de risco cardiovascular (CV) estabelecidos como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia, obesidade e tabagismo em pacientes com DRC não explica isoladamente o elevado risco CV dessa população, cuja mortalidade CV pode ser até 30 vezes maior do que a da população com função renal normal (LANKINEN et al., 2020). Logo, potenciais marcadores tem sido estudados nos últimos anos para prever o risco CV em pacientes com DRC (LI; LINDHOLM, 2023; PROVENZANO et al., 2020; ZOCCALI et al., 2023).

As troponinas T (TnT) e I (TnI) são biomarcadores cardíacos comumente utilizados para o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio e são capazes de prever tanto a mortalidade CV como a geral (ZOCCALI et al., 2023). A troponina I de alta sensibilidade (TnI-as) sérica eleva-se em pacientes com DRC e naqueles com doença arterial coronariana crônica (DAC) (LI e LINDHOLM, 2023). A elevação dos níveis dessa proteína pode ocorrer frente a uma injúria miocárdica, detectável por ensaios laboratoriais de alta sensibilidade e observada até mesmo em pacientes assintomáticos (APPLE et al., 2017). Em pacientes portadores de DRC, a elevação da troponina sérica tem sido associada ao associa-se ao declínio da função renal e com a mortalidade geral estabelecendo-se como um potencial marcador prognóstico de sobrevida nessa população de pacientes (HTI LAR SENG et al., 2024; MICHOS et al., 2014).

Postula-se que biomarcadores cardíacos específicos poderiam ser utilizados na identificação de pacientes com DRC, assintomáticos, com elevado risco CV e, portanto, poderiam ser úteis na prática clínica de nefrologistas e cardiologistas (D'MARCO; BELLASI; RAGGI, 2015). O atual estudo teve o objetivo de investigar o impacto prognóstico dos níveis de TnI-as na mortalidade CV e geral em comparação com outros marcadores inflamatórios, ecocardiográficos e de estresse oxidativo em uma coorte de pacientes com DRC estágio 3-5 que foram seguidos em uma análise de sobrevida por até 5,5 anos e definir um valor de corte de TnI-as capaz de discriminar risco de mortalidade CV e geral nesses pacientes. Considerando a hipótese de que a TnI-as apresenta associação positiva e independente de

mortalidade cardiovascular em pacientes com DRC. Um diferencial do presente estudo foi incluir a avaliação ecocardiográfica, ou seja, parâmetros estruturais cardíacos, na análise.

1.1 OBJETIVOS

O presente estudo tem o seguinte objetivo geral:

- Avaliar o impacto na mortalidade geral e cardiovascular dos níveis séricos de TnI-as em pacientes portadores de DRC estágios clínicos 3 a 5.

E os seguintes objetivos específicos:

- Comparar o impacto dos níveis séricos de TnI-as na mortalidade geral e cardiovascular com outros marcadores inflamatórios, de estresse oxidativo e de calcificação vascular.
- Comparar o impacto dos níveis séricos de TnI-as na mortalidade geral e cardiovascular com parâmetros ecocardiográficos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

Segundo KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), a DRC é definida como uma anormalidade estrutural ou funcional dos rins com duração superior a 3 meses. Essas alterações podem ser identificadas nos exames urinários, por exemplo, por meio de proteinúria ou hematúria, em exames de imagem que identifiquem lesões anatômicas ou por uma taxa de filtração glomerular estimada (TFG) inferior a 60 mL/min/1,73m² (LEVEY; LEVIN; KELLUM, 2013).

Uma vez que a variação de apresentação clínica da DRC é ampla, foi proposta a classificação em estágios de gravidade que utilizam como parâmetro de avaliação a TFGe (LEVEY et al., 2003). Aqueles com TFGe acima de 90 mL/min/1,73m², considerada normal, são classificados como portadores de DRC devido a alterações de exames de imagem ou de sedimento urinário. O estágio 2 inclui os pacientes com TFGe entre 60 e 89 mL/min/1,73m². A partir do estágio 3, os pacientes passam a apresentar um declínio mais importante da TFGe (30 a 59 mL/min/1,73m²) e engloba pacientes de diferentes gravidades, o que motivou uma subdivisão em 3a para pacientes com TFG entre 45 e 59 mL/min/1,73m² e 3b entre 30 e 44 mL/min/1,73m². É a partir desta TFGe em que as principais manifestações clínicas da DRC, até então silenciosa, passam a ocorrer. Dentre elas a anemia, as alterações hemodinâmicas e a doença mineral óssea. Os pacientes com TFGe entre 15 e 29 mL/min/1,73m² encontram-se do estágio 4, já com um agravamento da apresentação clínica da DRC. Por fim, aqueles com TFG inferior a 15 mL/min/1,73m² são pacientes com DRC avançada em que terapias de substituição renal podem passar a ser instituídas (MILIK; HRYNKIEWICZ, 2013).

2.2 DOENÇA RENAL CRÔNICA NO BRASIL

A prevalência da DRC no Brasil ainda é incerta, porém estima-se que acometa pouco menos de 7% da população e apresenta aumento progressivo nas últimas décadas. Estudo realizado pela Fundação Pró Renal do Brasil na cidade de Campo Largo (região metropolitana de Curitiba) estimou uma prevalência da DRC de 11,4% em uma população aleatoriamente selecionada, valores similares aos encontrados em

outros países (MALTA et al., 2019; MARINHO et al., 2017; PICCOLLI; NASCIMENTO; RIELLA, 2017). A prevalência da doença aumenta com o envelhecimento e existe discreta predileção pelo sexo feminino (MALTA et al., 2019). A DRC tem um grande impacto em saúde pública, o qual continua subestimado, considerando a alta a incidência de complicações CV e infecciosas secundárias a DRC e não diretamente atribuídas à ela (SILVA et al., 2020). Segundo o último censo brasileiro de diálise, a incidência de pacientes com DRC em terapia renal substitutiva segue em ascensão, com aumento em 3,6% em relação aos anos anteriores. A mortalidade bruta dos pacientes em diálise apresenta a mesma tendência de elevação, atingindo 24,5% no ano de 2020, provavelmente devido à contribuição da pandemia por COVID19. No Brasil, HAS é a principal etiologia de DRC com 32% dos casos, seguida de DM com 31%. O cenário diverge de outros países desenvolvidos em que a doença renal do diabetes é a causa mais frequente de DRC (NERBASS et al., 2022).

O impacto econômico da DRC na saúde pública é extenso, sendo que os custos com esses pacientes representam mais de 10% do total de gastos públicos em saúde nos anos de 2013 a 2015 (ROBERTO ALCALDE; MASTROIANNI KIRSZTAJN, 2018). O custo individual dos pacientes com DRC é igualmente elevado e naqueles com DRC avançada já superava o montante de 10 000 dólares anualmente nos serviços privados do país há cerca de 15 anos (SESSO et al., 2007). A expectativa é que, com o aumento progressivo da expectativa de vida em nosso meio, a incidência de DRC também aumente, potencializando ainda mais os seus custos em saúde (LOPES, 2021).

Diante desse cenário, tem se buscado controlar fatores de risco previamente estabelecidos como DM e HAS, a fim de tentar mitigar as potências consequências da DRC (ABREU, 2006). Estudar os fatores de risco e marcadores prognósticos da doença com tamanha magnitude torna-se mandatório para potenciais ações preventivas.

2.3 DOENÇA RENAL CRÔNICA E IMPACTO CARDIOVASCULAR

A DRC apresenta alta mortalidade e morbidade a despeito da evolução do manejo clínico e introdução de drogas nefroprotetoras que visam prevenir e retardar a progressão da doença (ALFANO et al., 2022; GERDES et al., 2023; KOVESDY, 2022). A principal causa de morte nos pacientes com DRC é de etiologia CV e o risco

CV aumenta progressivamente com o declínio da filtração glomerular (FOLEY; PARFREY; SARNAK, 1998).

Por intermédio do sistema nervoso autonômico, sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), hormônio antidiurético, peptídeos natriuréticos e das endotelinas, o sistema CV e o renal interagem mutuamente e regulam funções hemodinâmicas, hidroeletrolíticas, volêmicas e do controle da pressão arterial (MCCULLOUGH, 2004).

Considerando essa interação entre coração e rim, já foram descritas 5 formas de síndromes cardiorrenais (SCR), classificadas quanto ao órgão responsável pelo dano primário e pela cronicidade do insulto. A SCR tipo 1 ocorre quando a insuficiência cardíaca aguda leva à injúria renal aguda (IRA); a tipo 2 quando a insuficiência cardíaca crônica leva progressivamente à DRC; a tipo 3 quando a injúria renal aguda leva à disfunção cardíaca aguda; a tipo 4 quando a doença renal crônica contribui para disfunção cardíaca e, por fim a tipo 5 quando o acometimento cardíaco e renal é secundário a outra doença sistêmica (ANAND, 2013; CHAN; DELLSPERGER, 2011; CHÁVEZ-IÑIGUEZ; SÁNCHEZ-VILLASECA; GARCÍA-MACÍAS, 2022; RONCO et al., 2010).

A associação entre DRC e DCV ocorre também devido aos fatores de risco comuns a estas situações clínicas, tais como a HAS, o DM, a dislipidemia, a obesidade e o tabagismo. Outras condições clínicas associadas como a sobrecarga volêmica, modificações no metabolismo ósseo e mineral e hiperativação do SRAA na DRC também contribuem com remodelamento cardíaco e progressão aterosclerótica acelerada que ajudam a explicar a elevada mortalidade CV na população, a qual pode atingir valores 30 vezes maiores aos da população com função renal normal (FOLEY; PARFREY; SARNAK, 1998; JANKOWSKI et al., 2021; LANKINEN et al., 2020).

Ainda assim, sabe-se que os fatores de risco tradicionais previamente citados não justificam, isoladamente, a incidência tão alta de eventos CV nos pacientes com DRC. Dessa forma, recentemente, tem se estudado a contribuição de fatores de risco não tradicionais relacionados a inflamação, estresse oxidativo e calcificação vascular (CHEUNG et al., 2000; LI; LINDHOLM, 2023; SPIEGEL et al., 2007).

2.4 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E DE CALCIFICAÇÃO VASCULAR

Dentre os marcadores associados a inflamação, na DRC, destacam-se e tem sido objeto de estudo, do nosso grupo, a proteína C reativa (PCR) a interleucina -6 (IL-6), a osteoprotegerina (OPG) entre outros. A PCR é uma proteína de origem hepática que é liberada frente a algum tipo de dano tecidual, gerando ativação do sistema complemento e progressão da cascata inflamatória. A proteína ainda tem ação anticoagulante endógena (PEPYS; BALTZ, 1983; PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003). Este marcador inflamatório já foi associado a um pior prognóstico em pacientes portadores de DCV e em pacientes com DRC (MENON et al., 2005). Já pudemos demonstrar, em uma coorte de pacientes dialíticos brasileiros, da cidade de Curitiba, que com níveis persistentemente elevados de PCR apresentaram maior mortalidade do que aqueles com elevação ocasional da proteína (NASCIMENTO et al., 2004). Similarmente, a IL-6 é outro marcador de mortalidade na população com DRC. Embora, seja uma citocina menos disponível em nosso meio, ela é produzida frente a insultos de dano tecidual e possui um papel relevante em reações imunes específicas (TANAKA; NARAZAKI; KISHIMOTO, 2014). Já foi demonstrado que, quando presente em níveis elevados de forma sustentada, pode se associar a maior mortalidade em pacientes com DRC (BARRETO et al., 2010). Da mesma forma, nosso grupo pôde demonstrar seu impacto na mortalidade de pacientes com DRC submetidos à hemodiálise, uma vez que a IL-6 mostrou-se marcador consistente de mortalidade quando comparado a outros marcadores inflamatórios, incluindo a própria PCR (PACHALY et al., 2008).

Já a calcificação vascular, a inflamação e o dano cardíaco podem ser estimados a partir de um marcador conhecido como osteoprotegerina (OPG), que atua na inibição osteoclástica (KAZAMA et al., 2002). Essa proteína da família dos fatores de necrose tumoral foi inicialmente estudada como potencial fator de proteção da calcificação vascular (LACEY et al., 1998). Atualmente, no entanto, observa-se que níveis elevados da OPG podem refletir calcificação vascular exagerada (ROCHETTE et al., 2019). Em concordância com essa observação, uma série de estudos observou a associação de níveis elevados de OPG com mortalidade geral em pacientes com doença CV estabelecida, DRC e até mesmo na população geral (KAZAMA et al., 2002; MAJERCZYK et al., 2015; MARQUES et al., 2021; OMLAND et al., 2008; REWIUK; GRODZICKI, 2015). Nosso grupo pôde verificar em uma coorte de pacientes

brasileiros com DRC, incluindo pacientes em diálise e em terapia conservadora, que a OPG apresentou associação com mortalidade CV e geral independente de fatores de risco bem estabelecidos e outros marcadores inflamatórios como a PCR. O achado sugere que a associação de OPG com mortalidade não é mediada por uma ação puramente inflamatória (MARQUES et al., 2021).

Mecanismos de proteção da calcificação vascular são também essenciais, mesmo em pacientes hígidos que podem apresentar desordens do metabolismo do cálcio e do fósforo associadas à dieta. A DRC, no entanto, interfere nesses mecanismos (SCHLIEPER et al., 2016). A Fetuína-A é uma proteína que atua nessa proteção e apresenta síntese hepática. Ela foi descrita inicialmente como um inibidor de receptores de insulina, cujos níveis estariam elevados frente à síndrome metabólica e resistência insulínica (DABROWSKA et al., 2015). No entanto, ela pode ser encontrada em níveis elevados em indivíduos hígidos devido a sua função antagônica à calcificação vascular, a qual ocorre a partir da capacidade da proteína em se ligar ao fosfato de cálcio e ao carbonato de cálcio, impedindo a formação de soluções supersaturadas e consequentes cristais e calcificação tissular (KETTELER; SCHLIEPER; FLOEGE, 2006; VASQUEZ et al., 2015).

Considerando que níveis elevados de fetuína-A podem se associar a resistência insulínica e níveis reduzidos, promovem calcificação vascular, a literatura é conflitante quanto ao seu impacto prognóstico. Estudos em diabéticos demonstram maior mortalidade com níveis elevados de fetuína-A, entretanto, alguns estudos em pacientes com DRC sugerem que níveis reduzidos levam a piores desfechos nessa população (MEHROTRA et al., 2005; STENVINKEL et al., 2005; WESTENFELD et al., 2009). Atualmente, o mais aceito é que na DRC inicialmente ocorra uma elevação da fetuína-A, promovida pelos fatores de risco associados a síndrome metabólica com posterior redução com impacto prognóstico (KETTELER; SCHLIEPER; FLOEGE, 2006).

2.5 ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS NA DRC

As anormalidades cardíacas encontradas ao ecocardiograma em pacientes com DRC estão presentes mesmo nos pacientes assintomáticos (OTSUKA et al., 2009; XHAKOLLARI et al., 2019). Ainda assim, achados ecocardiográficos como aumento de massa cardíaca, disfunção diastólica e sistólica e alterações nas

dimensões cavitárias são frequentes em pacientes (CHEN et al., 2018; PAOLETTI et al., 2005; STEWART et al., 2005). Todavia, o uso prático desses marcadores com fins de estratificação de risco CV em pacientes com DRC não está estabelecido (FITZPATRICK et al., 2022). A avaliação ecocardiográfica de pacientes com DRC demonstrou alta prevalência de disfunção diastólica pela avaliação ao doppler tecidual, o qual também pode fornecer informações adicionais quanto a contratilidade de pacientes com DRC (HAYASHI et al., 2006). Os achados foram confirmados também em amostra de pacientes em hemodiálise e observou-se que houve melhora da função ventricular esquerda utilizando o método do doppler tecidual após a sessão de hemodiálise, podendo inferir contribuição hemodinâmica e de acúmulo de solutos na piora da função ventricular de pacientes com DRC avançada (HAYASHI et al., 2004). Apesar de diversos estudos já terem evidenciado valor prognóstico dos achados ecocardiográficos nesta população, mesmo pacientes com DRC sem alterações evidentes ao ecocardiograma apresentam elevação de risco de desfechos CV deletérios (MAVRAKANAS et al., 2019). Isso sugere que há margem para outros marcadores mais sensíveis para avaliação de risco CV nessa população, dentre eles a própria troponina.

Uma subanálise do estudo CRIC (*Chronic Renal Insufficiency Cohort*) recentemente publicada no *American Heart Journal* buscou avaliar a prevalência de alterações ecocardiográficas, bem como seu valor prognóstico e seu poder de discriminação de risco quando associadas a variáveis clínicas dos pacientes com DRC. O estudo com pouco menos de 4000 pacientes demonstrou alta prevalência de alterações na função sistólica e diastólica na massa ventricular no tamanho atrial e em acometimento valvar na amostra. O aumento de massa ventricular e a fração de ejeção (FE) reduzida foram alguns dos achados com maior valor prognóstico quanto aos desfechos CV estabelecidos. No entanto, ambos evidenciaram pouco poder discriminativo adicional quando associados às variáveis clínicas dos pacientes (FITZPATRICK et al., 2022).

Uma coorte de 2017 pacientes com DRC publicada em 2019 no *Journal of the American Heart Association* buscou avaliar a associação entre elevações da troponina T de alta sensibilidade (TnT-as) com alterações estruturais cardíacas ao ecocardiograma e pode demonstrar uma associação significativa entre a elevação da TnT-as com a presença de hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica. O achado se confirmou em todos os estágios de DRC (KANG et al., 2019). Elevações

crônicas de troponina são conhecidas e pronunciadas na DRC, o que desperta o interesse em compreender a possível associação entre a elevação da proteína e as alterações cardíacas estruturais presentes no ecocardiograma, uma vez que a sua dosagem apresenta uma maior praticidade e menor custo comparada a realização do exame (HTI LAR SENG et al., 2024).

2.6 TROPONINA

A troponina é uma proteína que regula a interação entre a actina e a miosina, dependente de cálcio, na fibra muscular cardíaca. As isoformas cardíacas da troponina são transcritas a partir de genes específicos exclusivos ao tecido miocárdico. São duas as isoformas existentes de troponina cardíaca: a TnI e a TnT. Mais de 90% da troponina intracelular encontra-se contida (ligada) no complexo troponina- tropomiosina no interior do sarcômero cardíaco, este componente essencial do processo de contração do cardiomiócito. O restante da troponina, encontra-se na forma livre no citoplasma da célula. Frente a um insulto cardíaco, a porção livre é liberada no sangue. Se o insulto é perpetuado, a troponina ligada é também liberada, o que provoca o aumento sustentado dos seus níveis séricos (ADAMS III et al., 1993).

Alguns dos mecanismos de liberação sérica da troponina são a necrose celular miocitária, o aumento da permeabilidade de membrana, a fragmentação proteolítica, a apoptose e o *turnover* celular fisiológico (EPSTEIN; PARRILLO, 1993; FENG et al., 2001; GARG et al., 2017). Apesar de sua dosagem, estar intimamente ligada ao contexto das síndromes coronarianas agudas, sua elevação nem sempre é sinônimo de isquemia cardíaca. O melhor termo que reflete sua elevação, oriunda de dano miocárdico, é injúria miocárdica (MAIR et al., 2018; THYGESEN et al., 2018).

A dosagem de troponina mais amplamente difundida atualmente é a de alta sensibilidade sendo recomendada sua utilização clínica pela última definição de infarto agudo do miocárdio da *American Heart Association (AHA)* (THYGESEN et al., 2018). Desde o surgimento dos ensaios de troponina de alta sensibilidade, observa-se que existe uma fração identificável dessa proteína, mesmo no soro de pacientes sem comorbidades o que sugere que mesmo elevações restritas a faixa de variação da normalidade podem ser potenciais indicadores de mau prognóstico do ponto de vista CV (APPLE; LER; MURAKAMI, 2012; WHITE, 2011).

Postula-se que os indivíduos sem comorbidades que apresentam valores de troponina acima do percentil 99, na verdade, tenham doenças ou fatores de risco CV subjacentes até então desconhecidos, os quais explicariam o prognóstico desfavorável desses pacientes em relação àqueles com níveis de troponina normais (FORD et al., 2016). Dentre os pacientes portadores de comorbidades como insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana e DRC é frequente a verificação de níveis séricos elevados de troponina. Está demonstrado que mesmo alterações mínimas na dosagem sérica de troponina podem sugerir pior prognóstico nesses indivíduos (FORD et al., 2016; VAN DER LINDEN et al., 2016).

2.7 ELEVAÇÃO DE TROPONINA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Estudos observacionais apontam consistentemente que há elevação da troponina em pacientes com DRC, mesmo na ausência de eventos cardíacos agudos (APPLE et al., 2002; FRED A et al., 2002; ROBITAILLE; LAFRANCE; LEBLANC, 2006). Múltiplos fatores de risco não tradicionais para DCV, incluindo a inflamação crônica, o estresse oxidativo e a disfunção endotelial, foram implicados nos mecanismos subjacentes responsáveis por esta elevação de seus níveis séricos (LA RUSSA et al., 2019; NUHU; BHANDARI, 2018; SANTORO; MANCINI, 2002). Esta observação pôde ser verificada em uma coorte norte-americana publicada em 2013 que incluiu mais de 2400 pacientes com DRC, onde 81% apresentavam níveis elevados de troponina por meio de ensaios laboratoriais de alta sensibilidade (DUBIN et al., 2013). A hipótese inicial de que a elevação da troponina na DRC se deva primordialmente a uma redução da depuração renal da enzima é controversa (PARK et al., 2017).

Foi demonstrada que troponina apresenta variações fisiológicas de seus níveis séricos ao longo das 24h, com um declínio progressivo de sua concentração sérica ao longo do dia, seguida de uma elevação gradual à noite (KLINKENBERG et al., 2016). Aventa-se que se o declínio da depuração renal de troponina seria o mecanismo principal responsável por sua elevação na DRC, desta forma, esperar-se-ia uma alteração distinta do padrão de variação circadiana de troponina comparada àquela verificada em pacientes com função renal normal. No entanto, um estudo de cunho translacional demonstrou que os padrões de variação dos níveis séricos de troponina ao longo do dia foram semelhantes em pacientes com e sem DRC,

desfavorecendo a teoria de redução de eliminação renal como justificativa para sua elevação na população com DRC (VAN DER LINDEN et al., 2017).

O mecanismo de elevação de troponina em pacientes com DRC é pouco compreendido (COLLINSON; GAZE, 2009). Estudos clínicos sugerem a injúria cardíaca decorrente da ação direta das toxinas urêmicas ou o desenvolvimento de microinfartos cardíacos clinicamente silenciosos como possíveis etiologias para o achado laboratorial (FREDA et al., 2002; WU et al., 2007). Outra possibilidade apontada é a alta prevalência de HAS dentre pacientes com DRC, tornando comuns achados como hipertrofia ventricular esquerda (HVE), a qual poderia levar a aumento de troponina por um desequilíbrio entre a oferta e demanda de oxigênio no músculo cardíaco hipertrofiado (SHARMA et al., 2006). Tais hipóteses são suportadas pela forte associação entre DCV e DRC, as quais dividem fatores de risco em comum (SCHIFFRIN; LIPMAN; MANN, 2007).

Elevações de TnT e TnI além de serem frequentes em pacientes com DRC foram associadas ao aumento de mortalidade e aumento de incidência de morte súbita nessa população (FREDA et al., 2002; KHAN et al., 2005). A presença de evidências conflitantes acerca do tema, bem como a falta de padronização dos estudos que avaliam as elevações de troponina no contexto de DRC dificultam o estabelecimento de uma conclusão definitiva. Além disso, estudos que incluam ensaios de troponina de alta sensibilidade são escassos.

Poucos estudos realizaram comparações diretas entre TnT e TnI. Alguns deles sugerem que a TnT sofre maior influência de doenças não cardíacas como DM e a própria DRC em comparação a TnI (JIA et al., 2019; WELSH et al., 2019). Ao passo que a TnI parece ser um marcador mais sensível e específico para DCV (LIPPI; CERVELLIN, 2020). Welch et. al estudaram uma coorte de mais de 20 mil indivíduos hígidos e compararam TnT-as e TnI-as quanto a desfechos cardiovasculares e mortalidade geral. Os autores concluíram após os devidos ajustes de variáveis que apenas a TnI-as foi associada ao infarto agudo do miocárdio (IAM) e a doença arterial coronariana crônica (DAC). Ainda assim, ambos os marcadores se associaram a mortalidade cardiovascular e somente a TnT mostrou-se associada a mortalidade geral (WELSH et al., 2019). Portanto, parece não se confirmar a superioridade de uma fração de troponina em relação à outra, mas potenciais papéis e respostas clínicas diferentes ao se dosar cada uma delas. A TnI parece estar relacionada a um melhor

desempenho para estratificação de desfechos cardiovasculares e a TnT para avaliação de mortalidade geral.

Desta forma, embora elevações crônicas de troponina em pacientes portadores de DRC já terem sido descritas em estudos prévios com fator de risco cardiovascular, dados de estudos com metodologia rigorosa e individualização do risco em detrimento de fatores de confusão são escassos nesta população (CHUANG et al., 2020; DE CASTRO et al., 2019; GOICOECHEA et al., 2005; MICHOS et al., 2014). Tampouco há estudos bem delineados que estabeleçam um ponto de corte de troponina que acarretaria incremento de mortalidade CV nessa população. Tal dado seria essencial para validação da troponina como um potencial marcador prognóstico, não invasivo e facilmente dosado para estratificação de risco cardiovascular em portadores de DRC.

3 METODOLOGIA

3.1 PACIENTES

Pacientes com DRC estágios 3-5, incluindo aqueles em diálise, em seguimento na Fundação Pró-Renal em Curitiba, Brasil, foram considerados para inclusão neste estudo. Todos os pacientes deram seu consentimento informado por escrito, e o comitê de ética em pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba (CEP/SEB) aprovou o protocolo do estudo sob o número 0537/08 em 30 de janeiro de 2008. A Declaração de Helsinque orientou o estudo, e todos os procedimentos foram realizados utilizando métodos previamente estabelecidos (HAYASHI et al., 2013). Os critérios de exclusão foram: tratamento de diálise com duração inferior a 1 mês; para os pacientes em hemodiálise, estar recebendo a terapia por meio de acesso venoso central; idade inferior a 18 anos; presença de infecção por HIV ou hepatite B/C e outras doenças inflamatórias crônicas. Todos os pacientes incluídos no desenho do estudo de coorte passaram por uma investigação inicial que incluiu coleta de exames laboratoriais e avaliação clínica e ecocardiográfica. Eles foram acompanhados por até 66 meses para análise de sobrevida. O período de observação foi de março de 2008 a dezembro de 2015.

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

3.2 AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA

Todos os pacientes foram submetidos a ecocardiografia no início do estudo para estabelecer fração de ejeção (FE%), índice de massa ventricular esquerda e disfunção diastólica. 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 et al., 2005; QUIÑONES 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 ínteroseptal, anteroseptal, anterior, anterolateral, inferior e ínfero lateral do ventrículo esquerdo, com uma área de 10x7mm. A FE do ventrículo esquerdo (VE) foi estimada por meio do método de Simpsons. No caso de dificuldades técnicas na definição da borda endocárdica, a FE foi estimada por meio das medidas aferidas pelo modo-M. O índice de massa cardíaca foi calculado a partir do método de convenção de Penn e foi realizada indexação da massa cardíaca pela altura do paciente (g/m^2). Nos pacientes em hemodiálise, a ecocardiografia foi realizada após a sessão de hemodiálise. As ecocardiografias foram realizadas e interpretadas de forma uniformizada por membros do *Royal Institute of Technology* na Suécia que vieram ao Brasil.

3.3 ANÁLISES LABORATORIAIS

Amostras de sangue foram coletadas dos pacientes após jejum noturno. As amostras foram coletadas no meio da semana em pacientes em hemodiálise e em visitas regulares à clínica em outros pacientes com DRC estágios 3-5, incluindo aqueles em diálise peritoneal. A análise laboratorial incluiu marcadores cardíacos (Tnl-as), marcadores inflamatórios-nutricionais (PCR, albumina, IL-6, TNF-alfa, Pentraxina-3 [PTX3]) marcador do metabolismo cálcio-fósforo (fetuína-A, OPG, FGF23 [Fator de Crescimento Fibroblástico 23]), marcador de estresse oxidativo (Receptor Solúvel de produtos finais de glicação [sRAGE] avançada e seu ligante a proteína A12 de ligação ao cálcio [S100A12]) e níveis de hemoglobina (Hb). Todas as análises foram realizadas usando analisadores automáticos no Laboratório de Medicina Renal, Centro de Pesquisa Clínica, Instituto Karolinska, Estocolmo, Suécia. Plasma e soro foram armazenados a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Os marcadores IL-6, TNF-Alfa e PCR foram quantificados utilizando ensaio imunométrico no aparelho Immulite Automatic Analyzer (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Deerfield, IL, EUA).

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). A Tnl-as sérica foi medida com um ensaio

imunométrico pelo Analisador Immulite 1000 (Siemens Medical Solutions Diagnostics).

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).

3.4 SEGUIMENTO E DESFECHO CLÍNICO

O seguimento dos pacientes foi realizado por meio de informações contidas no sistema DialSist® (Curitiba, Brasil) 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 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. Os dados dos pacientes com perda de seguimento e daqueles submetidos a transplante renal foram censurados.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram relatados como mediana, (mínimo e máximo), ou média $\pm$ desvio padrão (DP) para variáveis contínuas e como frequências e percentagens para variáveis categóricas, conforme apropriado. Para determinar o valor de corte para análises da associação de Tnl-as com mortalidade CV, as curvas de Características

de Operação do Receptor (ROC) foram ajustadas e a área sob a curva correspondente (AUC) foi avaliada. O melhor ponto de corte foi determinado usando os critérios do índice de Youden. Para comparar dois grupos com variáveis quantitativas contínuas, utilizamos o teste t de Student para amostras independentes. O teste U de Mann-Whitney foi aplicado para variáveis não distribuídas normalmente. Para verificar a associação entre duas variáveis qualitativas, foram utilizados o teste qui-quadrado e o teste de Fisher foi adicionado quando necessário. Além disso, foi realizada análise univariada entre as variáveis também por meio da estimativa dos coeficientes de correlação Spearman. Análise univariada foi realizada usando regressão de Cox para analisar fatores associados à mortalidade geral CV e os resultados foram expressos como razão de risco (HR). As variáveis incluídas na análise univariada foram TnI-as, sexo masculino, DM, OPG, diálise, disfunção diastólica, idade, Hb, TNF alfa, índice de massa cardíaca, fração de ejeção, PCR, fetuína-A, IL-6, PTX3, FGF23, sRAGE e S100A. Subsequentemente, foram realizados modelos de regressão multivariada também usando Cox, incluindo variáveis clinicamente relevantes e aquelas que apresentaram significância estatística na análise univariada. O primeiro modelo de análise multivariada compreendia TnI-as e variáveis demográficas e clínicas. O segundo modelo utilizou as mesmas variáveis do primeiro e incluiu parâmetros ecocardiográficos. O terceiro modelo utilizou todas as variáveis anteriores e incluiu um marcador de calcificação vascular, OPG. A medida de associação estimada foi a razão de risco (HR) fornecida para a mudança unitária com um intervalo de confiança de 95%. Curvas de Kaplan-Meier foram usadas para analisar a sobrevida. A normalidade das variáveis foi avaliada usando o teste de Shapiro-Wilk. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os dados foram analisados usando o JAMOV v. 2.5.0.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Foram incluídos 145 pacientes (89 do sexo masculino), sendo 54 pacientes não submetidos à diálise com estágios 3–5 de DRC, 36 pacientes em hemodiálise (HD) e 55 pacientes em diálise peritoneal. O acompanhamento médio foi de 36,5 meses, com mínimo de 0,4 meses e máximo de 66 meses. Ao final do estudo, 25 pacientes foram submetidos a transplante renal e 16 perderam seguimento. Houve 56 óbitos, sendo 25 por causas CV, 17 por infecções, 4 por malignidades e 10 por outras causas. As características clínicas e bioquímicas de todos os pacientes, categorizados com base nos níveis de troponina e na condição de vida ou morte, são resumidas nas Tabelas 1 e 2, respectivamente. Os níveis de TnI-as para toda a coorte apresentaram um valor mediano de 0,0703 ng/ml [0,00181, 1,68].

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E ECOCARDIOGRÁFICAS DOS PACIENTES SEGUNDO OS VALORES DE TROPONINA ACIMA OU ABAIXO DO PONTO DE CORTE ESTABELECIDO PARA PREVER MORTALIDADE CV E GERAL (0.057NG/ML)

	Tnl-as ≥0.057ng/mL n=87	Tnl-as <0.057ng/mL n=58	Valor de p
Idade (anos)	62 (18;87)	58 (24;92)	0.176
Sexo (masculino)	49 (59.0%)	40 (66.7%)	0.451
Diabetes (sim)	31 (37.3%)	11 (18.3%)	0.0227
Diálise (sim)	65 (78.3%)	26 (43.3%)	0.001
Hb (g/dL)	11.2 (6;18.5)	12.5 (6.7;18.8)	0.0599
PCR (mg/dL)	5.9 (0.330;74.9)	2.6 (0.3;69.1)	0.0237
IL-6 (pg/mL)	6.4 (0.1;98.7)	2.8 (0.09;95.1)	0.0546
OPG (pmol/L)	10.8 (3.72;33.2)	7.07 (1.89;18.9)	0.001
Fetúina -A (pg/mL)	0.418 (0.105)	0.419 (0.0984)	0.948
TNF-a(pg/mL)	18.1 (7.1;56.2)	14.5 (7.3;43.5)	0.0447
PTX3 (pg/ml)	4.12 (1.33;94.6)	3.69 (1.48;18.8)	0.32
FGF-23 (pg/ml)	507 (60;79600)	186 (44;40100)	0.15
s-RAGE(pg/ml)	2320 (540;5180)	1660 (472;5780)	0.014
S100A (ng/ml)	45.1 (5.02;464)	52.5 (6.08;160)	0.01
FE (%)	63 (27;84)	70 (48;88)	0.001
Disfunção Diastólica (presença)	62 (74.7)	35 (58.3)	0.0593
Índice de massa do VE (g/m²)	62 (30.2;160)	51.5 (30.6;108)	0.00257
Tnl - as (ng/mL)	0.1811 (0.2478)	0.0322 (0.0151)	X
Mortes por todas as causas (%)	44 (53.0)	12 (20.0)	0.001
Mortes CV (%)	23 (29.0)	2 (3.3)	0.001

LEGENDA: Variáveis quantitativas de distribuição normal estão expressas como média (desvio padrão). Variáveis quantitativas de distribuição não normal estão expressas em mediana (mínimo; máximo). Variáveis categóricas estão expressas em frequências (porcentagem). OPG, osteoprotegerina; Hb, hemoglobina; PCR, proteína C reativa; IL-6, interleucina- 6; TNF-a, fator de necrose tumoral alfa; PTX3, pentraxina; s-RAGE, Receptor Solúvel de produtos finais de glicação avançada; S100A, ligante à proteína A de ligação ao cálcio; FGF-23, fator de crescimento fibroblástico 23; VE, ventrículo esquerdo; CV, cardiovascular.

FONTE: A AUTORA (2024).

TABELA 2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E ECOCARDIOGRÁFICAS DOS PACIENTES SEGUNDO O STATUS VIVO OU MORTO AO FINAL DE 5 ANOS

	Vivos n=89	Mortos n=56	Valor de p
Idade (anos)	58 (16;83)	64 (25;92)	0.00198
Sexo (masculino)	59 (66.3%)	30 (53.6%)	0.175
Diabetes (sim)	26 (29.2%)	17 (30.4%)	1
Diálise (sim)	42 (47.2%)	49 (87.5%)	0.001
Hb (g/dL)	12.4 (7.8;18.8)	10.9 (6;18.5)	0.011
PCR (mg/dL)	3.2 (0.3;54.4)	5.8 (0.660;74.9)	0.128
IL-6 (pg/mL)	3.9 (0.09;98.7)	4.9 (0.1;95.1)	0.249
OPG (pmol/L)	7.56 (1.89; 18.9)	12.3 (2.37;33.2)	0.004
Fetúina (pmol/L)	0.428 (0.101)	0.407 (0.103)	0.238
TNF-a (pmol/L)	16.8 (1.5;56.2)	17.9 (7.3;34.5)	0.611
PTX3 (pg/ml)	3.83 (1.46;94.6)	4.02 (1.33;18.8)	0.17
FGF-23 (pg/ml)	240 (44;63700)	461 (61;79600)	0.69
s-RAGE (pg/ml)	1770 (540;5780)	2230 (472;5170)	0.091
S100A (ng/ml)	42.9 (6.08;464)	65.1 (5.02;409)	0.2
Tnl-as (ng/mL)	0.0521(0.00181;0.488)	0.105(0.0212;1.68)	0.00715
FE%	67 (31;88)	63 (27;82)	0.0654
Disfunção diastólica (presença)	55 (61.8%)	44 (78.6%)	0.0536
Índice de massa do VE (g/m ²)	57.4 (30.2;115)	62.1 (40.6;160)	0.0826

LEGENDA: Variáveis quantitativas de distribuição normal estão expressas como média (desvio padrão). Variáveis quantitativas de distribuição não normal estão expressas em mediana (mínimo; máximo). Variáveis categóricas estão expressas em frequências (porcentagem). OPG, osteoprotegerina; Hb, hemoglobina; PCR, proteína C reativa; IL-6, interleucina- 6; TNF-a, fator de necrose tumoral alfa; PTX3, pentraxina 3; s-RAGE, Receptor Solúvel de produtos finais de glicação avançada; S100A, ligante à proteína A de ligação ao cálcio; FGF-23, fator de crescimento fibroblástico 23; VE, ventrículo esquerdo; CV, cardiovascular.

FONTE: A AUTORA (2024).

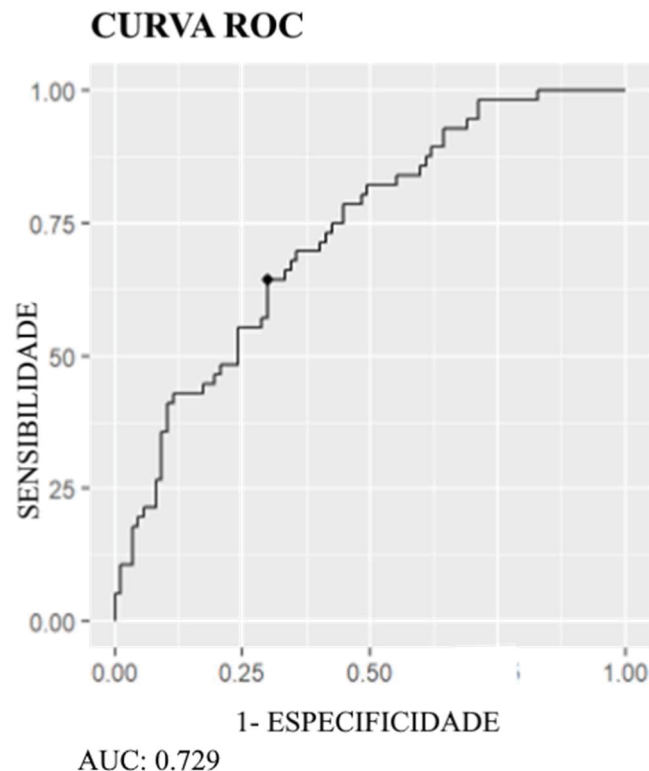
A análise de correlações univariadas, avaliadas pelo teste de Spearman, demonstrou que os níveis de Tnl-as estavam negativamente associados aos níveis de hemoglobina (Hb) ($r=-0,197$, $p = 0,024$), FE ($r = -0,385$, $p < 0,001$) e índice de massa ventricular esquerda ($r = -0,330$, $p < 0,001$) e positivamente ao de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR) ($r = 0,338$, $p < 0,001$), interleucina-6 (IL-6) ($r= 0,421$, $p < 0,001$), OPG ($r=0,544$, $p < 0,001$), TNF α ($r=0,269$, $p < 0,001$).

4.2 NÍVEIS DE TROPONINA E DESFECHOS CLÍNICOS

O valor de corte para Tnl-as foi determinado com base na curva ROC para mortalidade geral ou CV e foi de 0,057 ng/ml para ambos os desfechos (área sob a curva [AUC] 0,729 [0,669 - 0,779]) (Figura 1). A análise univariada de mortalidade mostrou que níveis elevados de Tnl-as (≥ 0.057 ng/ml) estavam associados a um maior risco de mortalidade, expresso como razão de risco (HR), tanto para causas

gerais quanto para causas cardiovasculares (HR 4,68; IC 95%: 2,05–10,69, $p < 0,001$ e HR 19,18; IC 95%: 2,56–143,76, $p = 0,004$, respectivamente). O mesmo foi observado para OPG (HR 5,87, IC 95%: 2,83–12,21, $p < 0,001$ e HR 4,63, IC 95%: 1,77–12,06, $p = 0,002$, respectivamente) e tratamento por diálise (HR 6,31, IC 95%: 2,45–16,30, $p < 0,001$ e HR 8,24, IC 95%: 1,90–35,73, $p = 0,005$, respectivamente).

FIGURA 1 CURVA ROC PARA MORTALIDADE CV E GERAL ENTRE OS PACIENTES

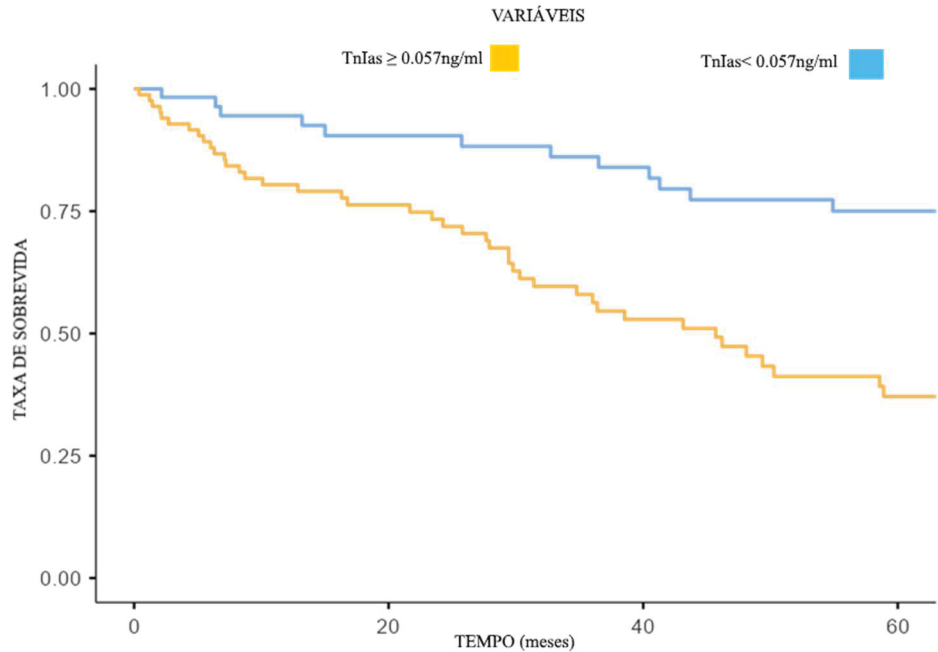


LEGENDA: Para o valor de TnI-as de 0.057 ng/ml (valor de corte), a área sob a curva [AUC] foi 0.729 [0.669 - 0.779].

FONTE: A AUTORA (2024).

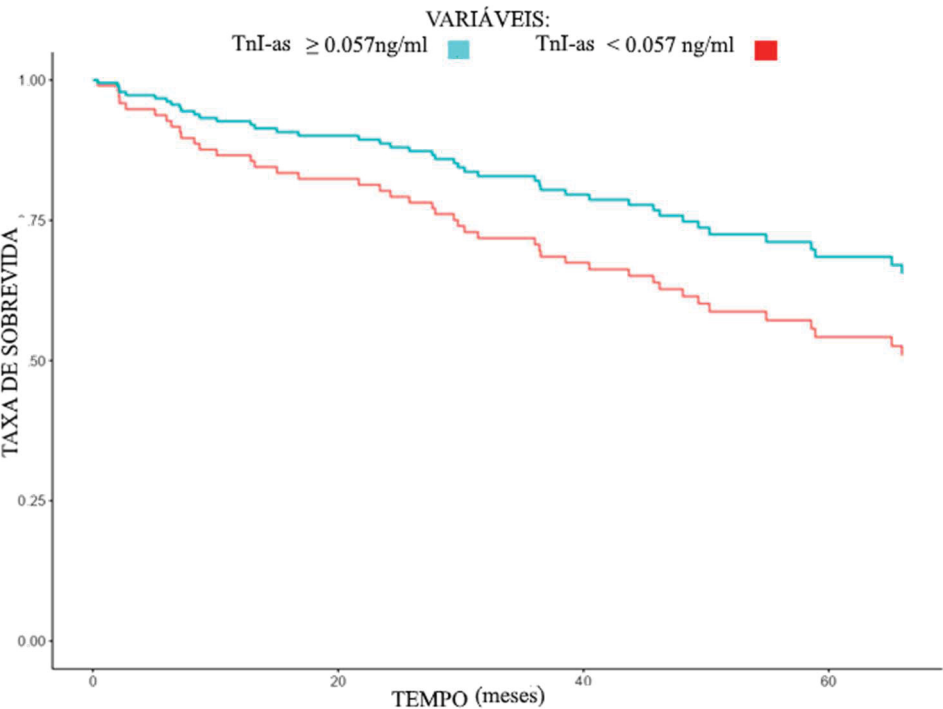
A curva de incidência acumulada de Kaplan-Meier não ajustada para mortalidade geral está representada na Figura 2 e demonstraram uma diferença de mortalidade conforme os níveis de troponina. Já a curva de incidência acumulada de Kaplan-Meier ajustada para as variáveis presentes na análise multivariada não mostrou diferença na mortalidade geral (Figura 3). No entanto, para mortalidade por causas cardiovasculares, houve diferença entre as curvas de incidência acumulada de Kaplan-Meier não ajustadas e ajustada para as variáveis presentes na multivariada no grupo com TnI-as elevada ($\geq 0,057$ ng/ml) desde o início do período de acompanhamento, com aumento da diferença ao longo do tempo (Figuras 4 e 5, respectivamente).

FIGURA 2 CURVA DE KAPLAN MEIER PARA MORTALIDADE GERAL SEGUNDO OS NÍVEIS DE TNI-AS



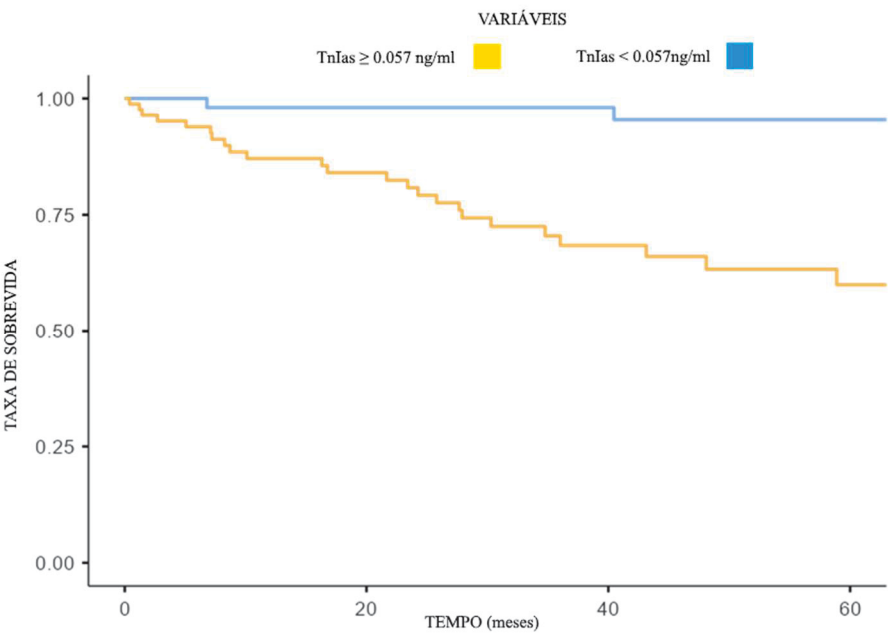
LEGENDA: A linha azul representa pacientes com valores de TnI-as < 0.057ng/ml e a amarela aqueles com valores de TnI-as ≥ 0.057 ng/ml.
FONTE: A AUTORA (2024).

FIGURA 3 CURVA KAPLAN MEIER CORRIGIDA PARA MORTALIDADE GERAL SEGUNDO OS NÍVEIS DE TNI-AS



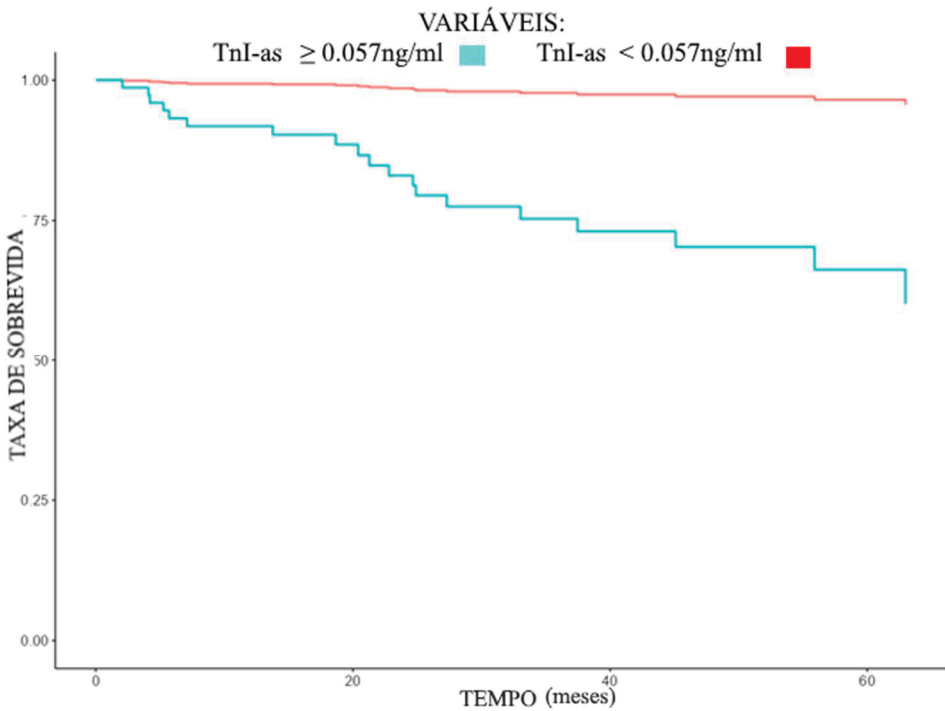
LEGENDA: A linha vermelha representa pacientes com valores de TnI-as < 0.057ng/ml e a azul aqueles com valores de TnI-as ≥ 0.057 ng/ml.
FONTE: A AUTORA (2024).

FIGURA 4 CURVA DE KAPLAN MEIER PARA MORTALIDADE CV SEGUNDO OS NÍVEIS DE TNI-AS



LEGENDA: A linha azul representa pacientes com valores de TnI-as < 0.057ng/ml e a amarela aqueles com valores de TnI-as ≥ 0.057 ng/ml.
FONTE: A AUTORA (2024).

FIGURA 5 CURVA DE KAPLAN MEIER CORRIGIDA PARA MORTALIDADE CV SEGUNDO OS NÍVEIS DE TNI-AS



LEGENDA: A linha vermelha representa pacientes com valores de TnI-as < 0.057ng/ml e a azul aqueles com valores de TnI-as ≥ 0.057 ng/ml.
FONTE: A AUTORA (2024).

Na análise multivariada, em um modelo que incluiu idade, sexo masculino, diabetes, doença cardiovascular prévia e diálise, a TnI-as foi um marcador independente de risco de mortalidade cardiovascular. O resultado permaneceu significativo quando os parâmetros ecocardiográficos, como disfunção diastólica, índice de massa do ventrículo esquerdo e fração de ejeção, foram adicionados à análise. Por fim, quando a OPG foi incluída na análise, a troponina persistiu como um marcador independente de mortalidade cardiovascular (Tabela 3).

TABELA 3 ANÁLISE MULTIVARIADA PARA MORTALIDADE CV

Modelos	Variáveis	HR	IC (95%)	Valor de p
Modelo-1	TnI-as ($\geq 0.057\text{ng/ml}$)	6.62	1.44-30.37	0.015
	Idade (anos)	1.01	0.97-1.05	0.621
	Sexo masculino (sim)	0.96	0.40-2.30	0.922
	DM (presença)	0.68	0.26-1.79	0.436
	DCV (presença)	1	0.37-2.76	0.995
	Diálise (presença)	4.88	1.08-22.17	0.04
Modelo-2	TnI-as ($\geq 0.057\text{ng/ml}$)	12.39	1.51-102	0.019
	Idade (anos)	1.01	0.97-1.06	0.565
	Sexo masculino (sim)	1.04	0.37-2.95	0.943
	DM (presença)	0.53	0.16-1.70	0.284
	Diálise (presença)	3.96	0.83-19.00	0.085
	Disfunção diastólica (presença)	0.92	0.33-2.58	0.873
	DCV (presença)	0.76	0.22-2.68	0.674
	FE (%)	1	0.95-1.04	0.897
	Índice de massa cardíaca (g/m^2)	1.01	0.99-1.04	0.342
Modelo-3	TnI-as ($\geq 0.057\text{ng/ml}$)	12.8	1.56-105.08	0.018
	Idade (anos)	1.02	0.97-1.07	0.490
	Sexo masculino (presença)	1.09	0.38-3.16	0.847
	DM (presença)	0.53	0.16-1.70	0.284
	Diálise (presença)	4.30	0.77-23.90	0.097
	Disfunção diastólica (presença)	0,94	0.31-2.81	0.912
	FE (%)	1.01	0.95-1.04	0.789
	Índice de massa cardíaca (g/m^2)	1.01	0.99-1.04	0.290
	OPG (pmol/L)	0.99	0.91-1.09	0.881
	DCV (presença)	0.86	0.23-3.21	0.817

LEGENDA: OPG, osteoprotegerin; DCV, doença cardiovascular; DRC, doença renal crônica; HR: hazard ratio; TnI-as, troponina I de alta sensibilidade; FE, fração de ejeção; VE, ventrículo esquerdo; DM, diabetes melitus; IC, intervalo de confiança.

FONTE: A AUTORA (2024).

No modelo de análise multivariada referente a mortalidade por todas as causas que incluía idade, sexo masculino, diabetes, doença cardiovascular prévia e diálise, a troponina foi um marcador independente de mortalidade por todas as causas. No entanto, quando parâmetros ecocardiográficos, como disfunção diastólica, índice de massa do ventrículo esquerdo, fração de ejeção e OPG, foram adicionados à análise, a troponina deixou de ser um marcador independente de mortalidade por todas as causas (Tabela 4).

TABELA 4 ANÁLISE MULTIVARIADA PARA MORTALIDADE GERAL

Modelos	Variáveis	HR	IC (95%)	Valor de p
Modelo-1	Tnl-as ($\geq 0.057\text{ng/ml}$)	2.15	1.02-4.54	0.044
	Idade (anos)	1.03	1.01-1.05	0.046
	Sexo masculino (presença)	0.64	0.36-1.15	0.135
	DCV (presença)	0.97	0.48-1.99	0.944
	DM (presença)	0.81	0.41-1.57	0.529
	Diálise (presença)	4.16	1.76-9.83	0.001
Modelo-2	Tnl-as ($\geq 0.057\text{ng/ml}$)	1.97	0.81-4.77	0.133
	Idade (anos)	1.03	1.00-1.06	0.098
	Sexo masculino (presença)	0.58	0.30-1.14	0.115
	DM (presença)	0.77	0.37-1.61	0.489
	DCV (presença)	0.78	0.35-1.75	0.544
	Diálise (presença)	4.11	1.65-10.20	0.002
	Disfunção diastólica (presença)	1.42	0.62-3.25	0.413
	FE (%)	0.95	0.93-1.01	0.247
	Índice de massa cardíaca (g/m^2)	1.01	0.99-1.02	0.533
Modelo-3	Tnl-as ($\geq 0.057\text{ng/ml}$)	1.96	0.81-4.77	0.138
	Idade (anos)	1.03	0.99-1.06	0.124
	Sexo masculino (presença)	0.58	0.29-1.14	0.114
	DM (presença)	0.77	0.37-1.61	0.489
	Diálise (presença)	4.01	1.44-11.16	0.008
	Disfunção diastólica (presença)	1.40	0.58-3.38	0.460
	Índice de massa cardíaca (g/m^2)	1.01	0.99-1.02	0.545
	FE (%)	0.98	0.95-1.01	0.245
	OPG (pmol/L)	1.00	0.94-1.07	0.928
	DCV (presença)	0.78	0.34-1.77	0.556

LEGENDA: OPG, osteoprotegerina; DCV, doença cardiovascular; DRC, doença renal crônica; HR: *hazard ratio*; Tnl-as, troponina I de alta sensibilidade; FE, fração de ejeção; VE, ventrículo esquerdo; DM, diabetes melitus; IC, intervalo de confiança.

FONTE: A AUTORA (2024).

5 DISCUSSÃO

O principal achado do presente estudo é que a Tnl-as demonstrou ser um marcador independente de mortalidade CV em pacientes com DRC, independentemente de sexo, idade, marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo, parâmetros ecocardiográficos. Uma hipótese plausível é que a doença arterial coronariana subclínica, o desequilíbrio entre oferta e demanda relacionado à hipertrofia cardíaca ou lesão miocárdica direta podem desempenhar um papel na elevação da Tnl- as em pacientes com DRC (CHAULIN, 2021) embora o mecanismo exato que explica o fenômeno e sua associação com a mortalidade CV não esteja totalmente esclarecido (CHAULIN, 2021).

Como destacado anteriormente, é motivo de debate se a elevação da troponina ocorre devido à sua liberação cardíaca aumentada ou à depuração reduzida pelos rins em pacientes com DRC. Conforme previamente descrito, foi verificada a existência de um padrão de flutuação diária de níveis de troponina em indivíduos saudáveis. Observou-se que os níveis de troponina diminuem progressivamente durante o dia e aumentam gradualmente durante a noite (KLINKENBERG et al., 2016). Com base nessas descobertas, Van Der Linden et al. compararam amostras sanguíneas horárias de troponina entre indivíduos com função renal normal e pacientes com DRC. Os autores tentaram confirmar se uma redução na depuração da troponina poderia ser o principal fator responsável por sua elevação plasmática em pacientes com DRC, o que se confirmaria ao se observar uma modificação no padrão de flutuação circadiana da troponina nessa população. No entanto, o padrão permaneceu o mesmo, apesar da presença de DRC (VAN DER LINDEN et al., 2017). Esse achado reforça a teoria de que a liberação cardíaca aumentada - e não a depuração reduzida pelos rins - é a principal causa da elevação da troponina em pacientes com DRC.

A teoria de que os níveis séricos de troponina se elevam com a redução da taxa de filtração glomerular foi evidenciada por estudos utilizando primordialmente ensaios de TnT convencionais em detrimento de ensaios com Tnl-as (CHESNAYE et al., 2019; GUCLU et al., 2016). Em contraste a essa evidência, um estudo que incluiu pacientes com DRC não dialítica foi incapaz de demonstrar associação entre a redução da taxa de filtração glomerular e a elevação de Tnl-as, ao contrário do que foi observado com a TnT-as, contribuindo com a suposição de que a redução da

depuração renal pode não ser o elemento mais relevante para explicar a elevação sérica de Tnl-as em pacientes com DRC. O estudo ainda sugeriu que, baseado do achado, a Tnl-as poderia ser um melhor marcador de isquemia miocárdica em pacientes com DRC em comparação com a TnT-as (PARSA; ABDOLAH; MAHDAVIMAZDEH, 2012).

Além disso, a chamada “hipótese esquelética” oferece outra possível explicação para a elevação da troponina em pacientes com DRC. Essa teoria postula que a miopatia esquelética urêmica em pacientes com DRC avançada causa modificações na sua expressão gênica como parte de um processo de dano e reparo no músculo esquelético (CHAULIN, 2021). Esse fenômeno contínuo de agressão miocitária, leva à expressão de isoformas cardíacas de troponina no músculo esquelético especialmente nos pacientes com DRC. Essa hipótese foi confirmada por Ricchiuti et al., que verificaram a presença de RNA mensageiro da TnT em biópsias musculares de pacientes com DRC submetidos a hemodiálise (RICCHIUTI; APPLE, 1999). No entanto, essa hipótese é ainda controversa, pois outros estudos não replicaram essas descobertas (HALLER et al., 1998). Apesar da hipótese esquelética, isoladamente, não explicar o aumento de mortalidade CV em pacientes com DRC, uma teoria a ser aventada é a de que as toxinas urêmicas possam gerar também dano miocárdico – e não somente ao músculo esquelético – o que explicaria a elevação de troponina na DRC e o seu impacto prognóstico CV.

Outro fator de risco relevante a ser destacado na DRC é a presença de sobrecarga volêmica, diretamente responsável pela hipertrofia miocárdica compensatória observada nos achados ecocardiográficos dos pacientes do presente estudo. A hipertrofia cardíaca pode levar a isquemia devido a um desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio, o que pode explicar parcialmente os níveis elevados de troponina em pacientes com DRC. Além disso, a doença arterial coronariana subclínica e a lesão miocárdica direta mediada por toxinas urêmicas em casos mais avançados de DRC podem ser responsáveis pela elevação da troponina e, consequentemente, por desfechos CV desfavoráveis, principalmente nos pacientes em terapia substitutiva renal (ALI et al., 2019).

Os achados atuais confirmam a evidência de uma maior mortalidade cardiovascular em pacientes com DRC que apresentam níveis elevados de Tnl-as, independentemente da terapia de diálise, demonstrando que a elevação da proteína pode ser um marcador independente de mortalidade CV nessa população. É possível

que a TnI-as seja mais específica para indicar doença cardíaca subjacente e, consequentemente, risco de mortalidade CV do que a TnT (LIPPI; CERVELLIN, 2020). Welch *et al.* publicaram uma coorte inédita de pacientes da população em geral, comparando as medidas de TnI-as e TnT-as os desfechos clínicos em quase 20 mil pacientes, e demonstraram que ambas tinham associações semelhantes e robustas com a morte CV. No entanto, após ajuste para fatores de risco estabelecidos, apenas a TnI-as estava associada ao infarto do miocárdio e à doença arterial coronariana crônica. Semelhante ao nosso estudo, a troponina cardíaca I não mostrou associação com morte não associada a doenças cardiovasculares (WELSH *et al.*, 2019). Essa descoberta está de acordo com estudos anteriores que sugeriram que a TnT era mais influenciada por doenças não cardíacas, incluindo a própria DRC, do que a TnI (JIA *et al.*, 2019; OEMRAWSINGH *et al.*, 2019).

Apesar de vários estudos relatarem a associação da elevação da troponina com a mortalidade CV, não há um consenso na literatura. Bargnoux *et al.* reportaram que a PCR e o peptídeo natriurético cerebral (BNP) foram preditores independentes de mortalidade em pacientes em hemodiálise, ao contrário da TnI, que não mostrou esta associação (BARGNOUX *et al.*, 2013). Similarmente, Satyan *et al.* apontaram para um achado semelhante em relação à TnT (SATYAN; LIGHT; AGARWAL, 2007). O ensaio de alta sensibilidade, utilizado no presente estudo, que difere dos ensaios convencionais usados nos mencionados anteriormente, podem justificar os achados atuais divergentes aos prévios.

O presente estudo está de acordo com uma meta-análise anterior que avaliou o impacto prognóstico de TnT e TnI em pacientes com DRC sem síndrome coronariana aguda e demonstrou que níveis elevados de troponina acarretavam aumento de 2 a 4 vezes em mortalidade geral, cardiovascular e em eventos cardiovasculares maiores em pacientes com DRC em terapia dialítica. No entanto, poucos dos estudos incluídos nessa meta-análise realizaram análise de dados multivariada e ajustada ou analisaram ensaios de troponina de alta sensibilidade (MICHOS *et al.*, 2014). Isso destaca a relevância de nosso estudo, que não apenas adicionou a análise da curva ROC, que determinou um valor de corte de troponina capaz de discriminar o risco de morte cardiovascular, mas também ajustou os achados para outras variáveis que poderiam mascarar o impacto independente de TnI-as na mortalidade CV. Dentre essas variáveis, está a OPG, um marcador de calcificação vascular e inflamação estabelecido, e um forte preditor de mortalidade cardiovascular

e geral em pacientes com DRC evidenciado em artigo prévio do nosso grupo (MARQUES et al., 2021).

O exame ecocardiográfico é uma parte comum da avaliação de pacientes com DRC, os quais podem apresentar parâmetros normais no exame e ainda assim exibir maior morbidade e mortalidade CV (MAVRAKANAS et al., 2019). No entanto, os parâmetros ecocardiográficos alterados são muito frequentes na DRC devido à sobrecarga de pressão e volume. Os sinais de remodelamento cardíaco podem determinar valor prognóstico CV (CHEN et al., 2018; PAOLETTI et al., 2005; STEWART et al., 2005). A HVE, a redução da FE e a disfunção diastólica são alguns dos sinais ecocardiográficos clássicos relacionados a um prognóstico desfavorável tanto na população em geral quanto entre os pacientes com DRC (CHEN et al., 2012; ECKARDT et al., 2009; FOLEY et al., 2000; SILARUKS; SIRIVONGS; CHUNLERTRITH, 2000). Em relação aos parâmetros ecocardiográficos, verificamos que o aumento do índice de massa do ventrículo esquerdo e a redução da FE foram ambos significativamente mais frequentes em pacientes com níveis mais altos de troponina, o que está consoante com a literatura (SUN et al., 2021).

Embora esses parâmetros ecocardiográficos tenham sido previamente associados tanto à mortalidade CV quanto à geral em pacientes com DRC e na população em geral, os estudos não incluíram a TnI-as na análise multivariada (HAN et al., 2015; JOHANSEN et al., 2017; KAWEL-BOEHM et al., 2019; KUZNETSOVA et al., 2014). Sun et al. avaliaram a associação entre a TnT-as e os desfechos CV em pacientes em hemodiálise e descobriram que a disfunção diastólica e o índice de massa do ventrículo esquerdo não tinham associação com a mortalidade CV e geral quando ajustados para TnT-as (SUN et al., 2021). O atual estudo demonstrou resultados semelhantes com a TnI-as, uma vez que os parâmetros ecocardiográficos não estavam associados à mortalidade CV e geral, e a TnI-as permaneceu um marcador independente de mortalidade cardiovascular, independente da FE do ventrículo esquerdo, índice de massa do ventrículo esquerdo e disfunção diastólica. Uma das possíveis explicações para o achado é que os parâmetros ecocardiográficos avaliam alterações estruturais potencialmente mais tardias, enquanto os parâmetros séricos tem provável associação com os fatores de risco CV não tradicionais. O presente estudo também definiu um valor de corte de troponina capaz de discriminar o risco de mortalidade CV usando uma análise da curva ROC. Essa descoberta é relevante, pois pode ajudar os clínicos a estabelecerem o prognóstico CV em

pacientes com DRC. A definição de um valor de corte também pode incentivar novos estudos para avaliar abordagens diagnósticas e terapias potenciais para reduzir o risco cardiovascular identificado.

As limitações do estudo incluem o desenho observacional, que restringe a inferência causal. Além disso, a análise da troponina foi baseada em uma única coleta dos pacientes. Somado ao fato de que atualmente existem ensaios de troponina de maior sensibilidade que o utilizado. O tamanho relativamente pequeno da amostra impediu a análise de subgrupos dos pacientes em diálise e dos diferentes estágios de DRC. Uma vez que a grande maioria dos pacientes incluídos estavam em terapia dialítica, optou-se por incluí-la na análise multivariada em detrimento dos estágios de função glomerular.

Em resumo, o presente estudo verificou que níveis elevados de TnI-as são um indicador prognóstico independente de aumento da mortalidade CV em pacientes com DRC e não estão associados à mortalidade geral. Essa descoberta sugere que a TnT em um uso potencial na estratificação de risco CV na população com DRC. São necessários mais estudos para melhor compreensão dos mecanismos relacionados à elevação da troponina e sua associação com a mortalidade, bem como para avaliar o desempenho da troponina como parte de modelos de risco prognóstico somada a outros marcadores laboratoriais, ecocardiográficos e clínicos e, finalmente, para estudar terapias com potencial de minimizar o risco cardiovascular demonstrado.

6 CONCLUSÕES

Com o presente estudo, podemos concluir que:

- I. A elevação da TnI-as demonstrou ser um marcador de mortalidade cardiovascular em pacientes portadores de DRC, podendo ser um parâmetro de estratificação de risco CV nessa população.
- II. A TnI-as é um marcador de mortalidade cardiovascular superior a marcadores inflamatórios, de estresse oxidativo e de calcificação vascular em pacientes com DRC.
- III. A TnI-as é um marcador de mortalidade cardiovascular superior aos parâmetros ecocardiográficos em pacientes com DRC.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos 20 anos, temos estudado o impacto de marcadores inflamatórios, de estresse oxidativo e nutricionais nos pacientes portadores de DRC, em especial naqueles pacientes em terapia substitutiva renal junto ao grupo de pesquisa da Renal Division Baxter Novum do Instituto Karolinska de Estocolmo. A razão se dá em virtude de nenhum paciente apresentar um risco cardiovascular na medicina maior que os pacientes em diálise fazendo que não só os nefrologistas, mas os cardiologistas estejam diretamente envolvidos no entendimento da fisiopatologia da DCV nesta população.

A possibilidade do encontro de marcadores que possam estratificar o risco de DCV seria de grande utilidade clínica na prática diária a fim de poder estabelecer uma estratégia tanto diagnóstica como terapêutica na abordagem da DCV. Isso poderia ter um impacto na redução da mortalidade alta que se observa nestes indivíduos, ainda mais atualmente, onde o avanço e aparecimento de novas drogas promissoras no tratamento da DCV possa ser estendida a população com DRC.

Os achados demonstrados no presente estudo demonstram a necessidade de ampliação da dosagem de Tnl-as como marcador prognóstico cardiovascular em pacientes com doença renal crônica, em especial nos pacientes em diálise e evidencia a necessidade da realização de mais estudos com enfoque translacional na compreensão dos mecanismos envolvidos na elevação de troponina em pacientes com DRC. Ressalta, ainda, a necessidade de estudos clínicos randomizados que avaliem potenciais terapias redutoras de risco cardiovascular em pacientes portadores de DRC e níveis elevados de Tnl-as.

8 REFERÊNCIAS

ADAMS III, J. E. et al. Cardiac Troponin I A Marker With High Specificity for Cardiac Injury. **Circulation**, v. 88, n. 1, p. 101–106, 1993.

ADAMS III, J. E.; ABENDSCHEIN, D. R.; JAFFE, A. S. Clinical Cardiology Frontiers Biochemical Markers of Myocardial Injury Is MB Creatine Kinase the Choice for the 1990s? **Clinical Cardiology Frontiers**, v. 88, n. 2, p. 750–763, 1993.

ALFANO, G. et al. Rethinking Chronic Kidney Disease in the Aging Population. **Life**, v. 12, n. 11, p. 1–18, 2022.

ALI, S. A. et al. Frequency of elevated troponin T in patients of chronic renal failure without clinically suspected acute myocardial infarction. **Journal of Ayub Medical College**, v. 31, n. 3, 2019.

ANAND, I. S. Cardiorenal syndrome: A cardiologist's perspective of pathophysiology. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 8, n. 10, 2013.

APPLE, F. S. et al. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. **Circulation**, v. 106, n. 23, p. 2941–2945, 3 dez. 2002.

APPLE, F. S. et al. Cardiac troponin assays: Guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care. **Clinical Chemistry**, v. 63, n. 1, p. 73–81, 1 jan. 2017.

APPLE, F. S.; LER, R.; MURAKAMI, M. A. M. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. **Clinical Chemistry**, v. 58, n. 11, p. 1574–1581, nov. 2012.

BARGNOUX, A. S. et al. A combined index of cardiac biomarkers as a risk factor for early cardiovascular mortality in hemodialysis patients. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 51, n. 9, 2013.

BARRETO, D. V. et al. Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. **Kidney International**, v. 77, n. 6, 2010.

BHANDARI, S. K. et al. Causes of death in end-stage kidney disease: Comparison between the united states renal data system and a large integrated health care system. **American Journal of Nephrology**, v. 53, n. 1, 2022.

CHAN, E. J.; DELLSPERGER, K. C. Cardiorenal syndrome: The clinical cardiologists' perspective. **CardioRenal Medicine**, v. 1, n. 1, p. 13–22, 2011.

CHAUIN, A. The main causes and mechanisms of increase in cardiac troponin concentrations other than acute myocardial infarction (Part 1): Physical exertion, inflammatory heart disease, pulmonary embolism, renal failure, sepsis. **Vascular Health and Risk Management**, v. 17, n. 1, p. 601-617, 2021.

CHAULIN, A. M. Elevation mechanisms and diagnostic consideration of cardiac troponins under conditions not associated with myocardial infarction. Part 1. **Life**, v. 11, n. 9, p. 1–16, 1 set. 2021.

CHÁVEZ-IÑIGUEZ, J. S.; SÁNCHEZ-VILLASECA, S. J.; GARCÍA-MACÍAS, L. A. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis and management. Literature review. **Archivos de Cardiología de Mexico**, v. 92, n. 2, p. 253–263, 1 abr. 2022.

CHEN, S. C. et al. Prognostic cardiovascular markers in chronic kidney disease. **Kidney and Blood Pressure Research**, v. 43, n. 4, 2018.

CHEN, S.-C. et al. Echocardiographic parameters are independently associated with increased cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 27, n. 3, 2012.

CHESNAYE, N. C. et al. Association Between Renal Function and Troponin T Over Time in Stable Chronic Kidney Disease Patients. **Journal of the American Heart Association**, v. 8, n. 21, 5 nov. 2019.

CHEUNG, A. K. et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. **Kidney International**, v. 58, n. 1, 2000.

CHUANG, A. et al. High-sensitivity troponin in chronic kidney disease: Considerations in myocardial infarction and beyond. **Reviews in Cardiovascular Medicine**, v. 21, n. 2, p. 191–203, 1 jun. 2020.

COLLINSON, P. O.; GAZE, D. C. Cardiac troponins in patients with renal failure: What are we measuring and when should we measure it? **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 46, n. 4, p. 269–270, jul. 2009.

DABROWSKA, A. M. et al. Fetuin-A (AHSG) and its usefulness in clinical practice. Review of the literature. **Biomedical Papers**, v. 159, n. 3, 2015.

DE CASTRO, L. T. et al. Elevated high-sensitivity troponin i in the stabilized phase after an acute coronary syndrome predicts all-cause and cardiovascular mortality in a highly admixed population: A 7-year cohort. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, n. 3, p. 230–237, 1 mar. 2019.

D'MARCO, L.; BELLASI, A.; RAGGI, P. Cardiovascular biomarkers in chronic kidney disease: State of current research and clinical applicability. **Disease Markers**, v. 2015, 2015.

DUBIN, R. F. et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: A cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). **BMC Nephrology**, v. 14, n. 1, 2013.

ECKARDT, K. U. et al. Left ventricular geometry predicts cardiovascular outcomes associated with anemia correction in CKD. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 20, n. 12, 2009.

EPSTEIN, F. H.; PARRILLO, J. E. Pathogenetic Mechanisms of Septic Shock. **New England Journal of Medicine**, v. 328, n. 20, 1993.

FENG, J. et al. Preload Induces Troponin I Degradation Independently of Myocardial Ischemia. **Circulation**, v. 103, n. 1, p. 2035–2037, 2001.

FERREIRA, P. A. Doença Renal Crônica e Saúde Pública. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. XXVIII, n. 3, p. 6–7, set. 2006.

FITZPATRICK, J. K. et al. Prognostic value of echocardiography for heart failure and death in adults with chronic kidney disease. **American Heart Journal**, v. 248, 2022.

FOLEY, R. N. et al. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 11, n. 5, 2000.

FOLEY, R. N.; PARFREY, P. S.; SARNAK, M. J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 32, n. 5 SUPPL. 3, 1998.

FOLEY, R. N.; PARFREY, P. S.; SARNAK, M. J. CARDIOVASCULAR DISEASE IN CHRONIC RENAL DISEASE Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 32, n. 5, p. S112–S119, 1998.

FORD, I. et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin, Statin Therapy, and Risk of Coronary Heart Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 68, n. 25, p. 2719–2728, 27 dez. 2016.

FREDA, B. J. et al. Cardiac Troponins in Renal Insufficiency Review and Clinical Implications. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 40, n. 12, p. 2066–2071, 2002.

GARG, P. et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. **Internal and Emergency Medicine**, v. 12, n. 2, p. 147–155, 1 mar. 2017.

GERDES, C. et al. Nephroprotective Properties of Antidiabetic Drugs. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 10, 2023.

GOICOECHEA, M. et al. Predictive cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease (CKD). **Kidney International, Supplement**, v. 67, n. 93, 2005.

GUCLU, T. et al. Relationship between high sensitivity troponins and estimated glomerular filtration rate. **Clinical Biochemistry**, v. 49, n. 6, p. 467–471, 1 abr. 2016.

HALLER, C. et al. Cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease: Absence of expression in truncal skeletal muscle. **Clinical Chemistry**, v. 44, n. 5, 1998.

HAN, S. S. et al. Predictive value of echocardiographic parameters for clinical events in patients starting hemodialysis. **Journal of Korean Medical Science**, v. 30, n. 1, 2015.

HAYASHI, S. Y. et al. Improvement of cardiac function after haemodialysis. Quantitative evaluation by colour tissue velocity imaging. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 19, n. 6, 2004.

HAYASHI, S. Y. et al. Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 21, n. 1, 2006.

HAYASHI, S. Y. et al. Left ventricular mechanical dyssynchrony in patients with different stages of chronic kidney disease and the effects of hemodialysis. **Hemodialysis International**, v. 17, n. 3, 2013.

HTILAR SENG, N. S. et al. Utility of Cardiac Troponins in Patients With Chronic Kidney Disease. **Cardiology in Review**, v. 32, n. 1, p. 62–70, 20 Jan. 2024.

JANKOWSKI, J. et al. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. **Circulation**, v. 143, n. 11, p. 1157–1172, 2021.

JIA, X. et al. High-Sensitivity Troponin i and Incident Coronary Events, Stroke, Heart Failure Hospitalization, and Mortality in the ARIC Study. **Circulation**, v. 139, n. 23, p. 2642-2653, 2019.

JOHANSEN, N. D. et al. Diastolic dysfunction revisited: A new, feasible, and unambiguous echocardiographic classification predicts major cardiovascular events. **American Heart Journal**, v. 188, 2017.

KANG, E. et al. Association between high-sensitivity cardiac troponin t and echocardiographic parameters in chronic kidney disease: Results from the know-ckd cohort study. **Journal of the American Heart Association**, v. 8, n. 18, 2019.

KAWEL-BOEHM, N. et al. Left ventricular mass at MRI and long-term risk of cardiovascular events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). **Radiology**, v. 293, n. 1, 2019.

KAZAMA, J. J. et al. Increased circulating levels of osteoclastogenesis inhibitory factor (osteoprotegerin) in patients with chronic renal failure. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 39, n. 3, 2002.

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

KHAN, N. A. et al. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: A meta-analysis. **Circulation**, v. 112, n. 20, p. 3088–3096, 2005.

KLINKENBERG, L. J. J. et al. Diurnal rhythm of cardiac troponin: Consequences for the diagnosis of acute myocardial infarction. **Clinical Chemistry**, v. 62, n. 12, p. 1602–1611, 1 dez. 2016.

KOVESDY, C. P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. **Kidney International Supplements**, v. 12, n. 1, p. 7–11, 1 abr. 2022.

KUZNETSOVA, T. et al. Prognostic value of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. **Journal of the American Heart Association**, v. 3, n. 3, 2014.

LA RUSSA, D. et al. Oxidative Balance and Inflammation in Hemodialysis Patients: Biomarkers of Cardiovascular Risk? **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, 2019.

LACEY, D. L. et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. **Cell**, v. 93, n. 2, 1998.

LAI, S. et al. Early markers of cardiovascular risk in chronic kidney disease. **Renal Failure**, v. 37, n. 2, 2015.

LANG, R. M. 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. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 18, n. 12, 2005.

LANKINEN, R. et al. Cardiovascular Determinants of Mortality in Advanced Chronic Kidney Disease. **American Journal of Nephrology**, v. 51, n. 9, p. 726–735, 1 set. 2020.

LEVEY, A. S. et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. **Annals of Internal Medicine**, v. 139, n. 2, p. 137–149, 2003.

LEVEY, A. S.; LEVIN, A.; KELLUM, J. A. Definition and classification of kidney diseases. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 61, n. 5, p. 686–688, 2013.

LI, X.; LINDHOLM, B. Cardiovascular Risk Prediction in Chronic Kidney Disease. **American Journal of Nephrology**, v. 53, n. 10, p. 730–739, 1 jan. 2023.

LIPPI, G.; CERVELLIN, G. Cardiac troponin T versus cardiac troponin I for mortality risk prediction: Is one biomarker better than the other? **Clinical Biochemistry**, v. 78, p. 40–41, 1 abr. 2020.

LOPES, M. B. Censo Brasileiro de Nefrologia 2019: um guia para avaliar a qualidade e a abrangência da terapia renal substitutiva no Brasil. Como estamos e como podemos melhorar? **J. Bras. Nefrol.**, v. 43, n. 2, 2021.

MAIR, J. et al. How is cardiac troponin released from injured myocardium? **European heart journal. Acute cardiovascular care**, v. 7, n. 6, p. 553–560, 1 set. 2018.

MAJERCZYK, M. et al. Osteoprotegerin as a marker of atherosclerosis and a prognostic factor in stroke. **Advances in Hygiene and Experimental Medicine**, v. 69, p. 1505–1511, 2015.

MALTA, D. C. et al. Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, n. suppl 2, 2019.

MARINHO, A. W. G. B. et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 25, n. 3, 2017.

MARQUES, G. L. et al. Osteoprotegerin is a marker of cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease stages 3–5. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 1 dez. 2021.

MAVRAKANAS, T. A. et al. Association of Chronic Kidney Disease with Preserved Ejection Fraction Heart Failure Is Independent of Baseline Cardiac Function. **Kidney and Blood Pressure Research**, v. 44, n. 5, p. 1247–1258, 1 out. 2019.

MCCULLOUGH, P. A. Cardiovascular disease in chronic kidney disease from a cardiologist's perspective. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension** 2, v. 13, n. 1, p. 591–600, 2004.

MEHROTRA, R. et al. Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: Relationship with coronary artery calcification. **Kidney International**, v. 67, n. 3, 2005.

MENON, V. et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. **Kidney International**, v. 68, n. 2, 2005.

MICHOS, E. D. et al. Prognostic Value of Cardiac Troponin in Patients With Chronic Kidney Disease Without Suspected Acute Coronary Syndrome A Systematic Review and Meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, v. 161, n. 7, p. 491–501, 2014.

MILIK, A.; HRYNKIEWICZ, E. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements. **Journal of the International Society of Nephrology**, v. 3, n. 1, 2013.

NASCIMENTO, M. M. et al. The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian haemodialysis patients: A prospective study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 19, n. 11, 2004.

NUHU, F.; BHANDARI, S. Oxidative stress and cardiovascular complications in chronic kidney disease, the impact of anaemia. **Pharmaceuticals**, v. 11, n. 4, p. 1–15, 2018.

OEMRAWSINGH, R. M. et al. High-Frequency Biomarker Measurements of Troponin, NT-proBNP, and C-Reactive Protein for Prediction of New Coronary Events after Acute

Coronary Syndrome: BIOMArCS Study. **Circulation**, v. 139, n. 1, p. 134–136, 2 jan. 2019.

OMLAND, T. et al. Circulating Osteoprotegerin Levels and Long-Term Prognosis in Patients With Acute Coronary Syndromes. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 51, n. 6, 2008.

OTSUKA, T. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in the early stage of chronic kidney disease. **Journal of Cardiology**, v. 54, n. 2, 2009.

PACHALY, M. A. et al. Interleukin-6 is a better predictor of mortality as compared to C-reactive protein, homocysteine, pentosidine and advanced oxidation protein products in hemodialysis patients. **Blood Purification**, v. 26, n. 2, 2008.

PAOLETTI, E. et al. Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 46, n. 2, 2005.

PARK, K. C. et al. Cardiac troponins: From myocardial infarction to chronic disease. **Cardiovascular Research**, v. 113, n. 14, p. 1708–1718, 1 dez. 2017.

PARSA, A. F. Z.; ABDOLAH, A.; MAHDAVIMAZDEH, M. Is cardiac biomarkers and left ventricular function affected by chronic kidney disease? **Indian Heart Journal**, v. 64, n. 5, p. 479–483, 2012.

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. **Advances in Immunology**, v. 34, n. C, 1983.

PEPYS, M. B.; HIRSCHFIELD, G. M. C-reactive protein: a critical update. **Journal of Clinical Investigation**, v. 111, n. 12, 2003.

PICCOLLI, A. P.; NASCIMENTO, M. M. DO; RIELLA, M. C. Prevalence of chronic kidney disease in a population in southern Brazil (Pro-Renal Study). **Jornal brasileiro de nefrologia : órgão oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 39, n. 4, 2017.

PROVENZANO, M. et al. Contribution of predictive and prognostic biomarkers to clinical research on chronic kidney disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 16, p. 1–25, 2 ago. 2020.

QUIÑONES, M. 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. **Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography**, v. 15, n. 2, p. 167–184, 2002.

REWIUK, K.; GRODZICKI, T. Osteoprotegerin and TRAIL in Acute Onset of Atrial Fibrillation. **BioMed Research International**, v. 2015, 2015.

RICCHIUTI, V.; APPLE, F. S. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. **Clinical Chemistry**, v. 45, n. 12, 1999.

ROBERTO ALCALDE, P.; MASTROIANNI KIRSZTAJN, G. Gastos do Sistema Único de Saúde brasileiro com doença renal crônica. **J. Bras. Nefrol**, v. 40, n. 2, p. 122-129, 2018.

ROBITAILLE, R.; LAFRANCE, J.-P.; LEBLANC, M. Altered Laboratory Findings Associated with End-Stage Renal Disease. **Seminars in Dialysis**, v. 19, n. 5, p. 373–380, 2006.

ROCHETTE, L. et al. The role of osteoprotegerin and its ligands in vascular function. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 705, p. 1–19, 2019.

RONCO, C. et al. Cardio-renal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. **European Heart Journal**, v. 31, n. 6, p. 703–711, 2010.

SANTORO, A.; MANCINI, E. Cardiac effects of chronic inflammation in dialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 17, n. SUPPL. 8, 2002.

SATYAN, S.; LIGHT, R. P.; AGARWAL, R. Relationships of N-Terminal Pro-B-Natriuretic Peptide and Cardiac Troponin T to Left Ventricular Mass and Function and Mortality in Asymptomatic Hemodialysis Patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 50, n. 6, 2007.

SCHIFFRIN, E. L.; LIPMAN, M. L.; MANN, J. F. E. Chronic kidney disease: Effects on the cardiovascular system. **Circulation**, v. 116, n. 1, p. 85–97, jul. 2007.

SCHLIEPER, G. et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: An update. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 31, n. 1, p. 673–697, 2016.

SESSO, R. et al. Dialysis care, cardiovascular disease, and costs in end-stage renal disease in Brazil. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 23, n. 1, 2007.

SHARMA, R. et al. Cardiac structural and functional abnormalities in end stage renal disease patients with elevated cardiac troponin T. **Heart**, v. 92, n. 6, p. 804–809, jun. 2006.

SILARUKS, S.; SIRIVONGS, D.; CHUNLERTRITH, D. Left ventricular hypertrophy and clinical outcome in CAPD patients. **Peritoneal Dialysis International**, v. 20, n. 4, 2000.

SILVA, P. A. B. et al. Brazilian public policy for chronic kidney disease prevention: challenges and perspectives. **Revista de saúde pública**, v. 54, 2020.

SPIEGEL, D. M. et al. Factors associated with mortality in patients new to haemodialysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 22, n. 12, 2007.

STENVINKEL, P. et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. **Kidney International**, v. 67, n. 6, 2005.

STEWART, G. A. et al. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy. **Kidney International**, v. 67, n. 1, 2005.

SUN, L. et al. High-sensitive cardiac troponin t for prediction of cardiovascular outcomes in stable maintenance hemodialysis patients: A 3-year prospective study. **Kidney and Blood Pressure Research**, v. 46, n. 4, 2021.

TANAKA, T.; NARAZAKI, M.; KISHIMOTO, T. Il-6 in inflammation, Immunity, And disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 6, n. 10, 2014.

THYGESEN, K. et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). **Global Heart**, v. 13, n. 4, p. 305–338, 1 dez. 2018.

VAN DER LINDEN, N. et al. Prognostic value of basal high-sensitive cardiac troponin levels on mortality in the general population. **Medicine (United States)**, v. 95, n. 52, 2016.

VAN DER LINDEN, N. et al. Origin of cardiac troponin T elevations in chronic kidney disease. **Circulation**, v. 136, n. 11, p. 1073–1075, 1 set. 2017.

VASQUEZ, E. S. et al. Fetuin-A adsorption and stabilization of calcium carbonate nanoparticles in a simulated body fluid. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 3, n. 31, 2015.

WEBSTER, A. C. et al. Chronic Kidney Disease. **The Lancet**, v. 389, n. 10075, p. 1238–1252, 25 mar. 2017.

WELSH, P. et al. Cardiac Troponin T and Troponin i in the General Population: Comparing and Contrasting Their Genetic Determinants and Associations with Outcomes. **Circulation**, v. 139, n. 24, 2019.

WELSH, P. et al. Cardiac Troponin T and Troponin i in the General Population: Comparing and Contrasting Their Genetic Determinants and Associations with Outcomes. **Circulation**, v. 139, n. 24, p. 2754–2764, 11 jun. 2019.

WERESKI, R. et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin for Risk Assessment in Patients With Chronic Coronary Artery Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 82, n. 6, 2023.

WESTENFELD, R. et al. Fetuin-A protects against atherosclerotic calcification in CKD. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 20, n. 6, 2009.

WHITE, H. D. Pathobiology of troponin elevations. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 57, n. 24, p. 2406–2408, 14 jun. 2011.

WU, A. H. B. et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: Use of cardiac troponin and B-type natriuretic peptide or N-terminal proB-type natriuretic peptide for etiologies other than acute coronary syndromes and heart failure. **Clinical Chemistry**, v. 53, n. 12, p. 2086–2096, dez. 2007.

XHAKOLLARI, L. et al. Echocardiographic Findings in Patients with Mild to Moderate Chronic Kidney Disease without Symptomatic Heart Failure: A Population-Based Study. **CardioRenal Medicine**, v. 9, n. 5, 2019.

ZOCCALI, C. et al. Diagnosis of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. **Nature Reviews Nephrology**, v. 19, n. 11, 2023.

APÊNDICE 1 - CAPÍTULO DE LIVRO

INTERFACE DOENÇA CARDIOVASCULAR E DOENÇA RENAL CRÔNICA

Gabriela Romaniello, Gustavo Lenci Marques, Marcelo Mazza do Nascimento

Introdução

A doença renal crônica (DRC) e a doença cardiovascular (DCV) compartilham fatores de risco e correlacionam-se de forma bidirecional.¹ As principais etiologias de DRC no Brasil são hipertensão arterial (HA) e o diabetes melito (DM). As doenças cardiovasculares são a principal causa de óbito em pacientes portadores de DRC.² Já a doença renal crônica representa um fator independente de risco cardiovascular e se agrava proporcionalmente ao declínio da taxa de filtração glomerular.³⁻⁵ O quadro 46.1 representa o espectro da doença cardiovascular na DRC.

Quadro 46.1 Espectro da doença cardiovascular na doença renal crônica.

Insuficiência cardíaca	Aterosclerose acelerada
Função alterada do cardiomiócito	Disfunção endotelial
Alteração da matriz intracelular	Hiper-homocisteinemia
Sobrecarga crônica de volume	Inflamação
Remodelamento de ventrículo esquerdo	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
Relacionada com a anemia	Calcificação vascular acelerada
Doença valvar acelerada	
Arritmias	

O coração e os rins são os grandes maestros das funções hemodinâmica e de equilíbrio do balanço hidreletrolítico do nosso organismo e, portanto, integram-se por meio de sistemas que regem suas funções, como sistema nervoso simpático (SNS), sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), hormônio antidiurético, peptídeo

natriurético, as endotelinas, bem como por outros mecanismos ainda pouco compreendidos.^{1,6}

A interdependência entre esses órgãos garante os balanços hidreletrolítico e volêmico e faz com que, diante de disfunções de um deles, o outro, invariavelmente, sofra as consequências. O declínio da função renal leva, por exemplo, a alterações metabólicas, o que repercute diretamente no tecido miocárdico, além de favorecer a aceleração do processo aterosclerótico. Além disso, pode ocorrer disfunção cardíaca, o que ocasiona a redução do volume circulante efetivo, declínio perfusional renal e hiperativação dos SRAA e SNS, culminando em consequências deletérias para o coração e os rins.^{1,6,7}

O comprometimento renal é muito prevalente em pacientes com insuficiência cardíaca e lhes confere pior prognóstico quando comparado aos pacientes com função renal normal.⁸ Mais de 90% dos pacientes incluídos em um registro com mais de 100 mil portadores de insuficiência cardíaca agudizada apresentavam disfunção renal, sendo mais da metade deles portadores de doença renal crônica estágio 3 ou mais.^{9,10}

Ronco et al. propuseram que a situação clínica que traduz a interação entre os órgãos é conhecida como a síndrome cardiorrenal (Quadro 46.2). Os autores dividiram a síndrome em cinco tipos levando em consideração o órgão responsável pelo dano primário e a cronicidade do insulto.^{10,11,12}

- Tipo I: quando a insuficiência cardíaca aguda leva à injúria renal aguda
- Tipo II: quando a insuficiência cardíaca crônica leva progressivamente à DRC
- Tipo III: quando a injúria renal aguda leva à disfunção cardíaca aguda
- Tipo IV: quando a doença renal crônica contribui para disfunção cardíaca
- Tipo V: quando o acometimento cardíaco e renal é secundário a outra doença sistêmica.

No entanto, estabelecer quem é o responsável primário pelo distúrbio nem sempre é simples, visto que os fatores de risco de ambas as entidades são os mesmos e podem levar a desfechos clínicos similares.¹³

Por exemplo, a sobrecarga volêmica pode ocorrer tanto no cenário de injúria renal quanto de insuficiência cardíaca. O manejo volêmico e hemodinâmico da insuficiência cardíaca torna-se mais desafiador com o declínio da função renal. As próprias medicações utilizadas no contexto da insuficiência cardíaca, com o intuito de redução de pré-carga, podem levar a pequenas elevações de creatinina sem que haja

repercussão prognóstica, desde que o contexto seja de natriurese e redução da sobrecarga volêmica.¹²⁻¹⁷ Essa interdependência torna mandatória a compreensão desses dois sistemas de maneira correlata.

Quadro 46.2 Tipos de síndrome cardiorrenal.

Tipo de SCR	Descrição	Exemplo
Tipo I	Dano cardíaco resultando em Injúria renal aguda	Choque cardiogênico por infarto do miocárdio levando a injúria renal aguda.
Tipo II	Insuficiência cardíaca crônica levando a dano renal	Nefropatia congestiva crônica por insuficiência cardíaca
Tipo III	Injúria renal aguda levando a insuficiência cardíaca aguda	Sobrecarga de volume por dano renal agudo levando a edema agudo de pulmão
Tipo IV	Doença renal crônica levando ao dano cardíaco	Cardiopatía associada à doença renal crônica
Tipo V	Doenças que acometem ambos os órgãos de forma simultânea	Amiloidose levando a depósitos renais e cardíacos

SCR: síndrome cardiorrenal. Fonte: Zannad, Rossignol, 2018.¹⁸

Síndrome cardiorrenal tipo I

Incide em mais de 30% dos pacientes hospitalizados por quadro de insuficiência cardíaca descompensada e se caracteriza pela injúria renal aguda secundária a um comprometimento também agudo da função cardíaca.^{19,20} Ainda assim, essas descompensações agudas podem ocorrer de maneira sobreposta a doenças crônicas já estabelecidas de ambos os órgãos. A injúria renal aguda é identificada por meio dos critérios de KDIGO (elevação $1.5 \times$ no valor basal de Cr ou

aumento em 0,3 mg/dL da Cr basal).²¹

Os principais desencadeantes do quadro são os mesmos responsáveis pela descompensação cardíaca em si, dentre eles o infarto agudo do miocárdio, arritmias, distúrbios metabólicos e hidreletrolíticos e a má aderência a medicações.^{10,22} É altamente prevalente a presença de sinais de congestão ao exame físico e elevação de marcadores igualmente relacionados com elevação de pressões de enchimento como fragmento N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo B (NT PRO BNP).¹⁰

Em uma das principais coortes de pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca descompensada (estudo ADHERE) foi demonstrado que mais de 90% dos pacientes incluídos eram portadores de algum grau de DRC.⁹ A presença de DRC associada ao quadro cardíaco confere ao paciente maior mortalidade por todas as causas agravadas ainda mais pela superposição da síndrome cardiorrenal tipo 1, a qual representa fator de risco independente para mortalidade cardiovascular.¹⁷

A fisiopatologia da ocorrência da síndrome cardiorrenal ainda é pouco compreendida, mas assegura-se de que é multifatorial.^{17,18} Acredita-se que há contribuição primordial da hipoperfusão renal e da congestão venosa renal.²³ Ainda assim, não há uma correlação direta entre pressão arterial sistólica ou fração de ejeção com doença renal crônica ou injúria renal aguda.²⁴

O tratamento da entidade deve levar à natriurese com descongestão, a qual só é possível com a garantia de pressão de perfusão renal.^{10,18}

Síndrome cardiorrenal tipo II

Quando um cenário de insuficiência cardíaca crônica leva à DRC, ocorre a síndrome cardiorrenal tipo 2. Ela representa pouco menos da metade dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica e é também relacionada com aumento de mortalidade. Ao contrário do que se poderia esperar, não foi estabelecida correlação entre o grau de comprometimento da fração de ejeção ventricular do paciente e taxa de filtração glomerular, o que implica possível mecanismo multifatorial que se amplia à mera hipoperfusão renal de origem cardiogênica. A confirmação, no entanto, da relação temporal entre a insuficiência cardíaca e a DRC torna difícil o diagnóstico da síndrome cardiorrenal tipo 2, a qual pode apresentar-se de forma similar à síndrome cardiorrenal tipo 4.^{10,13}

Síndrome cardiorenal tipo III

A síndrome cardiorenal tipo III é estabelecida quando uma injúria renal aguda leva a comprometimento cardíaco também agudo, que pode se manifestar como isquemia miocárdica, taquiarritmias ou bradiarritmias, insuficiência cardíaca descompensada ou pericardite.^{10,25,26} A última ocorre primordialmente pela elevação da uremia e seu efeito tóxico direto sob o tecido pericárdico.²⁷ A hipervolemia decorrente do comprometimento da taxa de filtração glomerular diante de uma injúria renal aguda pode levar a edema pulmonar. A acidose decorrente da descompensação renal é causa de depressão miocárdica, e a hipercalemia, também comum no contexto de dano renal agudo, pode levar a arritmias que ameaçam a vida.²⁸

Síndrome cardiorenal tipo IV

A alta prevalência da concomitância entre DRC e insuficiência cardíaca pode ser explicada pela presença de fatores de risco comuns a essas entidades, no entanto, existem fatores primariamente relacionados com a DRC que contribuem para a disfunção e o remodelamento cardíaco, a despeito do controle dos outros fatores de risco.^{13,29,30}

Conforme exposto, o coração e os rins exibem uma codependência, de modo que a DRC pode levar a alterações cardíacas estruturais que amplificam os danos a ambos os órgãos e, portanto, perpetuam o processo. A síndrome cardiorenal tipo IV, ou síndrome renocárdica, ocorre quando doenças renais primárias ou puras, como a nefropatia diabética, a doença renal policística ou glomerulopatias primárias, levam à indução e progressão de insuficiência cardíaca. Isso se dá, principalmente, por disfunção diastólica e hipertrofia ventricular.³¹

A prevalência dessa entidade é crescente por três razões: aumento da expectativa de vida, aumento dos fatores de risco e melhora das terapias farmacológicas para disfunção renal e principalmente cardíaca. Os pacientes portadores de DRC estão mais propensos à mortalidade secundária a desfechos cardiovasculares do que por complicações nefrológicas.^{13,32}

A simples coexistência da DRC e da insuficiência cardíaca não é suficiente para estabelecer o diagnóstico da síndrome cardiorenal tipo IV, uma vez que deve haver

plausibilidade clínica, patofisiológica e temporal entre a ocorrência de DRC e a evolução com insuficiência cardíaca.^{13,32} A dificuldade em estabelecer a relação temporal pode levar à necessidade de classificação da síndrome cardiorrenal em tipo II e tipo IV simultaneamente.¹³

Não há um biomarcador que, isoladamente, seja capaz de firmar o diagnóstico da síndrome cardiorrenal tipo IV, no entanto, há uma série deles que, em conjunto, são capazes de estratificar o risco do paciente e levar a maior vigilância prognóstica – dentre eles: a troponina, NT-Pro BNP, o BNP, homocisteína, proteína C reativa, dentre outros.^{33,34}

Além da dificuldade diagnóstica, o manejo da síndrome cardiorrenal tipo IV pode ser igualmente complexo, uma vez que vários dos fármacos utilizados para melhora da função cardíaca podem acarretar a progressão da disfunção renal e vice-versa. Atualmente, o tratamento é centrado em cessação e controle de fatores de risco cardiovasculares, prevenção da progressão da doença renal e manejo direcionado à insuficiência cardíaca, uma vez que ela se torne clínica.³⁵

Algumas das explicações para o desenvolvimento de acometimento cardíaco em pacientes portadores de DRC são a desnutrição e a inflamação crônica e consequente catabolismo, os quais desencadeiam a elevação de citocinas pró-inflamatórias que contribuem para a aceleração do processo aterosclerótico, disfunção endotelial, calcificação vascular e consequente aumento de mortalidade.^{13,36} A anemia do doente renal crônico e a redução dos níveis de eritropoetina estão associadas ao aumento de risco cardiovascular, visto que o hormônio já foi associado à redução de apoptose de células miocárdicas. Além disso, anemia pode provocar aumento do processo de estresse oxidativo e remodelamento ventricular esquerdo, os quais contribuem para progressão do dano cardiovascular. Ainda assim, o sobretratamento com análogos da eritropoetina pode igualmente ser maléfico do ponto de vista cardiovascular.^{37,38} A aterosclerose acelerada pode também ser explicada nesse contexto pelos distúrbios do metabolismo mineral ósseo, os quais levam a alterações eletrolíticas e humorais, bem como contribuem para a calcificação vascular, perpetuando o processo aterosclerótico. A hiperfosfatemia e a hipocalcemia são os distúrbios mais prevalentes no contexto da doença mineral óssea e estão associados a risco de arritmias e efeito inotrópico negativo no músculo cardíaco.^{13,37,38}

A calcificação vascular (CV) é frequentemente observada nos pacientes portadores de DRC. Trata-se de uma condição predominante nas camadas da íntima

e média das artérias.³⁹ Estudos indicam que a calcificação nas grandes artérias (detectadas por tomografia computadorizada e raios X) é altamente prevalente em pacientes com DRC, sendo superior a 70% em estágios avançados. A presença de CV está associada a uma disfunção do sistema de vasodilatação arterial dependente de óxido nítrico (NO) e correlaciona-se a pior sobrevida em pacientes portadores de DRC.⁴⁰ A fibrose miocárdica associada à calcificação ventricular pode exercer um papel fundamental na disfunção diastólica, estando associada à falha de enchimento ventricular nessa população, e pode sugerir um mecanismo de evolução para morte súbita nesses pacientes.⁴¹

O processo de calcificação se dá de maneira ativa e envolve a transdiferenciação de células vasculares em células com perfil fenotípico de células ósseas (osteoblastos) e, por conseguinte, depósito de hidroxapatita (mineral encontrado no osso). A transdiferenciação fenotípica osteoblástica pode ser avaliada pelo marcador molecular *Osf2/core fator $\alpha 1$ de ligação (Osf2/Cbfa 1)*, que é uma proteína de ligação específica e de ação osteoblástica. Quando se dá a expressão de genes específicos, o *Osf2/Cbfa 1* exerce um papel fundamental na diferenciação de células mesenquimais em osteoblastos.⁴²⁻⁴⁴

A DRC é também uma causa de hipertensão arterial sistêmica e por intermédio dela ocorrem alterações de remodelamento de ventrículo esquerdo, bem como maior grau de disfunção endotelial e progressão para aterosclerose.⁴⁵ Há também uma clássica correlação entre DRC e fibrilação atrial.⁴⁶

Alguns dos marcadores de risco cardiovascular pouco usuais dentre os doentes renais crônicos incluem a albuminúria e a uremia, os quais associam-se a piores desfechos cardiovasculares independentes da taxa de filtração glomerular do paciente.^{47,48}

O remodelamento do ventrículo esquerdo em pacientes portadores de DRC pode se apresentar como dois fenótipos principais – hipertrófico e dilatado, sendo o primeiro o mais prevalente e fator preditor independente de mortalidade cardiovascular.^{47,49} A hipertrofia do ventrículo esquerdo se deve às sobrecargas volumétrica e pressórica decorrentes da DRC e é, inicialmente, um processo adaptativo que, no entanto, progride com disfunção ventricular. As alterações estruturais do ventrículo esquerdo podem ser observadas ainda em estágio inicial do desenvolvimento da DRC, porém, nos estágios mais avançados da doença, a ativação de macrófagos cardíacos pode levar a dano direto do processo apoptótico de

cardiomiócitos e a áreas de fibrose. Microscopicamente, também se observa redução capilar miocárdica com comprometimento microperfusional e calcificação de aparato valvar e vascular cardíaco.⁵⁰

As próprias terapias de substituição renal, hemodiálise e diálise peritoneal são responsáveis por maior morbimortalidade cardiovascular secundária ao estresse hemodinâmico, bem como pela inflamação relacionada à permanência dos cateteres e a potencial evolução com episódios infecciosos.^{13,51} A maioria dos pacientes com DRC em terapia hemodialítica morre por eventos arrítmicos súbitos ou descompensação da insuficiência cardíaca.^{13,52}

Dessa forma, o acometimento cardíaco na DRC vai muito além de uma mera sobreposição de fatores de risco, envolvendo fatores tradicionais e não tradicionais.

Síndrome cardiorenal tipo V

Nas situações em que coração e rins são alvos de acometimento de doenças sistêmicas, de forma simultânea, estabelece-se a síndrome cardiorenal tipo V. Alguns dos cenários que levam a essa entidade são collagenoses como lúpus eritematoso sistêmico, diabetes mellitus, hipertensão arterial e doenças infiltrativas como sarcoidose e amiloidose sistêmica.²⁸

Situações especiais

Inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (iSGLT2)

Nos últimos 5 anos, uma série de estudos clínicos randomizados consolidou os inibidores do SGLT2 como medicações que vão além do efeito hipoglicemiante, sendo verdadeiros redutores de risco cardiovascular e nefroprotetores. Essas classes de medicações se tornaram potenciais terapias para a alta proporção de pacientes portadores de ambas – DRC e insuficiência cardíaca.⁵³

Os estudos EMPA-REG, DAPA-HF, EMPEROR REDUCED, EMPEROR PRESERVED e mais recentemente o DELIVER foram alguns dos responsáveis por instituir a classe dos inibidores de SGLT2 como medicações de primeira linha para insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida e potenciais redutoras de

internações em pacientes portadores de insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada, independentemente da presença ou não de diabetes melito.⁵⁴⁻⁵⁸ Os mecanismos que levam à melhora dos desfechos cardíacos ainda não são inteiramente compreendidos, porém incluem redução de pré-carga e pós-carga, mecanismos antiapoptóticos e modulação de efeitos simpatomiméticos.⁵⁹

Quanto aos rins, sabe-se que a DRC do diabetes mellitus é a principal etiologia de DRC avançada, no entanto, o efeito nefroprotetor dos iSGLT2 vão além de um melhor controle glicêmico.⁶⁰ Houve benefício em incidência e progressão de DRC com as medicações como evidenciado pelos estudos CREDENCE e DAPA CKD.^{61,62} As medicações podem: reduzir o consumo renal de oxigênio, inibindo a reabsorção ativa de sódio pelo túbulo proximal; reduzir fatores de crescimento, fatores pró-inflamatórios e pró-fibróticos, bem como de produção de espécies reativas de oxigênio no túbulo renal. Além disso, melhoram o padrão metabólico de consumo renal no nível mitocondrial. De forma indireta, os iSGLT2 melhoram os níveis glicêmicos e reduzem os impactos da glucotoxicidade no nível renal, melhoram o controle pressórico e podem levar à perda de peso, o que pode ser positivo, uma vez que a obesidade acarreta sobrecargas mecânica e pressórica nos rins, culminando em hipoxemia renal, além de contribuir para hiperfiltração glomerular por acometimento hemodinâmico.⁶⁰

Terapia antitrombótica em portadores de doença renal crônica

Como discutido anteriormente, a incidência de doença cardiovascular é mais elevada em pacientes portadores de DRC, sendo que o risco de desenvolvimento de fibrilação atrial e síndromes coronarianas agudas pode dobrar nessa população de pacientes.^{45,46} Essas situações tornam necessária a instituição de terapias antitrombóticas, muitas delas de metabolização renal, e, em pacientes que, a despeito do alto risco trombotico, apresentam também risco de sangramento mais elevado do que a população geral.⁶³

Apesar da alta prevalência de complicações que resultam em necessidade de terapia antitrombótica, os pacientes portadores de DRC são sub-representados nos estudos que avaliam anticoagulantes e antitrombóticos e, portanto, não são bem-avaliados por escores preditores de risco trombotico e de sangramento. A interação com outras medicações, bem como a potencial necessidade de ajuste para reduzir a

taxa de filtração glomerular, igualmente dificulta a indicação das medicações nessa população.⁶⁴⁻⁶⁶ Isso enfatiza a cautela na decisão quanto ao uso de terapias anticoagulantes e antiplaquetárias em doentes renais crônicos, principalmente naqueles com DRC em estágios clínicos 4 e 5.

Dentre os anticoagulantes, os antagonistas da vitamina K continuam sendo os mais usados nessa população, ainda que haja diferença entre graus de recomendação entre as principais diretrizes (ESC e AHA/ACC). Ressalte-se, ainda, o maior risco hemorrágico com a medicação, estendendo-se principalmente nos primeiros 30 a 90 dias de início da terapia.⁶⁴⁻⁶⁶

Quanto aos anticoagulantes de ação direta, torna-se necessário o ajuste de dose guiado pela taxa de filtração glomerular.⁶⁴⁻⁶⁶ A indicação da dose nesse perfil de pacientes é proveniente de subanálises dos estudos pivotais de anticoagulantes de ação direta e fibrilação atrial.⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾ No entanto, pacientes com taxa de filtração glomerular inferior a 30 mL/minuto não foram incluídos nesses trabalhos. A extrapolação de dados para pacientes com DRC grave, estágios IV e V pela definição de KDIGO, é decorrente de estudos observacionais e de conclusões de pequenos estudos de avaliação farmacocinética dos medicamentos.^{65,71} A Food and Drug Administration (FDA) aprova a dose de 75 mg de dabigatrana 2 vezes/dia para pacientes com TFGe entre 15 e 30 mL/minuto e para paciente com ClCr inferior a 15 mL/minuto em terapia renal substitutiva dialítica, a FDA aprova apixabana 5 mg 2 vezes/dia. As principais diretrizes acerca do tema contraindicam o uso de edoxabana, dabigatrana e rivaroxabana em pacientes doentes renais crônicos dialíticos.^{72,73}

Doença renal crônica e insuficiência cardíaca

A coexistência de DRC em pacientes portadores de insuficiência cardíaca se aproxima de 50% a depender da população estudada, e a incidência de disfunção cardíaca se eleva com o declínio da função renal.⁷⁴ A DRC é um fator independente de mortalidade em pacientes portadores de insuficiência cardíaca.⁷⁵

O diagnóstico, principalmente no caso da insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada, pode ser desafiador com a coexistência de DRC. Os níveis de peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e NT PRO BNP, por exemplo, podem estar

elevados pela própria DRC em si.⁷⁶ O mesmo acontece com os sinais clínicos de congestão, que podem ser atribuídos à nefropatia.⁷⁵

O manejo volêmico dos pacientes portadores de ambas as entidades pode ser desafiador. Muitas vezes são necessárias doses elevadas de diuréticos para natriurese efetiva, o que pode exacerbar efeitos colaterais deletérios causados pelos fármacos, como distúrbios hidreletrolíticos – hiponatremia e hipocalcemia, bem como alterações transitórias da creatinina.⁷⁷

O bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona é chave para o tratamento de insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida.⁷⁸ Os antagonistas do receptor mineralocorticoide são, por exemplo, medicações que alteram mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida.⁷⁹ A hipercalemia, evento comum na evolução natural da DRC, é igualmente prevalente como efeito colateral do bloqueio do SRAA.^{80,81} A eventual necessidade de descontinuação terapêutica em decorrência de distúrbios eletrolíticos é uma preocupação comum. O mesmo acontece com os inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA). Elevações de creatinina em até 40% do valor basal podem ser observadas com a introdução de iECA, sem, no entanto, representar piora significativa dos desfechos tardios de pacientes portadores de insuficiência cardíaca.^{75,80-82} Em pacientes portadores de DRC em estágios clínicos 4 e 5, a taxa de descontinuação de iECA ou BRA atinge quase ¼ dos pacientes.⁸³ Um estudo publicado em 2022 no *European Journal of Heart Failure* avaliou o quelante de potássio patiromer na taxa de descontinuação de medicações potencialmente causadoras de hipercalemia em pacientes com insuficiência cardíaca com resultados promissores para sanar esse desafio no manejo dos pacientes suscetíveis a hipercalemia.⁸⁴

Os inibidores do SGLT2 foram recentemente incluídos como fármacos de primeira linha em pacientes portadores de insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida. As medicações dessa classe apresentam ainda efeitos nefroprotetores. Os estudos que avaliaram as medicações demonstraram segurança ao incluir pacientes com taxa de filtração glomerular estimada de 20 mL/minuto no caso da empagliflozina e 25 mL/minuto no caso da dapagliflozina.⁸⁵⁻⁸⁷

O manejo multidisciplinar, incluindo decisões conjuntas do cardiologista e nefrologista, é essencial para otimizar o manejo e prognóstico de pacientes portadores de insuficiência cardíaca e DRC.

Doença renal crônica e doença arterial coronariana

O declínio da função renal aumenta a mortalidade em pacientes portadores de doença arterial coronariana mesmo após análise ajustada para fatores de risco comuns às doenças. A presença de taxa de filtração glomerular estimada inferior a 60 mL/minuto pode até triplicar o risco de morte cardiovascular quando comparado com pacientes com taxa de filtração glomerular normal.^{88,89}

A apresentação clínica da doença arterial coronariana em pacientes portadores de DRC pode ser atípica, com pouco menos de 50% destes pacientes referindo sintomas clássicos de dor retroesternal em episódios de infarto agudo do miocárdio. Isso alerta para a necessidade de alta suspeição clínica para síndromes coronarianas agudas nessa população.^{89,90}

É mais comum que a síndrome coronariana aguda seja a forma de apresentação inicial de doença arterial coronariana em pacientes portadores de DRC em comparação à angina estável.⁹¹ Apesar da alta mortalidade dos eventos coronarianos agudos, com o declínio da taxa de filtração glomerular, a mortalidade cardiovascular por infarto agudo do miocárdio perde espaço para complicações arritmogênicas derivadas da predisposição para distúrbios hidreletrolíticos em doentes renais crônicos.⁹²

Quanto ao diagnóstico da doença arterial coronariana nesses pacientes, provas funcionais têm desempenho questionável nessa população, seja pela alta prevalência de alterações em ecocardiograma de base, seja pela baixa tolerância ao exercício ou pela alta incidência de ambos falsos-positivos e falsos-negativos. Considerando o elevado risco cardiovascular de pacientes com DRC e, portanto, alta probabilidade de doença arterial coronariana, a avaliação anatômica coronariana pode ser válida.^{93,94}

Pacientes com DRC costumam apresentar elevações de troponina mesmo fora do contexto de síndrome coronariana aguda (SCA). Essa elevação pode se correlacionar a dano miocárdico subclínico, miocárdio atordado e hipertrofia ventricular, no entanto, o mecanismo exato da elevação ainda não é bem compreendido na literatura.⁹⁵ Nesse contexto, o marcador tem um alto valor preditivo negativo para doença arterial coronariana em doentes renais crônicos. Todavia, a elevação de troponina isoladamente é incapaz de firmar o diagnóstico da doença cardíaca.⁸⁹

A terapia medicamentosa na doença arterial coronariana é centrada em medicações hipolipemiantes, as quais, segundo KDIGO, estão indicadas em pacientes portadores de DRC não dialítica com idade superior a 50 anos. Estudos prévios como o 4D e AURORA falharam em demonstrar benefício de estatinas na população de pacientes dialíticos.⁹⁶

O manejo desde a suspeição clínica, ao diagnóstico e à terapêutica deve ser individualizado, ponderando o alto risco cardiovascular desses pacientes, o potencial efeito deletério à função renal de exames diagnósticos e medicações (p. ex., o contraste utilizado na angiotomografia de coronárias e no cateterismo cardíaco), bem como o prognóstico e benefício de medicações que visam à redução de mortalidade a longo prazo em pacientes policomórbidos, suscetíveis à polifarmácia e com potencial benefício reduzido para determinadas terapias.

Considerações finais

Coração e rins são órgãos com íntima relação e que atuam de forma conjunta nos equilíbrios eletrolítico e hemodinâmico dos pacientes. A DRC e a insuficiência cardíaca compartilham fatores de risco e coexistem em uma grande parcela de pacientes. As medicações utilizadas no tratamento dessas entidades podem gerar consequências em ambos os órgãos. Portanto, o manejo multidisciplinar com a assistência conjunta do nefrologista e do cardiologista é essencial para otimização do cuidado dos pacientes e avaliação global deles, de forma a compreender a complexidade da correlação entre os sistemas cardíaco e renal.

Referências bibliográficas

1. Mccullough PA. Cardiovascular disease in chronic kidney disease from a cardiologist's perspective.
2. Saldanha TF, Merege O, Neto V, Lugon JR, Sesso R. Helbert do Nascimento Lima. Available from: <https://doi.org/10.1590/2175-8239->
3. Kundhal K, Lok CE. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2005;101(2):c47-52.
4. Foley RN. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *J Ren Care.* 2010;36(suppl. 1).

5. Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, Shlipak MG, Sarnak MJ, Stehman-Breen C et al. Chronic kidney disease and the risk of end-stage renal disease *versus* death. J Gen Intern Med. 2011 ;26(4):379-85.
6. Chan EJ, Dellsperger KC. Cardiorenal syndrome: The clinical cardiologists' perspective. CardioRenal Med. 2011;1(1):13-22.
7. Kendrick J, Chonchol MB. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. Nat Clin Pract Nephrol. 2008;4(12):672-81.
8. Mavrakanas TA, Khattak A, Singh K, Charytan DM. Epidemiology and natural history of the cardiorenal syndromes in a cohort with echocardiography. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(10):1624-33.
9. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J. 2005;149(2):209-16.
10. Chávez-Iñiguez JS, Sánchez-Villaseca SJ, García-Macías LA. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis and management. Literature review. Arch Cardiol Mex. 2022;92(2):253-63.
11. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. Eur Heart J. 2010;31(6):703-11.
12. Anand IS. Cardiorenal syndrome: A cardiologist's perspective of pathophysiology. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(10):1800-7.
13. Pinheiro da Silva AL, Vaz da Silva MJ. Type 4 cardiorenal syndrome. Rev Port Cardiol. 2016;35(11):601-16.
14. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, Coca SG. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. Circ Heart Fail. 2011;4(6):685-91.
15. Khan NA, Ma I, Thompson CR, Humphries K, Salem DN, Sarnak MJ et al. Kidney function and mortality among patients with left ventricular systolic dysfunction. J Am Soc Nephrol. 2006;17(1):244-53.
16. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? Circ Heart Fail. 2012;5(1):54-62.
17. Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. Cardiol Clin. 2019;37(3):251-65.
18. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal syndrome revisited. Circulation. 2018;138(9):929-44.

19. do Nascimento GVR, de Brito HCD, de Lima CEB. Type 1 cardiorenal syndrome in decompensated heart failure patients in a low-income region in brazil: Incidence of acute kidney injury (akin and kdigo criteria), need for dialysis and mortality. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(2):385-91.
20. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P et al. Renal impairment and outcomes in heart failure. systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(10):1987-96.
21. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements.* Nature Publishing Group; 2012;2(1):1-138.
22. Njoroge JN, Teerlink JR. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Acute Decompensated Heart Failure. *Circ Res.* 2021;128(10):1468-86.
23. Carubelli V, Lombardi C, Gorga E, Ravera A, Metra M, Mentz RJ. Cardiorenal Interactions. *Heart Fail Clin.* 2016;12(3):335-47.
24. Ronco C, Bellasi A, di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(5):382-90.
25. Shamseddin MK, Parfrey PS. Mechanisms of the cardiorenal syndromes. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5(11):641-9.
26. Thind GS, Loehrke M, Wilt JL. Acute cardiorenal syndrome: Mechanisms and clinical implications. *Clev Clin J Med.* 2018;85(3):231-9.
27. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med.* 2007;357(13):1316-25.
28. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1527-39.
29. Hewitson TD, Holt SG, Smith ER. Animal models to study links between cardiovascular disease and renal failure and their relevance to human pathology. *Front Immunol.* 2015;6:465.
30. Kingma JG, Simard D, Rouleau JR. Renocardiac syndromes: Physiopathology and treatment stratagems. *Can J Kidney Health Dis.* 2015;2:41.
31. McCullough PA, Kellum JA, Haase M, Müller C, Damman K, Murray PT et al. Pathophysiology of the cardiorenal syndromes: Executive summary from the eleventh consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 2013;182:82-98.
32. Martins H, Pedro N, Castellano M, Monteiro P, Moura JJ, Providencia LA. [Cardiorrenal syndrome: the challenge in heart failure treatment]. *Acta Med Port.* 2011;24(2):285-92.
33. Fan PC, Chang CH, Chen YC. Biomarkers for acute cardiorenal syndrome.

Nephrology. 2018;23(Suppl4):68-71.

34. Goffredo G, Barone R, di Terlizzi V, Correale M, Brunetti ND, Iacoviello M. Biomarkers in cardiorenal syndrome. *J Clin Med*. 2021;10(15):3433.

35. Du Y, Li X, Liu B. Advances in pathogenesis and current therapeutic strategies for cardiorenal syndrome. *Life Sci*. 2014;99(1-2):1-6.

36. Waldum B, Os I. The cardiorenal syndrome: What the cardiologist needs to know. *Cardiology (Switzerland)*. 2013;126(3):175-86.

37. Niizuma S, Iwanaga Y, Yahata T, Miyazaki S. Renocardiovascular biomarkers: from the perspective of managing chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:10.

38. Tsuruya K, Eriguchi M, Yamada S, Hirakata H, Kitazono T. Cardiorenal syndrome in end-stage kidney disease. *Blood Purif*. 2015;40(4):337-43.

39. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. 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*. 2008;3(2):505-21.

40. Covic A, Haydar AA, Bhamra-Ariza P, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients. *J Nephrol*. 2005;18(4):388-96.

41. Guérin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Cardiovascular disease in the dialysis population: Prognostic significance of arterial disorders. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15(2):105-10.

42. Marques GL, Hayashi S, Bjällmark A, Larsson M, Riella M, Olandoski M et al. Osteoprotegerin is a marker of cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease stages 3 a 5. *Sci Rep*. 2021;11(1):2473.

43. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Boutouyrie P, Métivier F, de Vernejoul MC. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(9):1827-35.

44. Kalpakian MA, Mehrotra R. Vascular calcification and disordered mineral metabolism in dialysis patients. *Semin Dial*. 2007;20(2):139-43.

45. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial*. 2003;16(2):85-94.

46. di Lullo L, House A, Gorini A, Santoboni A, Russo D, Ronco C. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev*. 2015;20(3):259-72.

47. Fu Q, Cao LX, Li H, Wang BH, Li ZL. Cardiorenal syndrome: Pathophysiological mechanism, preclinical models, novel contributors and potential therapies. *Chin Med*

J. 2014;127(16):3011-8.

48. Ito S. Cardiorenal syndrome: An evolutionary point of view. *Hypertension*. 2012;60(3):589-95.

49. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol*. 1995;5(12):2024-31.

50. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int*. 1995;47(3):884-90.

51. Clementi A, Virzì GM, Goh CY, Cruz DN, Granata A, Vescovo G et al. Cardiorenal syndrome type 4: A review. *Cardiorenal Med*. 2013;3(1):63-70.

52. Kumar S. Why do young people with chronic kidney disease die early? *World J Nephrol*. 2014;3(4):143-55.

53. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021 1;6(2):148-58.

54. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24.

55. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61.

56. Steiner S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *Zeitschrift für Gefässmedizin*. Krause und Pachernegg GmbH; 2016;13:17-8.

57. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.

58. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-98.

59. Gronda E, Lopaschuk GD, Arduini A, Santoro A, Benincasa G, Palazzuoli A et al. Mechanisms of action of SGLT2 inhibitors and their beneficial effects on the cardiorenal axis. *Can J Physiol Pharmacol*. 2022;100(2):93-106.

60. Tejedor A. The heart and kidney in diabetes: Heart and kidney in diabetes. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2020;37(2):64-71.

61. Heerspink HJL, Stefánsson B v., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46.
62. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306.
63. Ocak G, Rookmaaker MB, Algra A, de Borst GJ, Doevendans PA, Kappelle LJ et al. Chronic kidney disease and bleeding risk in patients at high cardiovascular risk: a cohort study. *J Thromb Haemostasis*. 2018;16(1):65-73.
64. Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol*. 2019;42(8):774-82.
65. Derebail VK, Rheault MN, Kerlin BA. Role of direct oral anticoagulants in patients with kidney disease. *Kidney Int*. 2020;97(4):664-75.
66. Laville SM, Lambert O, Hamroun A, Metzger M, Jacquelinet C, Laville M et al. Consequences of oral antithrombotic use in patients with chronic kidney disease. *Clin Transl Sci*. 2021;14(6):2242-53.
67. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban *versus* Varfarina in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104.
68. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban *versus* Varfarina in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-2.
69. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran *versus* Varfarina in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
70. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban *versus* Varfarina in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91.
71. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S et al. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(24):2888-99.
72. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-32.
73. Wanner C, Herzog CA, Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, Clase CM et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: highlights from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2018;94(2):231-4.
74. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege

HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: An updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(7):455-69.

75. Banerjee D, Rosano G, Herzog CA. Management of heart failure patient with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(7):1131-9.

76. Löfman I, Szummer K, Dahlström U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1606-14.

77. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797-805.

78. Bowling CB, Sanders PW, Allman RM, Rogers WJ, Patel K, Aban IB et al. Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease: Insights from the SOLVD Treatment trial. *Int J Cardiol*. 2013;167(1):151-6.

79. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17.

80. McCallum W, Tighiouart H, Ku E, Salem D, Sarnak MJ. Trends in Kidney Function Outcomes Following RAAS Inhibition in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1):21-9.

81. McCallum W, Tighiouart H, Ku E, Salem D, Sarnak MJ. Acute declines in estimated glomerular filtration rate on enalapril and mortality and cardiovascular outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Kidney Int*. 2019;96(5):1185-94.

82. Clark AL, Kalra PR, Petrie MC, Mark PB, Tomlinson LA, Tomson CRV. Change in renal function associated with drug treatment in heart failure: National guidance. *Heart*. 2019;105(12):904-10.

83. Chang AR, Sang Y, Leddy J, Yahya T, Kirchner HL, Inker LA et al. Antihypertensive medications and the prevalence of hyperkalemia in a large health system. *Hypertension*. 2016;67(6):1181-8.

84. Butler J, Anker SD, Siddiqi TJ, Coats AJS, Dorigotti F, Filippatos G et al. Patiromer for the management of hyperkalaemia in patients receiving renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors for heart failure: design and rationale of the DIAMOND trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(1):230-8.

85. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.

86. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the

American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):E895–1032.

87. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *NEngl J Med*. 2020;383(15):1413-24.

88. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.

89. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(14):1823-1838.

90. Sosnov J, Lessard D, Goldberg RJ, Yarzebski J, Gore JM. Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: A community-wide perspective. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(3):378-84.

91. Go AS, Bansal N, Chandra M, Lathon P v., Fortmann SP, Iribarren C et al. Chronic kidney disease and risk for presenting with acute myocardial infarction *versus* stable exertional angina in adults with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(15):1600-7.

92. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *The Lancet*. 2016;388(10041):276-84.

93. Wang LW, Fahim MA, Hayen A, Mitchell RL, Baines L, Lord S et al. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(12):CD008691.

94. Winther S, Svensson M, Jørgensen HS, Bouchelouche K, Gormsen LC, Pedersen BB et al. Diagnostic performance of coronary ct angiography and myocardial perfusion imaging in kidney transplantation candidates. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(5):553-62.

95. Defilippi C, Wasserman S, Rosanio S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M et al. Cardiac Troponin T and C-Reactive Protein for Predicting Prognosis, Coronary Atherosclerosis, and Cardiomyopathy in Patients Undergoing Long-term Hemodialysis. *JAMA*. 2003;290(3):353-9.

96. Tonelli MA, Wanner C, Cass A, Garg AX, Holdaas H, Jardine AG et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) lipid work group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2014;85(6):1303-9.

APÊNDICE 2 - MANUSCRITO DO ARTIGO

Original article

High-sensitivity troponin I is an independent marker of cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease patients

Running title: Troponin I as Marker of Mortality Risk in CKD

Gabriela Romaniello^{1*} ¶, Shirley Hayashi² ¶, Gustavo Lenci Marques¹ ¶, Bruno Siegel Guerra⁴ ¶, Miguel Carlos Riella³ ¶, Bengt Lindholm² ¶, Marcelo Mazza do Nascimento¹ ¶

1. Department of Internal Medicine, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná;

2. Divisions of Renal Medicine and Baxter Novum, Department of Clinical Science, Intervention and Technology, Karolinska Institute, Karolinska University Hospital in Huddinge, Stockholm, Sweden.

3. Fundação Pró-Renal, Curitiba, Paraná, Brazil

4. Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), Curitiba, Paraná, Brazil

*Corresponding author

E-mail: romaniello.gabriela@gmail.com (GR)

Abstract

Background. Cardiovascular disease (CVD) is the most important cause of death among chronic kidney disease (CKD) patients. However, the prognostic evaluation of cardiovascular (CV) risk in CKD patients is not well established. Despite previous reports of troponin as a prognosticator of CVD mortality in CKD patients, there is no consensus on its applicability in clinical practice. Moreover, studies on high-sensitivity troponin I (hsTnI) in this context are scarce. We evaluated the association between hsTnI and cardiovascular and overall mortality among CKD patients to define higher CV-risk patients in this population.

Methods. 145 patients with CKD stages 3 to 5 underwent measurements of hsTnI, inflammatory and vascular calcification markers and echocardiographic parameters. The association of hsTnI with CV and overall mortality risk after follow-up for up to 66 months was established using Kaplan-Meier curves. The cutoff value of hsTnI as a predictor of CV and overall mortality was defined using ROC curve analysis. Multivariate analysis for CV and overall mortality was done using Cox regression models.

Results. The cutoff value of hsTnI for overall and CV mortality was 0.057 ng/ml. Patients with higher levels of hsTnI had higher CV and overall mortality. In multivariate analysis, higher hsTnI was a marker of increased CV mortality risk (hazard ratio 12.8 (95% CI 1.56-105.08), $p=0.018$), independent of age, sex, previous CVD, diabetes and dialysis, echocardiographic findings and osteoprotegerin plasma levels.

Conclusion. The finding that hsTnI is an independent marker of CV mortality in patients with CKD stages 3 to 5 suggests that hsTnI may serve as a potential marker for CV risk stratification in this patient population.

Keywords: high sensitivity troponin; chronic kidney disease; cardiovascular disease; cardiovascular mortality

Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death among chronic kidney disease (CKD) patients. (1) The high prevalence of established risk factors such as hypertension, diabetes, dyslipidemia, obesity, and smoking in CKD patients does not fully explain their elevated cardiovascular (CV) mortality, which might be 30 times as high as in the population with normal kidney function. (2,3) Hence, novel potential markers have been studied over the past years to predict CV risk in CKD patients. (2,4–6)

Troponin T and troponin I are cardiac biomarkers used to diagnose acute myocardial infarction that may also predict CV and all-cause mortality. (5) High sensitivity troponin I (hsTnI) has been reported to be increased in CKD as well as in chronic coronary artery disease patients(7). An increased plasma level might result from myocardial injury and can be detected by high-sensitivity assays, even in asymptomatic patients. (8) In CKD, troponin elevation is associated with kidney function and overall mortality and may serve as a potential prognostic mortality marker in this population of patients. (9,10)

It has been proposed that specific cardiac biomarkers could be valuable in identifying asymptomatic CKD patients with an increased CV risk, which could be helpful in the nephrologist's routine clinical practice. (11) The present study aimed to investigate the prognostic impact of hsTnI levels on overall and CV mortality risk as compared to other inflammatory, vascular calcification, and echocardiographic markers in a cross-sectional cohort of patients with CKD stage 3 to 5 who were followed for up to 5.5 years for survival analysis.

Materials and Methods

Patients

Patients with CKD stages 3–5, including those undergoing dialysis at Pró-Renal Foundation in Curitiba, Brazil, were considered for enrollment in this study. All patients gave their written informed consent, and the Hospital Evangelico de Curitiba ethics committee approved the study protocol. The Declaration of Helsinki was performed by the study, and all procedures were carried out using previously established methods. (12) The exclusion criteria were dialysis treatment lasting for less than 1 month, age younger than 18 years, presence of HIV or hepatitis B/C infection, and other chronic inflammatory diseases.

All patients enrolled through the cohort study design underwent a baseline investigation comprising blood sampling and CV assessment. They were subsequently followed up for up to 66 months for survival analysis. The observation period was from March 2008 to December 2015.

Cardiovascular assessment and laboratory analyses

All patients underwent echocardiography at baseline to establish ejection fraction (EF%), left ventricular mass index, and diastolic dysfunction as described previously. (12) Blood samples were collected from patients after overnight fasting. The samples were collected midweek from hemodialysis patients and at regular clinic visits in other patients with CKD stages 3–5, including those undergoing peritoneal dialysis. Laboratory analysis included cardiac markers (hsTnI), inflammation-nutritional markers (C-reactive protein [CRP], tumor necrosis factor alfa [TNFalfa], interleukin 6 [IL-6], albumin, Pentraxin-3), calcium-phosphorus metabolism marker (fetuin), vascular calcification marker (osteoprotegerin [OPG]), oxidative stress marker (sRAGE

[soluble receptor for advanced glycation-end products] and S100A12 [calcium binding protein A12]), and hemoglobin levels. All analyses were performed using automated analyzers at the Renal Medicine Laboratory, Clinical Research Center, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. Serum hsTnI was measured with an immunometric assay by the Immulite 1000 Analyzer (Siemens Medical Solutions Diagnostics). Plasma and serum were stored at -70 °C pending transport, and the analyzes were carried out as soon as the material reached its destination.

Statistical analysis

Data are reported as median (minimum and maximum) or mean $\pm$ standard deviation (SD) and as frequencies and percentages for categorical variables, as appropriate. For determining the cutoff value for analyses of the association of hsTnI with CV mortality, receiver operating characteristic (ROC) curves were adjusted and the corresponding area under curve (AUC) was evaluated. The best cutoff was determined using the Youden index criteria. To compare two groups with continuous quantitative variables, we used Student's t-test for independent samples. The Mann - Whitney U test was applied for the non-normally distributed variables. To verify the association between two qualitative variables, chi- square test was used, and Fisher test was added when necessary. Additionally, a univariate analysis was performed estimating Spearman's correlation coefficients.

Univariate analysis was performed using Cox regression to analyze factors associated with CV and overall mortality, and the results were expressed as hazard ratio (HR). The following variables were included in the univariate analysis: hs-TnI, male sex, DM, OPG, dialysis, diastolic dysfunction, age, Hb, TNFalfa, cardiac mass index, EF, CRP, fetuin and IL-6. Subsequently, multivariate regression models also

using Cox were performed, including clinically relevant variables. The first multivariate analysis model comprised hsTnI and demographic and clinical variables. The second model used the same variables as the first one plus echocardiographic parameters. The third model used all previous variables plus a calcification marker, osteoprotegerin. The estimated association measure was the hazard ratio (HR) provided for unit change with a 95% confidence interval. Kaplan-Meier curves were used to analyze survival. The normality of the variables was evaluated using the Shapiro-Wilk test. p values < 0.05 were considered statistically significant. Data were analyzed using JAMOV v. 2.5.0.

Results

Baseline characteristics

We included 145 (89 males) patients (54 non-dialysis patients with CKD stages 3–5, 36 hemodialysis (HD) patients, and 55 peritoneal dialysis patients) who met the eligibility criteria and agreed to participate in the study. None of the dialysis patients had significant residual renal function. The median follow-up was 36.5 months, a minimum of 0.4 months, and a maximum of 66 months. The number of deaths was 56, and specific causes included CV: 25; infection: 17; malignancies: 4; and other causes: 10 deaths. Clinical and biochemical characteristics of all the patients included in the study based on troponin levels and whether patients were dead or alive are summarized in Tables 1 and 2, respectively. The levels of hsTnI for the whole cohort had a median value of 0.0703 ng/ml [0.00181, 1.68].

Table 1. Clinical and biochemical characteristics according to hsTnI as defined by its cutoff value, 0.057 ng/ml, for predicting overall and CV mortality.

	Higher hsTnI ≥0.057ng/mL n=58	Lower hsTnI <0.057ng/mL n=87	P-value
Age (years)	60.4 (13.5)	56.8 (16.8)	0.176
Sex (male)	49 (59.0%)	40 (66.7%)	0.451
Diabetes (yes)	31 (37.3%)	11 (18.3%)	0.0227
Dialysis (yes)	65 (78.3%)	26 (43.3%)	0.001
Hb (g/dL)	11.5 (1.98)	12.2 (2.31)	0.0599
hs-CRP (mg/dL)	9.52 (12.3)	5.19 (9.62)	0.0237
IL-6 (pg/mL)	9.46 (12.7)	5.25 (12.8)	0.0546
OPG (pmol/L)	11.99 (5.79)	7.28 (3.21)	0.001
Fetuin (pg/mL)	0.418 (0.105)	0.419 (0.0984)	0.948
TNF-a(pg/mL)	19.0 (8.14)	16.5 (6.37)	0.0447
EF%	61.1 (13.4)	70.2 (9.12)	0.001
Diastolic dysfunction	62 (74.7%)	35 (58.3%)	0.0593
LV mass index (g/m ²)	66.7 (21.4)	56.0 (17.7)	0.00257
Troponin-I (ng/mL)	0.0322 (0.0151)	0.1811 (0.2478)	-
All cause death	44 (53.0%)	12 (20.0%)	0.001
CV death	25 (30.1%)	2 (3.3%)	0.001

Quantitative variables are expressed as mean ± standard deviation. Categorical variables are expressed as frequencies (percent). Abbreviations: Hb, hemoglobin; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; OPG, osteoprotegerin; TNF-a, tumor necrosis factor alpha; EF, ejection fraction; LV, left ventricle; CV, cardiovascular.

Table 2. Clinical and biochemical characteristics according to survival status.

	Survivors n=89	Non-survivors n=56	P-value
Age (years)	55.9 (14.8)	63.7 (14.1)	0.00198
Sex (male)	59 (66.3%)	30 (53.6%)	0.175
Diabetes (yes)	26 (29.2%)	17 (30.4%)	1
Dialysis (yes)	42 (47.2%)	49 (87.5%)	0.001
Hb (g/dL)	12.2 (2.00)	11.2 (2.19)	0.011
hs-CRP (mg/dL)	6.28 (8.06)	9.78 (15.2)	0.128
IL-6 (pg/mL)	6.62 (11.8)	9.27 (14.2)	0.249
OPG (pmol/L)	8.01 (3.72)	13.29 (5.99)	0.004
Fetuin (pmol/L)	0.428 (0.101)	0.407 (0.103)	0.238
TNF-a (pmol/L)	18.2 (8.82)	17.6 (5.24)	0.611
Troponin-I (ng/mL)	0.0751 (0.0759)	0.189 (0.300)	0.00715
EF%	66.6 (11.5)	62.3 (13.7)	0.0654
Diastolic dysfunction	55 (61.8%)	44 (78.6%)	0.0536
LV mass index (g/m ²)	59.6 (18.5)	66.4 (22.9)	0.0826

Quantitative variables are expressed as mean $\pm$ standard deviation. Categorical variables are expressed as frequencies (percent). Abbreviations: Hb, hemoglobin; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; OPG, osteoprotegerin; TNF-a, tumor necrosis factor alpha; EF, ejection fraction; LV, left ventricle.

Univariate correlations, assessed using Spearman's rank, demonstrated that hsTnI levels were significantly associated with hemoglobin levels (Hb) ($r=-0.197$, $p = 0,024$), high sensitivity C reactive protein (CRP) ($r = 0.338$, $p < 0,001$), interleukin-6 (IL-6) ($r= 0.421$, $p <0,001$), OPG ($r=0.544$, $p < 0,001$), TNF α ($r=0.269$, $p < 0,001$), EF ($r = -0.385$, $p < 0,001$) and LV mass index ($r = -0.330$, $p < 0,001$).

Troponin levels and clinical outcomes

The hsTnI cutoff value was determined based on ROC curve for both general and CV mortality and was 0.057 ng/ml for both outcomes (area under the curve [AUC] 0.729 [0.669 - 0.779]) (Fig. 1). Univariate analysis of mortality risk, expressed as hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (95% CI), showed that elevated hsTnI

levels (>0.057 ng/ml) were related to higher all-cause and CV mortality risk (HR 4.68; 95% CI: 2.05–10.69, $p<0.001$ and HR 19.18; 95% CI: 2.56–143.76, $p=0.004$, respectively) as were higher OPG levels (HR 5.87, 95% CI: 2.83–12.21, $p<0.001$ and HR 4.63, 95%CI: 1.77–12.06), $p=0.002$, respectively) and treatment by dialysis (HR 6.31, 95% CI: 2.45–16.30, $p<0.001$ and HR 8.24, 95% CI: 1.90–35.73, $p=0.005$, respectively).

Fig 1. ROC curve for CV and overall mortality among 145 patients with CKD stages 3-5. For hsTnI of 0.057 ng/ml (cutoff value), the area under the curve [AUC] was 0.729 [0.669 - 0.779].

Kaplan-Meier cumulative incidence curves showed no difference in overall mortality (**Fig. 2**) but higher mortality for CV causes (**Fig. 3**) in the group with higher hsTnI (>0.057 ng/ml) early in the follow-up period, with an increase in the gap over time. In multivariate analysis (**Table 3**), in a model including age, male sex, diabetes, previous CV disease, and dialysis, hsTnI was an independent marker of CV mortality risk. The result remained statistically significant when echocardiographic parameters such as diastolic dysfunction, left ventricle mass index, and ejection fraction were added to the analysis. Finally, also when osteoprotegerin was included in the study, hsTnI persisted as an independent marker of CV mortality (HR 12.8 (95%CI 1.56-105.08), $p=0.018$),

Fig 2. Kaplan Meier curve for overall mortality according to baseline hsTnI levels in CKD patients. Red curve represents hsTnI < 0.057 ng/ml and blue curve represents hsTnI ≥ 0.057 ng/ml.

Fig 3. Kaplan Meier curve for CV mortality according to baseline hsTnI levels in CKD patients. Red curve represents hsTnI < 0.057 ng/ml and blue curve represents hsTnI ≥ 0.057 ng/ml.

Table 3. Multivariate analysis of variables associated with CV mortality risk.

Models	Variable	HR	95%CI	p value
Model-1	hsTnI ($\geq$ 0.057ng/ml)	6.62	1.44-30.37	0.015
	Age (yes)	1.01	0.97-1.05	0.621
	Male (yes)	0.96	0.40-2.30	0.922
	DM (yes)	0.68	0.26-1.79	0.436
	CVD (yes)	1	0.37-2.76	0.995
	dialysis (yes)	4.88	1.08-22.17	0.04
Model-2	hsTnI ($\geq$ 0.057ng/ml)	12.39	1.51-102	0.019
	Age (years)	1.01	0.97-1.06	0.565
	Male (yes)	1.04	0.37-2.95	0.943
	DM (yes)	0.53	0.16-1.70	0.284
	dialysis (yes)	3.96	0.83-19.00	0.085
	diastolic dysfunction (yes)	0.92	0.33-2.58	0.873
	CVD (yes)	0.76	0.22-2.68	0.674
	EF (%)	1	0.95-1.04	0.897
	cardiac mass index (g/m ²)	1.01	0.99-1.04	0.342
Model-3	hsTnI ($\geq$ 0.057ng/ml)	12.8	1.56-105.08	0.018
	Age (years)	1.02	0.97-1.07	0.490
	Male (yes)	1.09	0.38-3.16	0.847
	DM (yes)	0.53	0.16-1.70	0.284
	Dialysis (yes)	4.30	0.77-23.90	0.097
	diastolic dysfunction (yes)	0.94	0.31-2.81	0.912
	EF (%)	1.01	0.95-1.04	0.789
	cardiac mass index (g/m ²)	1.01	0.99-1.04	0.290
	OPG (pmol/L)	0.99	0.91-1.09	0.881
	CVD (yes)	0.86	0.23-3.21	0.817

OPG, osteoprotegerin; CVD, cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; hsTnI, high sensitivity troponin I; HR: hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

Regarding all-cause mortality, in the multivariate analysis model, including age, male sex, diabetes, previous CV disease, and dialysis, troponin was an independent marker of all-cause mortality. However, when echocardiographic parameters (diastolic

dysfunction, left ventricle mass index, ejection fraction) and OPG were added to the analysis, troponin was no longer an independent marker of all-cause mortality (Table 4).

Table 4. Multivariate analysis of variables associated with all-cause mortality risk.

Models	Variable	HR	95% CI	p value
Model-1	hsTnl ($\geq$ 0.057ng/ml)	2.15	1.02-4.54	0.044
	Age (years)	1.03	1.01-1.05	0.046
	Male (yes)	0.64	0.36-1.15	0.135
	CVD (yes)	0.97	0.48-1.99	0.944
	DM (yes)	0.81	0.41-1.57	0.529
	dialysis (yes)	4.16	1.76-9.83	0.001
Model-2	hsTnl ($\geq$ 0.057ng/ml)	1.97	0.81-4.77	0.133
	Age (years)	1.03	1.00-1.06	0.098
	Male (yes)	0.58	0.30-1.14	0.115
	DM (yes)	0.77	0.37-1.61	0.489
	CVD (yes)	0.78	0.35-1.75	0.544
	dialysis (yes)	4.11	1.65-10.20	0.002
	diastolic dysfunction (yes)	1.42	0.62-3.25	0.413
	EF (%)	0.95	0.93-1.01	0.247
	cardiac mass index (g/m ²)	1.01	0.99-1.02	0.533
Model-3	hsTnl ($\geq$ 0.057ng/ml)	1.96	0.81-4.77	0.138
	Age (years)	1.03	0.99-1.06	0.124
	Male (yes)	0.58	0.29-1.14	0.114
	DM (yes)	0.77	0.37-1.61	0.489
	dialysis (yes)	4.01	1.44-11.16	0.008
	diastolic dysfunction (yes)	1.40	0.58-3.38	0.460
	cardiac mass index (g/m ²)	1.01	0.99-1.02	0.545
	EF (%)	0.98	0.95-1.01	0.245
	OPG (pmol/L)	1.00	0.94-1.07	0.928

	CVD (yes)	0.78	0.34-1.77	0.556
--	-----------	------	-----------	-------

OPG, osteoprotegerin; CVD, cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; hsTnI, high sensitivity troponin I; HR: hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

Discussion

The main finding in the present study was that hsTnI was shown to be an independent marker of CV mortality in patients with CKD, regardless of sex, age, inflammatory and oxidative markers, and other established CV risk factors including echocardiographic parameters and OPG. Although increased cardiac release is probably the main factor responsible for troponin elevation in CKD patients, the exact mechanism that explains the phenomenon and its association with mortality is unknown. (13) However, it could be hypothesized that subclinical coronary artery disease or supply versus demand imbalance related to cardiac hypertrophy or direct myocardial injury might play a role in hsTnI elevation in CKD patients (14)

It is not well established to what extent troponin elevation occurs due to increased cardiac release or reduced kidney clearance in CKD patients. One clue may come from studies on the diurnal rhythm of cardiac troponin with a pattern characterized by decreasing troponin levels throughout the day and gradually increase during the nighttime. (15) Klinkenberg et al compared hourly troponin blood samples between individuals with normal kidney function and CKD patients to study if a reduction in troponin clearance could be the main factor responsible for the elevation of plasma troponin concentration in CKD patients, and, if so, if a modification in the troponin fluctuation pattern would be expected in this population. However, the pattern remained the same despite the presence of CKD. (16) This finding reinforces the theory that increased cardiac release – and not reduced kidney clearance- is the main cause of troponin elevation in CKD patients.

Moreover, the theory that serum troponin increases with reduction of glomerular filtration rate was evidenced by studies using troponin T and mostly conventional assays, instead of high sensitivity troponin I.(17,18) On the other hand, some reports in the last ten years could not demonstrate any association between reduced glomerular filtration rate and increased hsTnI, also confirming the hypothesis that reduced troponin kidney clearance may not be the critical element in plasma troponin elevation in CKD patients.(19)

In addition, the skeletal hypothesis provides another possible explanation for the troponin elevation in CKD patients. This theory postulates that the uremic skeletal myopathy in patients with advanced CKD causes modifications in gene expression as part of a damage versus repair process in skeletal muscle. (14) This phenomenon leads to expression of cardiac isoforms of troponin in skeletal muscle of CKD patients. This hypothesis was confirmed by Ricchiuti et al who verified the presence of messenger RNA of troponin T in muscle biopsies of CKD patients undergoing hemodialysis. (20) However, this topic is still controversial, since other studies did not replicate these findings.(21) Moreover, the skeletal hypothesis would not be able to explain the higher cardiovascular mortality experienced by CKD patients presenting elevated troponin levels.

Another relevant topic to stress is the presence of elevated volume overload in CKD patients which gradually evolves to compensatory myocardial hypertrophy. (14) Cardiac hypertrophy may lead to ischemia due to an imbalance of oxygen supply versus demand, which might partially explain increased levels of troponin in CKD patients. Furthermore, subclinical coronary artery disease and direct myocardial damage mediated by uremic toxins in more advanced cases of CKD might be

responsible for troponin elevation and, consequently, unfavorable cardiovascular outcomes.(22)

Our present findings confirm the evidence of higher CV mortality in CKD patients with increased troponin I levels, regardless of dialysis therapy, demonstrating that troponin I elevation could be an independent marker of CV mortality in this population. It is possible that hsTnI is more specific to indicate underlying heart disease and consequently CV mortality risk than troponin T.(23) In an unprecedented cohort study in the general population comparing hsTnI and hsTnT measurements and clinical outcomes in almost 20 thousand individuals, Welsh et al that found that both markers had similar and robust associations with CV death but, remarkably, after adjusting for established risk factors, only hsTnI was associated with myocardial infarction and chronic coronary disease. (24) Similar to our study, cardiac troponin I showed no association with non-CVD death. This finding is also in accordance with previous studies that suggested that troponin T was more influenced by non-cardiac diseases, including kidney impairment itself, than troponin I.(25,26)

Despite several studies reporting association of troponin with cardiovascular mortality, uncertainty remains. Bargnoux found that C-reactive protein (CRP) and brain natriuretic peptide (BNP) were independent predictors of mortality in hemodialysis patients, in contrast to troponin I, which was found to have no association with overall mortality. (27) Satyan demonstrated a similar finding regarding troponin T. (28) Our study however did not find association of CRP with CV or overall mortality neither in univariate nor in multivariate analysis but a positive association of hsTnI with cardiovascular mortality, which might be explained by the high sensitivity assay that differs from the conventional assays used in the previously mentioned studies.

In contrast to our findings, a previous study from our group found a positive association of inflammatory markers such as CRP and interleukin 6 (IL-6) with CV mortality in CKD patients.(29) However, a cohort study of early CV mortality markers in CKD did not find association with CRP and CV mortality in early stages of CKD and postulated that inflammation might mediate mortality only in more advanced stages of CKD.(30)The fact that our study included both dialysis and non-dialysis patients might explain why inflammatory markers were not associated with CV and overall mortality in the present study.

Our study is also in accordance with a previous meta-analysis which evaluated the prognostic impact of troponin T and I in CKD patients with unsuspected acute coronary syndrome; however, few of the studies included in this meta-analysis performed multivariate analysis with adjusted data or used high sensitivity troponin assays.(9) This highlights the relevance of our study, which not only applied ROC curve analysis to determine a troponin cutoff value that was able to predict CV mortality, but also adjusted for variables that could masquerade the independent impact of hsTnI on CV mortality in CKD patients including osteoprotegerin, a marker of vascular calcification and inflammation, and a strong predictor of CV and overall mortality in CKD patients . (31)

Echocardiography is a common part of the evaluation of CKD patients, who might present normal parameters at the exam and yet exhibit increased CV morbidity and mortality.(32) However, altered echocardiographic parameters are standard in CKD patients because of pressure and volume overload and signs of cardiac remodeling may determine their CV prognosis. (33–35) Left ventricle hypertrophy, reduced ejection fraction, and diastolic dysfunction are some of the echocardiographic signs classically related to poor prognosis in both the general population and among

CKD patients.(36–39) Among the echocardiographic parameters, we found that increased left ventricle mass index and reduced ejection fraction were both significantly more frequent in patients with higher troponin levels, which is in accordance with the literature.(40)

Even though these echocardiographic parameters have been previously associated with increased both CV and overall mortality risk in CKD patients and in the general population, previous studies did not include hsTnI, a potential confounder, in the multivariate analysis.(41–44) Sun et al. evaluated high sensitivity troponin T (hsTnT) association with CV outcomes in hemodialysis patients and found that diastolic dysfunction and left ventricle mass index had no association with CV and overall mortality when adjusted for hsTnT.(40) Our study demonstrated similar findings with hsTnI, since the echocardiographic parameters were not associated with CV and overall mortality while hsTnI remained an independent marker of CV mortality independent of left ventricle ejection fraction, left ventricle mass index and diastolic dysfunction.

Our study defined a cutoff value of troponin I that was able to discriminate the risk of cardiovascular mortality using ROC curve analysis. This finding is relevant since it might help clinicians to establish cardiovascular prognosis in CKD patients. The definition of a cutoff value might also encourage novel studies to evaluate potential diagnostic approaches and therapies to reduce the identified cardiovascular risk. The limitations of the present study include the observational design, which restricts causal inference. Moreover, troponin analysis was based on one single sample collection. The relatively small sample size prevented subgroup analysis of the dialysis patients.

In summary, the present study showed that an elevated level of hsTnI is a strong prognostic indicator of increased CV mortality risk in CKD patients while the

association with overall mortality was weak or absent. This finding suggests that troponin I has a potential role in CV risk stratification in the CKD population. More studies are needed to better understand the mechanisms related to troponin elevation and its links with mortality as well as to evaluate troponin performance as part of prognostic risk models in association with other laboratory, echocardiographic and clinical markers and, finally, to study potential therapies to minimize the demonstrated CV risk.

Acknowledgements

We want to thank the patients and personnel involved in the creation of this cohort, the research staff at the clinical research center, and Britta Lind, Anna Bjälmarm, and Mathilda Larsson for echocardiographic assessments and Professor Lars-Ake Brodin for his unvaluable contribution for giving the opportunity to perform this study in Brazil with KTH (Karolinska Technical Health) support.

Baxter Novum is the result of a grant from Baxter Healthcare Corporation to Karolinska Institutet.

Conflicts of Interest

Bengt Lindholm was previously employed by Baxter Healthcare Corporation. None of the other authors declare any conflicts of interest.

References

1. Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1238–52.

2. Lankinen R, Hakamäki M, Metsärinne K, Koivuviita NS, Pärkkä JP, Hellman T, et al. Cardiovascular Determinants of Mortality in Advanced Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2020 Sep 1;51(9):726–35.
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. CARDIOVASCULAR DISEASE IN CHRONIC RENAL DISEASE Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998;32(5):S112–9.
4. Provenzano M, Rotundo S, Chiodini P, Gagliardi I, Michael A, Angotti E, et al. Contribution of predictive and prognostic biomarkers to clinical research on chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 2;21(16):1–25.
5. Zoccali C, Mark PB, Sarafidis P, Agarwal R, Adamczak M, Bueno de Oliveira R, et al. Diagnosis of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(11).
6. Li X, Lindholm B. Cardiovascular Risk Prediction in Chronic Kidney Disease. Vol. 53, *American Journal of Nephrology*. S. Karger AG; 2023. p. 730–9.
7. Wereski R, Adamson P, Shek Daud NS, McDermott M, Taggart C, Bularga A, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin for Risk Assessment in Patients With Chronic Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(6).
8. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. Cardiac troponin assays: Guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care. *Clin Chem*. 2017 Jan 1;63(1):73–81.
9. Michos ED, Wilson LM, Yeh HC, Berger Z, Suarez - Cuervo C, Stacy SR, et al. Prognostic Value of Cardiac Troponin in Patients With Chronic Kidney Disease Without Suspected Acute Coronary Syndrome A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 2014;161(7):491–501. Available from: www.annals.org
10. Hti Lar Seng NS, Zeratsion G, Pena Zapata OY, Tufail MU, Jim B. Utility of Cardiac Troponins in Patients With Chronic Kidney Disease. *Cardiol Rev* [Internet]. 2024 Jan 20;32(1):62–70. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/CRD.0000000000000461>
11. D'Marco L, Bellasi A, Raggi P. Cardiovascular biomarkers in chronic kidney disease: State of current research and clinical applicability. *Dis Markers*. 2015;2015.
12. Hayashi SY, Nowak J, Lindholm B, Nascimento MM Do, Lind B, Bjällmark A, et al. Left ventricular mechanical dyssynchrony in patients with different stages of chronic kidney disease and the effects of hemodialysis. *Hemodialysis International*. 2013;17(3).

13. Chauin A. The main causes and mechanisms of increase in cardiac troponin concentrations other than acute myocardial infarction (Part 1): Physical exertion, inflammatory heart disease, pulmonary embolism, renal failure, sepsis. Vol. 17, Vascular Health and Risk Management. Dove Medical Press Ltd; 2021. p. 601–17.
14. Chauin AM. Elevation mechanisms and diagnostic consideration of cardiac troponins under conditions not associated with myocardial infarction. Part 1. Vol. 11, Life. MDPI; 2021.
15. Klinkenberg LJJ, Wildi K, Van Der Linden N, Kouw IWK, Niens M, Twerenbold R, et al. Diurnal rhythm of cardiac troponin: Consequences for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clin Chem. 2016 Dec 1;62(12):1602–11.
16. Van Der Linden N, Cornelis T, Kimenai DM, Klinkenberg LJJ, Hilderink JM, Lück S, et al. Origin of cardiac troponin T elevations in chronic kidney disease. Vol. 136, Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 1073–5.
17. Chesnaye NC, Szummer K, Bárány P, Heimbürger O, Magin H, Almquist T, et al. Association Between Renal Function and Troponin T Over Time in Stable Chronic Kidney Disease Patients. J Am Heart Assoc. 2019 Nov 5;8(21).
18. Guclu T, Bolat S, Şenes M, Yucel D. Relationship between high sensitivity troponins and estimated glomerular filtration rate. Clin Biochem. 2016 Apr 1;49(6):467–71.
19. Parsa AFZ, Abdolahi A, Mahdavamazdeh M. Is cardiac biomarkers and left ventricular function affected by chronic kidney disease? Indian Heart J. 2012;64(5):479–83.
20. Ricchiuti V, Apple FS. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. Clin Chem. 1999;45(12).
21. Haller C, Zehelein J, Remppis A, Müller-Bardorff M, Katus HA. Cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease: Absence of expression in truncal skeletal muscle. Clin Chem. 1998;44(5).
22. Ali SA, Kazmi S, Jalal-Ud-din M, Qasim MI, Jadoon ZG. Frequency of elevated troponin T in patients of chronic renal failure without clinically suspected acute myocardial infarction. Journal of Ayub Medical College. 2019;31(3).
23. Lippi G, Cervellin G. Cardiac troponin T versus cardiac troponin I for mortality risk prediction: Is one biomarker better than the other? Vol. 78, Clinical Biochemistry. Elsevier Inc.; 2020. p. 40–1.
24. Welsh P, Preiss D, Hayward C, Shah ASV, McAllister D, Briggs A, et al. Cardiac Troponin T and Troponin i in the General Population: Comparing and Contrasting Their

- Genetic Determinants and Associations with Outcomes. *Circulation*. 2019 Jun 11;139(24):2754–64.
25. Oemrawsingh RM, Akkerhuis KM, De Mulder M, Umans VA, Kietselaer B, Schotborgh C, et al. High-Frequency Biomarker Measurements of Troponin, NT-proBNP, and C-Reactive Protein for Prediction of New Coronary Events after Acute Coronary Syndrome: BIOMArCS Study. *Circulation*. 2019 Jan 2;139(1):134–6.
 26. Jia X, Sun W, Hoogeveen RC, Nambi V, Matsushita K, Folsom AR, et al. High-Sensitivity Troponin i and Incident Coronary Events, Stroke, Heart Failure Hospitalization, and Mortality in the ARIC Study. Vol. 139, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 2642–53.
 27. Bargnoux AS, Morena M, Jaussent I, Maurice F, Chalabi L, Leray-Moragues H, et al. A combined index of cardiac biomarkers as a risk factor for early cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(9).
 28. Satyan S, Light RP, Agarwal R. Relationships of N-Terminal Pro-B-Natriuretic Peptide and Cardiac Troponin T to Left Ventricular Mass and Function and Mortality in Asymptomatic Hemodialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2007;50(6).
 29. Pachaly MA, Do Nascimento MM, Suliman ME, Hayashi SY, Riella MC, Manfro RC, et al. Interleukin-6 is a better predictor of mortality as compared to C-reactive protein, homocysteine, pentosidine and advanced oxidation protein products in hemodialysis patients. *Blood Purif*. 2008;26(2).
 30. Lai S, Dimko M, Galani A, Coppola B, Innico G, Frassetto N, et al. Early markers of cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2015;37(2).
 31. Marques GL, Hayashi S, Bjällmark A, Larsson M, Riella M, Olandoski M, et al. Osteoprotegerin is a marker of cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease stages 3–5. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
 32. Mavrakanas TA, Khatkhat A, Wang W, Singh K, Charytan DM. Association of Chronic Kidney Disease with Preserved Ejection Fraction Heart Failure Is Independent of Baseline Cardiac Function. *Kidney Blood Press Res*. 2019 Oct 1;44(5):1247–58.
 33. Chen SC, Huang JC, Su HM, Chiu YW, Chang JM, Hwang SJ, et al. Prognostic cardiovascular markers in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(4).

34. Stewart GA, Gansevoort RT, Mark PB, Rooney E, McDonagh TA, Dargie HJ, et al. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy. *Kidney Int.* 2005;67(1).
35. Paoletti E, Bellino D, Cassottana P, Rolla D, Cannella G. Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. *American Journal of Kidney Diseases.* 2005;46(2).
36. Chen SC, Chang JM, Liu WC, Huang JC, Tsai JC, Lin MY, et al. Echocardiographic parameters are independently associated with increased cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2012;27(3).
37. Eckardt KU, Scherhag A, Macdougall IC, Tsakiris D, Clyne N, Locatelli F, et al. Left ventricular geometry predicts cardiovascular outcomes associated with anemia correction in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2009;20(12).
38. Silaruks S, Sirivongs D, Chunlertrith D. Left ventricular hypertrophy and clinical outcome in CAPD patients. *Peritoneal Dialysis International.* 2000;20(4).
39. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2000;11(5).
40. Sun L, Wang Y, Zhang N, Xie X, Ding M, Guo H, et al. High-sensitive cardiac troponin t for prediction of cardiovascular outcomes in stable maintenance hemodialysis patients: A 3-year prospective study. *Kidney Blood Press Res.* 2021;46(4).
41. Kawel-Boehm N, Kronmal R, Eng J, Folsom A, Burke G, Jeffrey Carr J, et al. Left ventricular mass at MRI and long-term risk of cardiovascular events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Radiology.* 2019;293(1).
42. Johansen ND, Biering-Sørensen T, Jensen JS, Mogelvang R. Diastolic dysfunction revisited: A new, feasible, and unambiguous echocardiographic classification predicts major cardiovascular events. *Am Heart J.* 2017;188.
43. Kuznetsova T, Thijs L, Knez J, Herbots L, Zhang Z, Staessen JA. Prognostic value of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(3).
44. Han SS, Cho GY, Park YS, Baek SH, Ahn SY, Kim S, et al. Predictive value of echocardiographic parameters for clinical events in patients starting hemodialysis. *J Korean Med Sci.* 2015;30(1).

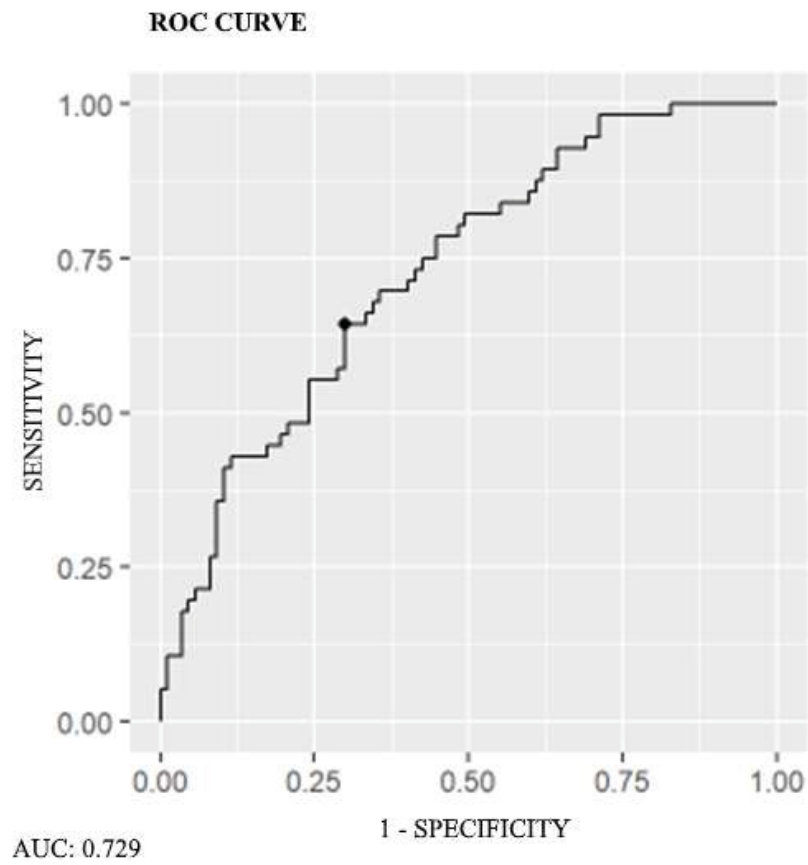
FIGURES**Fig 1.**

Fig 2.

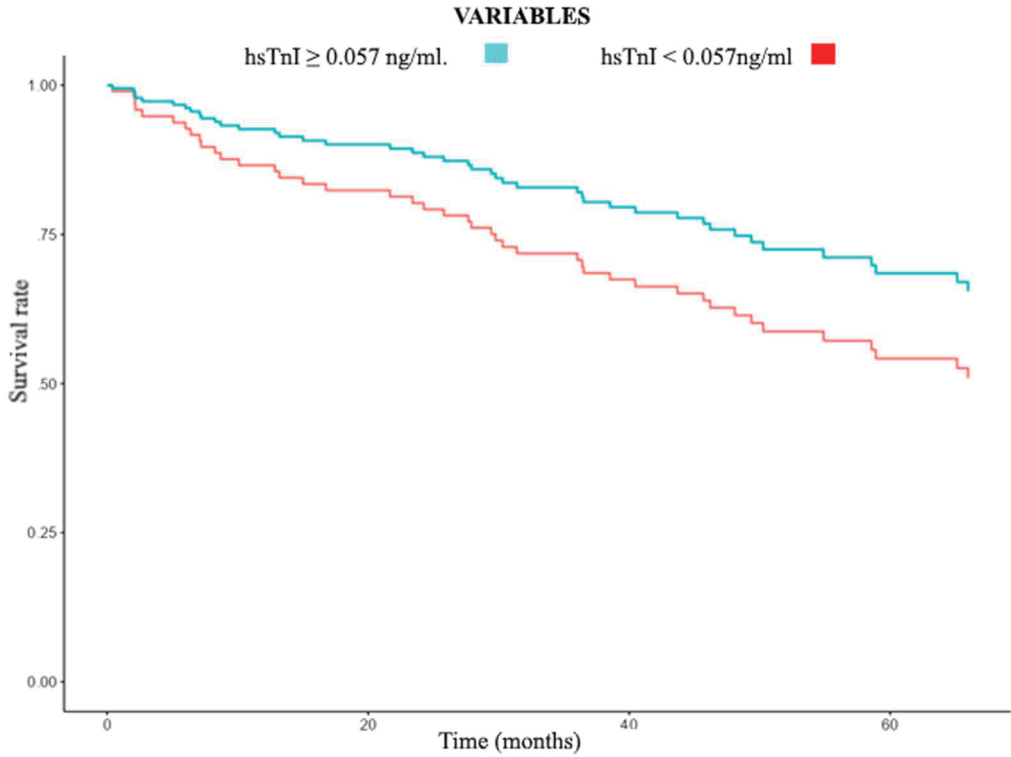


Fig 3.

