

---

## NOVOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

ANTÔNIO CARLOS CORDEIRO SILVA JR.  
HUGO ABENSUR  
LEDA DAUD LOTAIF  
CELSO AMODEO  
LEOPOLDO SOARES PIEGAS

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia  
Departamento de Nefrologia – HC-FMUSP

Endereço para correspondência:  
Avenida Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – CEP 04012-180 – São Paulo – SP

A mortalidade dos pacientes com doença renal crônica, quando comparados à população em geral, é inaceitavelmente alta, preponderando os eventos cardiovasculares. Indubitavelmente, portadores de doença renal crônica têm grande prevalência dos fatores de risco tradicionais para doença coronariana. Contudo, mesmo após a estratificação para esses fatores, a mortalidade da população dialítica ainda é 10 a 20 vezes superior à da população geral. Numerosos estudos têm demonstrado que pacientes com doença renal crônica apresentam fatores de risco adicionais relacionados à doença renal, dentre os quais: alterações do metabolismo de cálcio e fósforo, anemia, estresse oxidativo, disfunção endotelial e inflamação.

Estima-se que 30% a 50% dos pacientes no período pré-dialítico, bem como em hemodiálise e diálise peritoneal, tenham evidência sorológica de ativação da resposta inflamatória, caracterizada por elevação dos níveis séricos de proteína C-reativa. No final da década de 1990, a partir da observação da elevada prevalência de má nutrição, inflamação e aterosclerose em pacientes com doença renal crônica, sugeriu-se que o sinergismo entre diferentes mecanismos, tais como a má-nutrição, o estresse oxidativo e a ativação da resposta inflamatória, associado à predisposição genética seriam um dos principais determinantes do rápido desenvolvimento da doença aterosclerótica em pacientes urêmicos.

**Palavras-chave:** fatores de risco, doença renal crônica.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;1:50-9)  
RSCESP (72594)-1638

---

### INTRODUÇÃO

A despeito dos notáveis avanços tecnológicos na terapia dialítica desde sua introdução na década de 1950 até os dias atuais, a taxa de mortalidade dos pacientes em diálise permanece extremamente elevada, estimando-se ser aproximadamente 30 vezes maior que a do restante da população.

Mesmo após a estratificação para fatores de risco conhecidos, como idade, sexo, tabagismo, sedentarismo, hipertensão e presença de diabetes melito, a mortalidade ainda se encontra, em média, 10 a 20 vezes superior à da população geral<sup>1</sup>.

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte em pacientes com doença renal crônica, o que chega a ser, de certo modo, surpre-

endente quando se considera que as alterações lipídicas não chegam a ser tão graves nesses pacientes. Essas alterações são primariamente caracterizadas pela redução dos níveis do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) e por pequeno aumento dos níveis do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol). Contudo, tem-se demonstrado que o comprometimento apenas moderado da função renal está relacionado à disfunção endotelial e já é um preditor independente de risco de mortalidade cardiovascular<sup>1-3</sup>.

Novos fatores de risco, denominados não-tradicionais, vêm sendo estudados ultimamente, buscando-se entender a marcada prevalência da doença vascular na doença renal crônica. Entre os fatores não-tradicionais, destaca-se a presença de alterações no metabolismo de cálcio e fósforo, anemia, estresse oxidativo e inflamação. A inflamação tem sido cada vez mais reconhecida como importante fator de risco epidemiológico para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares na população em geral<sup>2-4</sup>.

No final da década de 1990, Stenvinkel e colaboradores<sup>5</sup> descreveram a elevada prevalência de má nutrição, inflamação e aterosclerose de carótidas em pacientes com doença renal crônica no período pré-dialítico. O termo MIA síndrome passou a ser usado para descrever a associação desses fatores, sugerindo-se que o sinergismo entre diferentes mecanismos, tais como a má-nutrição, o estresse oxidativo e a ativação da resposta inflamatória, associado à predisposição genética seriam um dos principais determinantes do rápido desenvolvimento da doença aterosclerótica em pacientes urêmicos.

## MIA SÍNDROME

### Má nutrição

Sinais de deterioração nutricional começam a se tornar evidentes na doença renal crônica à medida que a taxa de filtração glomerular chega aos 20 ml/min. As concentrações séricas de albumina, pré-albumina e transferrina, além da medida da circunferência do braço, decrescem. Baixo peso corporal, desnutrição energético-protéica, além de níveis séricos reduzidos de albumina, pré-albumina e transferrina são alterações relativamente comuns em pacientes com doença renal crônica em terapia dialítica, oscilando de 23% a 76% na hemodiálise e de 18% a 50% na diálise peritoneal, de acordo com diferentes estudos<sup>2,6-9</sup>.

A redução espontânea na ingestão calórico-protéica, resultante da doença renal crônica avançada, contribui para decréscimo dos marcadores nutricionais, porém não é capaz de explicar a pre-

sença de níveis elevados de marcadores positivos de fase aguda como a proteína C-reativa, dentre outros, em pacientes com sinais de má nutrição. São descritos dois tipos de desnutrição em pacientes com doença renal crônica: o primeiro, tipo 1, é associado à síndrome urêmica per se ou a fatores a ela relacionados, sendo a redução da ingestão protéica com conseqüente redução do catabolismo protéico o achado principal, havendo apenas modesta redução dos níveis séricos de albumina; e o segundo, tipo 2, caracteriza-se por marcada hipoalbuminemia, metabolismo energético e catabolismo protéico aumentados, e incremento do estresse oxidativo. Pacientes com desnutrição tipo 2 têm freqüentemente algum tipo de resposta inflamatória, evidenciada por níveis séricos elevados de proteína C-reativa e citocinas pró-inflamatórias. O mais comum, contudo, parece ser a presença de “over-lap” contínuo de ambos os tipos, na maior parte dos pacientes<sup>10</sup>.

É difícil estabelecer o verdadeiro papel do estado nutricional no desenvolvimento da síndrome, bem como enquadrá-lo como causa ou conseqüência da mesma. Pode-se inferir, contudo, que a má-nutrição implica o decréscimo da ingestão de substâncias antioxidantes, aumentando, portanto, o ambiente de estresse oxidativo. Por outro lado, em pacientes desnutridos, a alteração da composição de proteínas plasmáticas pode favorecer o aumento da biodisponibilidade de substâncias pró-aterogênicas, como a homocisteína<sup>11</sup>. Menon e colaboradores<sup>12</sup>, utilizando um modelo de regressão, identificaram a albumina como fator preditor de mortalidade geral em pacientes com doença renal crônica nos estágios 3 e 4, mesmo quando incluída simultaneamente à proteína C-reativa.

### Estresse oxidativo

Um perfeito equilíbrio entre substâncias oxidantes e antioxidantes representa condição indispensável para perfeita homeostase.

O estresse oxidativo passa a existir quando essa relação se altera, por uma produção excessiva de radicais livres e/ou depleção de antioxidantes. Dentre estes últimos, podemos citar moléculas como selênio, zinco, tocoferol, ácido ascórbico, carotenóides entre outras e enzimas, como catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase. Os radicais livres, por sua vez, derivam da produção das espécies reativas de oxigênio, originárias de ânions superóxido, formados a partir da cadeia respiratória mitocondrial<sup>11-14</sup>.

Outros processos enzimáticos, como a ativação da NADPH oxidase, que ocorre quando há estimulação de polimorfonucleares e monócitos, da xantina-oxidase nas lesões isquêmicas e da ciclo-xigenase, quando da síntese de prostaglandinas,

umentam a produção de ânions superóxido. A presença simultânea de outros radicais livres, como óxido nítrico ou metais de transição, resulta na produção de radicais hidroxil ou peroxil, os mais deletérios agentes peroxidantes<sup>13-15</sup>.

Pacientes com doença renal crônica estágios 3 a 5 têm prevalência aumentada de marcadores de estresse oxidativo, cujo motivo parece ser multifatorial. Anemia, anormalidades metabólicas associadas à uremia, depleção de antioxidantes (por remoção no procedimento dialítico e/ou ingestão insuficiente), bioincompatibilidade de membranas de hemodiálise e uso de drogas como ferro endovenoso, eritropoetina e heparina são os fatores mais comumente relacionados ao desequilíbrio redox na população com doença renal<sup>11,16-19</sup>.

Os radicais livres em excesso, de forma crônica ou aguda, induzem a peroxidação de membranas celulares e lipídios, promovem danos a proteínas e ácidos nucléicos, bem como atuam na ativação de eventos que terminam por mediar a expressão de genes ligados à produção de citocinas inflamatórias e divisão, diferenciação e apoptose celular<sup>13,17</sup>. O desequilíbrio entre radicais livres e antioxidantes, por predispor à peroxidação lipídica e à oxidação de lipoproteínas, gerando assim o substrato para a formação das placas ateroscleróticas, é também importante fator no desenvolvimento de aterosclerose em pacientes com doença renal crônica<sup>14,15</sup>. Heitzer e colaboradores<sup>20</sup> demonstraram que o incremento do estresse oxidativo prediz o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com doença coronariana.

Ainda não é clara a participação da inflamação na gênese e na perpetuação do estresse oxidativo. Contudo, em estudo recente envolvendo pacientes com doença vascular periférica, foi encontrada relação inversa entre a concentração sérica de vitamina C e os níveis de proteína C-reativa<sup>21</sup>. A albumina é considerada o mais importante antioxidante plasmático, de forma que, conhecendo-se seu comportamento frente à inflamação, é possível inferir que pacientes com estado microinflamatório cronicamente ativado seriam mais sensíveis ao excesso de radicais livres<sup>17,18,22</sup>.

### Inflamação

O estado inflamatório crônico tem sido apontado como o principal determinante da MIA síndrome. Estima-se que entre 30% e 50% dos pacientes no período pré-dialítico bem como em hemodiálise e diálise peritoneal tenham evidência sorológica de ativação da resposta inflamatória, caracterizada por elevação dos níveis séricos de proteína C-reativa<sup>23</sup>.

A proteína C-reativa humana foi inicialmente descrita como uma proteína sérica que se ligava

ao polissacarídeo "C" do *Streptococcus pneumoniae*. É um marcador inflamatório de fase aguda muito sensível e não-específico, produzido pelos hepatócitos sob a influência de citocinas inflamatórias, notadamente a interleucina 6 (IL-6). Constitui-se de 5 subunidades idênticas covalentemente ligadas, não-glicosiladas, não-fosforiladas, codificadas por um gene localizado no cromossomo 1. Cada subunidade consiste de 206 polipeptídios interligados por pontes dissulfeto. A proteína C-reativa é uma proteína multifuncional, que, sendo um fator de defesa não-específico, age como opsonina para bactérias, parasitas e imunocomplexos, bem como tem a capacidade de ativar a via clássica do complemento<sup>13</sup>.

Uma recente análise, com base em dados do "National Health and Nutrition Examination Survey" (NHANES), a partir da avaliação de 8.874 adultos ( $\geq 20$  anos) nos Estados Unidos, revelou que os níveis de proteína C-reativa na população geral variavam de 0,1 mg/l a 296 mg/l (média, 4,3; mediana, 2,1). Os níveis de proteína C-reativa tenderam a ser mais elevados nas mulheres (mediana 2,7 mg/l vs. 1,6 mg/l), bem como revelaram tendência de aumento de acordo com a idade (mediana 1,4 mg/l entre aqueles com 20-29 anos vs. 2,7 mg/l entre os com 80 anos ou mais). A variação não foi tão importante quando analisada entre os diferentes grupos étnicos<sup>24</sup>.

A relação entre inflamação (mensurada pelos níveis de proteína C-reativa) e doença renal crônica é estabelecida já em estágios iniciais da doença renal<sup>25</sup>. Romão Jr. e colaboradores<sup>4</sup> demonstraram associação entre os níveis séricos de proteína C-reativa e os diferentes estágios da doença renal crônica.

O papel do estado inflamatório como fator de risco no desenvolvimento e na aceleração da doença aterosclerótica nos pacientes com doença renal crônica é bem descrito<sup>26</sup>. Pecoits Filho e colaboradores<sup>27</sup> reportaram a elevação da IL-6 como fator preditor de mortalidade em pacientes iniciando hemodiálise e diálise peritoneal. Zocalli e colaboradores<sup>28</sup> descreveram a proteína C-reativa como fator preditor independente do número de placas ateroscleróticas em carótidas de pacientes em terapia dialítica. Estudos epidemiológicos prospectivos têm demonstrado que o nível plasmático de proteína C-reativa, avaliado por meio de um ensaio de alta sensibilidade (Hs-proteína C-reativa), é um forte fator preditor independente de risco para o desenvolvimento futuro de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica em indivíduos sem doença cardiovascular documentada previamente<sup>29</sup>.

Além de maior risco de mortalidade cardiovascular, a inflamação tem sido imputada também

como fator de risco para mortalidade geral em pacientes com doença renal crônica<sup>12,30-33</sup>. Ressalte-se que o estado inflamatório pode ter oscilações ao longo do tempo, observando-se, entretanto, que a elevação persistente dos níveis de proteína C-reativa é um importante fator preditor de mortalidade nos pacientes em hemodiálise<sup>34</sup>.

O estado microinflamatório crônico em portadores de doença renal crônica pode estar relacionado a processos decorrentes da doença renal per si e da terapia dialítica ou de processos não relacionados propriamente à doença ou a seu tratamento.

#### *Fatores diretamente relacionados à doença renal crônica*

1) Alterações imunológicas: As células do sistema imunológico têm sua atividade alterada na uremia. Nos pacientes com doença renal crônica são descritas: diminuição da função fagocítica de granulócitos e monócitos/macrófagos, alterações do mecanismo de apresentação de antígenos pelos monócitos/macrófagos, e produção diminuída de anticorpos pelos linfócitos B. A imunidade celular também se encontra comprometida em pacientes urêmicos, observando-se significativa redução de células T CD4 e CD8 tanto nativas como do subtipo de memória central. Há claro déficit de proliferação linfocitária "in vitro", bem como grande redução da síntese de interferon gama (IFN- $\gamma$ ) e interleucina 2 (IL-2). O mecanismo exato responsável por essas alterações ainda não é completamente entendido, porém seu resultado final, já bem conhecido, é o alto risco de complicações infecciosas nessa população. Além disso, há um estado de pré-ativação monocitária, ou seja, a produção de citocinas pelos monócitos é normal nos períodos interdialíticos, contudo, sob estimulação, existe produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias<sup>13,35</sup>.

2) Produtos avançados da glicosilação: O déficit de função renal, por si, pode contribuir com a inflamação pelo acúmulo de substâncias ou produtos do metabolismo com atividade pró-inflamatória. O acúmulo de produtos avançados da glicosilação, como a pentosidina, normalmente associada com o diabetes melito, bem como de produtos avançados da oxidação lipídica, é observado no plasma de pacientes com doença renal crônica a despeito de seus níveis glicêmicos. O rim normalmente desempenha papel importante no metabolismo dos produtos avançados da glicosilação; contudo, como a maior parte desses elementos encontra-se ligada a proteínas de alto peso molecular, como a albumina, a diálise tem pouco efeito sobre suas concentrações. Níveis elevados des-

as substâncias acabam por ativar a resposta inflamatória, por meio de estímulos à ativação monocitária e à secreção de citocinas inflamatórias pelos macrófagos<sup>2,13,36</sup>.

3) Terapia dialítica: Os principais fatores envolvidos na estimulação imunológica durante a hemodiálise são a bioincompatibilidade das membranas de diálise e a qualidade do dialisato. A exposição de células mononucleares circulantes a membranas de diálise bioincompatíveis bem como a soluções de diálise contaminadas leva à ativação das células mononucleares e à conseqüente produção de citocinas inflamatórias, as quais terminam por desencadear uma resposta inflamatória, caracterizada pela elevação dos níveis séricos dos reagentes positivos de fase aguda (proteína C-reativa, alfa-1, haptoglobina, amilóide A, fibrinogênio), bem como pelo decréscimo dos negativos (albumina e transferrina)<sup>9,13,37-40</sup>.

Na diálise peritoneal, a bioincompatibilidade das soluções, tendo como fator preponderante a elevada concentração de glicose, que leva à toxicidade da membrana peritoneal, é o principal determinante da ativação da resposta inflamatória. Há relação direta entre a inflamação e a situação de alto transporte em diálise peritoneal<sup>41</sup>.

#### *Fatores não-relacionados diretamente à doença renal crônica*

As infecções constituem a segunda causa mais comum de morte nos portadores de doença renal crônica. Pacientes com doença renal crônica estão mais propensos a internações por bacteremia e/ou septicemia que o restante da população. Doentes renais crônicos, quando internados por bacteremia, têm mortalidade, em seis meses, até 10 vezes maior que os internados por outras causas, incluindo síndromes coronarianas agudas e insuficiência cardíaca congestiva<sup>35,42</sup>.

Dois fatores principais estão envolvidos na alta incidência de eventos infecciosos nessa população: o déficit imunológico, próprio da uremia, e os acessos utilizados para a terapia dialítica, tanto os vasculares como os peritoneais. Infecções subclínicas, como as causadas por próteses vasculares trombosadas ou doenças periodontais, dentre outras, muitas vezes passam despercebidas e adquirem um curso crônico<sup>35,43-45</sup>.

O paciente infectado tem como mecanismo de defesa a ativação da resposta inflamatória. Desse modo, quadros infecciosos, de curso crônico, terminam por perpetuar um estado inflamatório cronicamente ativado<sup>13</sup>.

#### **Aterosclerose**

A observação de indivíduos nos quais a doença aterosclerótica se manifestava em proporção

maior que a esperada para fatores de risco tradicionais, como idade, sexo, raça, história familiar, diabetes melito, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, obesidade e tabagismo, levou ao estudo dos chamados fatores de risco não-tradicionais<sup>46</sup>. A partir de então, muito se evoluiu no estudo do papel do estado inflamatório e na implicação direta de citocinas inflamatórias no desenvolvimento dessa entidade.

O estado inflamatório leva à produção hepática de proteínas de fase aguda que têm papel aterogênico direto, como o fibrinogênio e a lipoproteína "a". A ativação neutrofílica leva ao incremento dos níveis da enzima mieloperoxidase, a qual, por sua vez, termina por promover a oxidação do LDL-colesterol, levando à formação de LDL-oxidado. Além disso, a estrutura do HDL é alterada quando da presença de inflamação, caracterizando-se essa alteração pela redução de seus níveis de apolipoproteína A-1, bem como pelo incremento de triglicerídeos em sua estrutura. Essas alterações levam ao comprometimento de suas funções, como o papel antioxidante de reduzir as partículas de LDL-oxidado<sup>2,47</sup>.

O perfil de dislipidemia mais comum nos pacientes dialíticos consiste em níveis elevados de triglicerídeos, associados a modesta elevação do LDL-colesterol, bem como a baixos níveis de HDL-colesterol. São fatores preditores de mortalidade cardiovascular, nessa população, o baixo nível de HDL-colesterol e a relação triglicerídeos/HDL-colesterol alta. Além disso, os pacientes com menores níveis de colesterol total têm maior mortalidade por doenças cardiovasculares que aqueles com altos níveis de LDL-colesterol. As alterações estruturais e funcionais nas lipoproteínas, resultantes da inflamação e do estresse oxidativo, podem estar relacionadas, em parte, a essa aparente contradição<sup>2,48</sup>.

A aterosclerose não é uma simples doença, mas um processo contínuo de resposta a numerosos insultos ao endotélio e às células musculares da parede vascular. Assim, todo processo de desenvolvimento da placa aterosclerótica, desde a lesão mais inicial até a mais avançada, está diretamente relacionado à ativação da resposta inflamatória<sup>49</sup>.

O processo inicial ocorre com a adesão e a subsequente penetração de leucócitos circulantes no endotélio vascular, notadamente nas artérias de grande e médio portes. Essa etapa é proporcionada pela expressão na superfície endotelial, em resposta a citocinas inflamatórias, de moléculas de adesão de células vasculares (VCAM-1), moléculas de adesão intercelular (ICAM-1) e seletinas. Subseqüentemente, na camada íntima do endotélio lesado, passa a haver acúmulo de partículas de LDL. Uma vez na região subendotelial, sob alte-

rações oxidativas que aumentam sua antigenicidade, as partículas de LDL-oxidado passam a estimular as células endoteliais a produzir citocinas pró-inflamatórias, acarretando a ativação "in situ" de monócitos/macrófagos e levando à formação das "foam cells". Com a continuidade do processo inflamatório, linfócitos, macrófagos, "foam cells" e células endoteliais passam a secretar citocinas e fatores de crescimento, que vão promover a migração e a proliferação de células musculares lisas na íntima<sup>26,47,50</sup>.

A inflamação tem papel determinante, também, na instabilidade da placa aterosclerótica, uma vez que a vulnerabilidade da mesma está diretamente relacionada ao número de elementos inflamatórios em seu interior. Macrófagos ativados, linfócitos T e mastócitos nos sítios de ruptura da placa produzem vários tipos de moléculas (citocinas inflamatórias, proteases, fatores de coagulação) que desestabilizam a lesão.

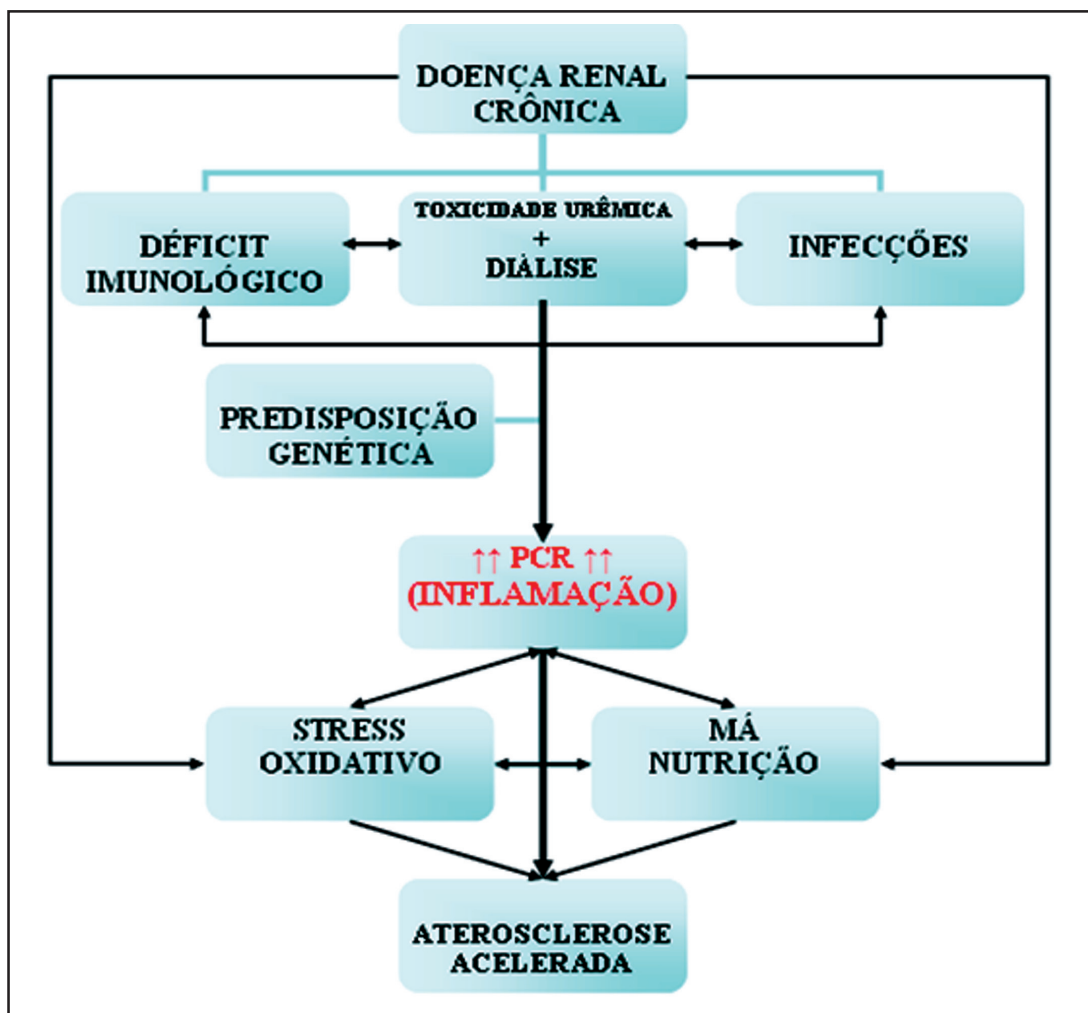
Numerosas evidências têm sido levantadas apontando o papel pró-aterogênico direto da proteína C-reativa e de citocinas inflamatórias como a IL-6, entre outras, inferindo-se que podem ser mais que apenas marcadores de doença aterosclerótica<sup>52,53</sup>.

### Predisposição genética

Na vigência de episódios de infecção e/ou inflamação aguda, os níveis de proteína C-reativa chegam a estar 100 a 1.000 vezes acima do basal<sup>54</sup>; na ausência dessas circunstâncias, a concentração sérica dessa proteína é estável, com seus níveis absolutos sendo influenciados por fatores como idade, sexo, tabagismo e índice de massa corporal<sup>24</sup>. Nos últimos anos, tem-se apontado a importância de fatores genéticos, os quais chegam a responder por até 40% da variação interindividual dos níveis de proteína C-reativa.<sup>55</sup>

Diferentes tipos de variações genéticas são encontrados no genoma humano, sendo o polimorfismo de nucleotídeos isolados ("single nucleotide polymorphism") de longe o mais comum tipo de variação, respondendo por aproximadamente 90% do total. A seqüência genômica do DNA é uma combinação linear de quatro nucleotídeos. Denomina-se polimorfismo de nucleotídeos isolados a troca de um nucleotídeo por outro em uma determinada seqüência. Existem entre dois e três milhões de polimorfismos de nucleotídeos isolados documentados, sendo encontrados em praticamente todos os genes, contudo apenas uma minoria resulta em variações de aminoácidos e proteínas<sup>56,57</sup>.

Estudos epidemiológicos têm apontado para um determinismo genético, pelo menos em parte, na iniciação, na progressão e no desenvolvimento



**Figura 1.** A predisposição genética poderia influir na maior ativação do estado microinflamatório sistêmico e, conseqüentemente, no maior risco cardiovascular.

de complicações de doenças renais. Contudo, em contraste com doenças de distribuição mendeliana, resultantes de mutações em um único gene, como no caso da doença renal policística, a doença renal crônica e suas complicações têm fatores determinantes mais complexos. Assim, as diferenças individuais nas complicações da doença renal crônica, como a MIA síndrome, parecem resultar dos efeitos combinados de uma série de genes, cada um contribuindo com pequena parte para o todo<sup>56,58</sup>.

A identificação de uma série de polimorfismos de nucleotídeos isolados que se correlacionam com os níveis plasmáticos de proteína C-reativa mostra que essa é uma área promissora na identificação de fatores de risco para a inflamação e seu

corolário, a doença aterosclerótica<sup>54,56,59,60</sup>. Szalai e colaboradores<sup>61</sup> e Carlson e colaboradores<sup>55</sup>, recentemente, descreveram dois polimorfismos, nas posições -409 e -390, na região promotora do gene codificador da proteína C-reativa, funcionais, que influenciam a atividade transcricional dessa região “in vitro” e se associam com as diferenças nos níveis basais dessa proteína em indivíduos saudáveis.

Com base no exposto, pode-se inferir que pacientes com doença renal crônica e predisposição genética à maior produção de proteína C-reativa estariam sob maior risco de desenvolvimento de estado microinflamatório sistêmico cronicamente ativado, e, por conseguinte, sob maior risco cardiovascular (Fig. 1).

---

## NEW CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

ANTÔNIO CARLOS CORDEIRO SILVA JR.

HUGO ABENSUR

LEDA DAUD LOTAIF

CELSO AMODEO

LEOPOLDO SOARES PIEGAS

Chronic kidney disease patient mortality, when compared with the general population, is unacceptably high, the most common complication being cardiovascular events. Undoubtedly, chronic kidney disease patients present high prevalence of traditional risk factors for coronary diseases. However, even after stratifying these factors, the mortality of the dialyzed population is still 10 to 20 times higher than that of general population. Many studies have shown that chronic kidney disease patients have additional risk factors related to renal disease such as alterations in phosphorus and calcium metabolism, anemia, oxidative stress, endothelial dysfunction and inflammation.

Between 30% and 50% of patients during the pre-dialysis period and also undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis are estimated to present serological evidence of an activated inflammatory response, characterized by an increase in the CRP serum levels. At the end of the 1990's, a high prevalence of malnutrition, inflammation and atherosclerosis was observed in chronic kidney disease patients, suggesting that different mechanisms, such as malnutrition, inflammation, oxidative stress and genetic components were synergistically involved in the atherosclerosis rapidly development in chronic kidney disease.

**Key words:** risk factors, chronic kidney disease.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;1:50-9)  
RSCESP (72594)-1638

---

### REFERÊNCIAS

1. Foley RS, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(Suppl. 3):S112-S119.
2. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1549-57.
3. Stam F, Guldener C, Becker A, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, et al. Endothelial dysfunction contributes to renal function – associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: The Hoorn Study. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:537-45.
4. Romão Jr JE, Haiashi AR, Elias RM, Luders C, Ferraboli R, Castro MCM, et al. Positive acute-phase inflammatory markers in different stages of chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2006;26:59-66.
5. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;55:1899-911.
6. Marckmann P. Nutritional status of patients on hemo and peritoneal dialysis. *Clin Nephrol.* 1998;29:75-8.
7. Berström J, Lindholm B. Nutrition and adequacy of dialysis. How do hemodialysis and CAPD compare? *Kidney Int.* 1993;34:S39-S50.
8. Cianciaruso B, Brunori G, Kopple JD, Traverso G, Panarello G, Enia G, et al. Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous am-

- bulatory dialysis and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1995;26:475-86.
9. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Lindholm B, et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross sectional study. *Kidney Int.* 1998;53:773-82.
  10. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:953-60.
  11. Yeun JY, Kaysen GA. C-reactive protein, oxidative stress, homocysteine, and troponin as inflammatory and metabolic predictors of atherosclerosis in ESRD. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2000;9:621-30.
  12. Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68:766-72.
  13. Amore A, Coppo R. Immunological basis of inflammation in dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(Suppl 8):16-24.
  14. Tetta C, Biasioli S, Schiavon R, Inguaggiato S, David S, Panichi V, et al. An overview of haemodialysis and oxidant stress. *Blood Purif.* 1999;17:118-26.
  15. Becker BN, Himmelfarb J, Heinrich WL, Hakim RM. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:475-86.
  16. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004;65:1009-16.
  17. Wratten ML, Tetta C, Ursini F, Sevanian A. Oxidant stress in hemodialysis: prevention and treatment strategies. *Kidney Int.* 2002;58(Suppl. 76):126-32.
  18. Stenvinkel P, Bárány P. Anaemia, rHuEPO resistance, and cardiovascular disease in end-stage renal failure: links to inflammation and oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(Suppl. 5):32-7.
  19. Lim PS, Wei YH, Yu YL, Kho B. Enhanced oxidative stress in haemodialysis patients receiving intravenous iron therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:2680-7.
  20. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001;104:2673-8.
  21. Langlois M, Duprez D, Delanghe J, De Buyze M, Clement DL. Serum Vitamin C concentration is low in peripheral arterial disease and is associated with inflammation and severity of atherosclerosis. *Circulation.* 2001;103:1863-8.
  22. Himmelfarb J, McMonagle E. Albumin is the major plasma protein target of oxidant stress in uremia. *Kidney Int.* 2001;60:358-63.
  23. Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interaction in the depleted uremic patient. *Blood Purif.* 2001;19:53-61.
  24. Woloshin S, Schwartz LM. Distribution of C-reactive protein values in the United States. *N Engl J Med.* 2005;352:1611-2.
  25. Stuveling EM, Hillege HL, Bakker SJL, Gans ROB, Jong PE, Zeeuw D. C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population. *Kidney Int.* 2003;63:654-61.
  26. Rattazzi M, Puato M, Faggin E, Bertipaglia B, Grego F, Pauletto P. New markers of accelerated atherosclerosis in end-stage renal disease. *J Nephrol.* 2003;16:11-20.
  27. Pecoits-Filho R, Bárány P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1684-8.
  28. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Fermo I, Foca A, et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. CREED Investigators: Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. *J Hypertens.* 2000;18:1207-13.
  29. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2001;103:1813-8.
  30. Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:S83-S88.
  31. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;55:648-58.
  32. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1956-60.
  33. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen



- GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:469-76.
34. Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Qureshi R, Hayashi SY, Manfro RC, Pachaly MA, et al. The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:2803-9.
  35. Yoon J-W, Gollapudi S, Pahl MV, Vaziri ND. Naïve and central memory T cell lymphopenia in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2006;70:371-6.
  36. Wanner C, Metzger T. C-reactive protein a marker for all-cause and cardiovascular disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(Suppl 8):29-32.
  37. Don BR, Kaysen GA. Assessment of inflammation and nutrition in patients with end-stage renal disease. *J Nephrol.* 2000;13(4):249-59.
  38. Memoli B, Minutolo R, Bisesti V, Postiglione L, Conti A, Marzano L, et al. Changes of serum albumin and C-reactive protein are related to changes of interleukin-6 release by peripheral blood mononuclear cells in hemodialysis patients treated with different membranes. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:266-73.
  39. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Metelli MR, Taccola D, Perez R, et al. Plasma C-reactive protein in hemodialysis patients: a cross-sectional, longitudinal clinical survey. *Blood Purif.* 2000;18:30-6.
  40. Lonnemann G. The quality of dialysate: an integrated approach. *Kidney Int.* 2002;58(Suppl. 76):112-9.
  41. Abensur H. Compreendendo a cavidade peritoneal nos pacientes em diálise peritoneal. [Tese de Livre-Docência] Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2002.
  42. Dinits-Pensy M, Forrest GN, Cross AS, Hise MK. The use of vaccines in adult patients with renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:997-1011.
  43. Foley RN, Guo H, Snyder JJ, Gilbertson DT, Collins AJ. Septicemia in the United States dialysis population, 1991 to 1999. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1038-24.
  44. Craig RG, Spittle MA, Levin NW. Importance of periodontal disease in the kidney patient. *Blood Purif.* 2002;20:113-9.
  45. Polkinghorne KR, McDonald SP, Atkins RC, Kerr PG. Vascular access and all-cause mortality: a propensity score analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:477-86.
  46. Spence JD, Barnett PA, Bulman DE, Hegele RA. An approach to ascertain probands with a non-traditional risk factor for carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1999;144:429-34.
  47. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95.
  48. McCullough PA. Evaluation and treatment of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2005;67(Suppl. 95):51-8.
  49. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
  50. Maggi E, Belazzi R, Falaschi F, Frattoni A, Perani G, Finardi G, et al. Enhanced LDL oxidation in uremic patients: an additional mechanism for accelerated atherosclerosis? *Kidney Int.* 1994;45:876-93.
  51. Pauletto P, Puato M, Faggini E, Santipolo N, Pagliara V, Zoleo M, et al. Specific cellular features of atheroma associated with development of neointima after carotid endarterectomy: the carotid atherosclerosis and restenosis study. *Circulation.* 2000;102:771-8.
  52. Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int.* 2001;59:407-14.
  53. Stenvinkel P, Heimbürger O, Jogestrand T. Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:274-82.
  54. Brull DJ, Serrano N, Zito F, Jones L, Montgomery HE, Rumley A, et al. Human CRP gene polymorphism influences CRP levels. Implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 2003;23:2063-9.
  55. Carlson CS, Aldred SF, Lee PK, Tracy RP, Schwartz SM, Rieder M, et al. Polymorphisms within the C-reactive protein (CRP) promoter region are associated with plasma CRP levels. *Am J Hum Genet.* 2005;77:64-77.
  56. Pecoits-Filho R, Nordfors L, Lindholm B, Hoff CM, Schalling M, Stenvinkel P. Genetic approaches in the clinical investigation of complex disorders: malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) as a prototype. *Kidney Int.* 2003;63(Suppl. 84):162-7.
  57. Peters RJG, Boekholdt SM. Gene polymorphisms and the risk of myocardial infarction – an emerging relation. *N Engl J Med.* 2006;347:1963-5.
  58. Iyengar SK, Schelling JR, Sedor J. Approaches to understanding susceptibility to nephropathy: from genetics to genomics. *Kidney Int.* 2002;61(Symposium 1):61-7.
  59. Suk HJ, Ridker PM, Cook NR, Zee RYL. Re-

- 
- lation of polymorphism within the C-reactive protein gene and plasma CRP levels. *Atherosclerosis*. 2005;178:139-45.
60. Kathiresan S, Larson MG, Vasan RS, Guo C, Gona P, Keaney JF, et al. Contribution of clinical correlates and 13 C-reactive protein gene polymorphisms to interindividual variability in serum C-reactive protein level. *Circulation*. 2006;113:1415-23.
61. Szalai AJ, Wu J, Lange EM, McCrory MA, Langefeld CD, Williams A, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the C-reactive protein (CRP) gene promoter that affect transcription factor binding, alter transcriptional activity, and associate with differences in baseline serum CRP level. *J Mol Med*. 2005;83:440-7.
62. Schouten WEM, Grooteman MPC, van Houte A-J, Schoorl M, van Limbeek J, Nubé MJ. Effects of dialyser and dialysate on the acute phase response in clinical bicarbonate dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:379-84.