

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Avaliação da doença coronariana e achados de ultrason intracoronariano em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise

Alexandre Manoel Varela

ORIENTADOR: Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. José Rocha Faria Neto

CURITIBA

2009

ALEXANDRE MANOEL VARELA

Avaliação da doença coronariana e achados de ultrassom intracoronariano em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise

Tese apresentada como requisito para obtenção do grau de Doutorado, ao Curso de Doutorado em Ciências da Saúde, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho
Co-orientador: Prof. Dr. José Rocha Faria Neto

**CURITIBA
2009**

Na verdade não há especialidades na medicina uma vez que, para conhecermos de forma suficiente as doenças mais importantes, devemos estar familiarizados com suas manifestações em vários órgãos.

Tradução livre do autor para:

“There are, in truth, no specialties in medicine, since to know fully many of the most important diseases a man must be familiar with their manifestations in many organs.”

William Osler, The Army Surgeon.
Medical News, Philadelphia, 64:318, 1894.

AGRADECIMENTOS

À minha família que sempre me apoiou e compreendeu trazendo força e perseverança para a realização deste projeto.

Ao Dr. Newton Stadler pelo apoio incondicional à execução deste trabalho.

Ao Prof. Dr. José Rocha Faria Neto pelos incontáveis conselhos e orientações.

A Dra. Elise Taniguchi por todo o esforço e dedicação com a qual abraçou este estudo.

Aos funcionários do Ambulatório do Hospital Nossa Senhora da Luz pela inestimável ajuda na coordenação e agendamento das consultas clínicas.

Ao Dr. Hermínio Haggi Filho e a todos os médicos e funcionários do Departamento de Métodos Gráficos do Hospital de Caridade da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba que tanto contribuíram na realização e análise dos exames cardiológicos não invasivos.

Aos bioquímicos e funcionários do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Caridade da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba pelo trabalho realizado.

Aos enfermeiros e técnicos do Laboratório de Hemodinâmica do Hospital de Caridade da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba pela ajuda na execução dos procedimentos de angiocoronariografia e ultrasonografia intracoronariana.

Aos médicos do Departamento de Nefrologia do Hospital Universitário Cajuru e Clínica de Doenças Renais do Novo Mundo, Drs. Diego Ernesto Valderrama Mantilla, Alexandre Tortoza Bignelli, Luciana Soares Percegon, Paulo Cezar Nunes Fortes e Marcio Misocami, pelo apoio incondicional a esta pesquisa.

À Professora Marcia Orlandoski pela ajuda na árdua tarefa de realizar a análise estatística dos dados obtidos neste trabalho e pela orientação sempre clara e objetiva.

Aos professores e amigos Roberto Pecoits Filho e José Rocha Faria Neto pelos incontáveis aconselhamentos e orientações durante todo o processo de realização desta pesquisa.

RESUMO

Introdução: Pacientes com doença renal crônica [DRC] em diálise apresentam uma maior mortalidade cardiovascular, mas uma descrição comparativa das características das lesões coronarianas ateroscleróticas de pacientes com e sem DRC, utilizando-se do ultra-som intravascular [IVUS], ainda não havia sido relatada. Neste estudo nós objetivamos identificar os pacientes em alto risco de desenvolvimento de doença aterosclerótica coronariana [DAC] entre os indivíduos com DRC tratados em um grande centro universitário para estimar a prevalência de DAC utilizando-se de ferramentas de investigação tradicionais e analisar a morfologia das placas ateroscleróticas através do IVUS em comparação com achados em pacientes coronariopatas com função renal preservada.

Métodos: Cento e trinta e nove pacientes (53 ± 13 anos, 62% masculinos, 27% diabéticos) foram investigados através de entrevista médica criteriosa e análise de prontuários na busca de sintomas e presença de fatores de risco para DAC (Escore de Framingham) e aqueles com risco elevado foram encaminhados para avaliação cardiológica. Após avaliação rotineira para DAC os pacientes que apresentaram indicação foram encaminhados para cineangiocoronariografia e IVUS. As imagens de IVUS foram comparadas as de um grupo de pacientes com DAC, mas com função renal preservada, pareados cuidadosamente para todos os fatores de risco analisados.

Resultados: Praticamente metade dos pacientes entrevistados (52%) não relatou sintomas de dor precordial. Após a exclusão daqueles que não concordaram em participar do estudo, os com idade inferior a 18 anos, os que não puderam ser transferidos para investigação clínica e aqueles que mostraram ausência de sintomas ou de fatores de risco tradicionais para DAC, setenta (50%) pacientes foram avaliados. Destes, 19 receberam indicação para realizar cineangiocoronariografia, que confirmou a presença de DAC em 12 (17%) pacientes. Os pacientes que apresentaram lesão coronariana mostraram também níveis séricos mais baixos de hemoglobina ($10,8\pm 1,5$ vs. $12,0\pm 1,9$; $p<0,046$) e níveis elevados de *low density lipoprotein* ($110,6\pm 25,8$ vs. $75,5\pm 43,1$; $p<0,004$) quando comparados àqueles sem DAC. O IVUS revelou um maior diâmetro de referencia proximal e uma maior área de secção transversal nos pacientes com DRC em comparação ao grupo com função renal normal ($4,1\pm 0,6$ vs. $3,7\pm 0,5$; $p<0,007$ e $4,2\pm 1,6$ vs. $5,2\pm 1,8$; $p<0,02$, respectivamente). Calcificação coronariana foi identificada pelo IVUS em 81% das lesões no grupo com DRC, 31% delas em mais de 180° da circunferência arterial. Os depósitos de cálcio estavam localizados em uma camada mais profunda da parede arterial nos pacientes com DRC (69% vs. 9%; $p<0,004$).

Conclusões: Os métodos atuais para rastreamento de DAC na população geral não identificaram muitos pacientes com DRC com risco de DAC e apenas uma pequena porção apresentou indicação de cineangiocoronariografia. Os pacientes com DAC apresentaram prevalência elevada de dislipidemia e anemia. As lesões coronarianas apresentaram um maior diâmetro proximal e uma calcificação mais intensa em camada profunda da parede arterial sugerindo um efeito de remodelamento positivo exacerbado em resposta a um processo aterosclerótico mais agressivo na porção medial da parede arterial.

ABSTRACT

Introduction: End-stage Renal Disease [ESDR] patients present a very high cardiovascular mortality, but a comparative description of the characteristics of the lesions of dialysis patients, using intravascular ultrasound [IVUS], has not been reported. In this study, we aimed to identify patients at high risk for coronary artery disease [CAD] in hemodialysis patients treated in a large university based clinic, to estimate the prevalence of CAD, using the traditional methods, and evaluate its plaque morphology through IVUS in comparison with their counterparts with normal renal function.

Methods: One hundred and thirty nine patients (53 ± 13 years old, 62% male, 27% diabetics) were investigated through medical interview and chart review for symptoms and the presence of risk factors of CAD (Framingham score) and those at high risk were referred to a cardiology clinic. After routine evaluation for CAD, coronary angiography was performed when indicated. Plaque morphology was evaluated by IVUS, and findings were compared to a group of patients with CAD who presented normal renal function carefully matched for all Framingham risk factors.

Results: Practically half of these patients did not report chest pain (52%). After excluding those who failed in providing adequate informed consent, with age < 18 years, who were not able to be transfer to the cardiology department for further investigation and those who showed absence of cardiovascular symptoms or traditional risk factors for CAD, seventy (50%) patients were evaluated for CAD. From those, 27% presented criteria to be submitted to coronary angiography, which confirmed CAD in 12 (17%) patients. Patients with coronary lesions presented lower hemoglobin (10.8 ± 1.5 vs. 12.0 ± 1.9 ; $p < 0.046$) levels and higher levels of low density lipoprotein (110.6 ± 25.8 vs. 75.5 ± 43.1 ; $p < 0.004$), when compared to those without CAD. The IVUS revealed a greater proximal reference diameter in ESRD patients when compared to the control group (4.1 ± 0.6 vs. 3.7 ± 0.5 ; $p < 0.007$) and a smaller cross sectional area (4.2 ± 1.6 vs. 5.2 ± 1.8 ; $p < 0.02$). Extensive coronary calcification by IVUS was identified in 81% of the lesions in the study group, 31% of those with more than 180° of coronary arch and the calcification was located in a deeper arterial layer in 69% vs. 9% in the control group ($p < 0.004$).

Conclusion: The current methods of screening CAD in the general population did not identify many ESRD patients at high risk for CAD, and only a small proportion was referred to an angiographic evaluation, what was not expected in a high cardiovascular mortality population. Patients with confirmed CAD presented a higher prevalence of one traditional (dyslipidemia) and one non-traditional (anemia) risk factor for CAD. The lesions of ESRD patients differ from the controls since they presented a larger proximal diameter and intense calcification in the deeper layer of the vessel suggesting a greater positive remodeling effect in response to a more aggressive atherosclerotic process in the medial part of the artery. These data show that evaluation; diagnosis and therapeutic approaches for CAD should be reevaluated in ESRD patients, who present clinical and structural peculiarities.

LISTA DE ABREVIATURAS

APO-E	Apolipoproteína E
AVC	Acidente Vascular Cerebral
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
DRC	Doença Renal Crônica
ECG	Eletrocardiograma
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HD	Hemodiálise
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
Hgb	Hemoglobina
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
IECA	Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina
IL	Interleucina
ISCM	Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LPL	<i>Lipoprotein Lipase</i>
MIA	<i>Malnutrition Inflammation and Atherosclerosis Syndrome</i>
NADPH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NO	<i>Nitric Oxide</i>
PCR	Proteína C Reativa
PTH	Parato-hormônio
PUCPR	Pontifícia Universidade Católica do Paraná
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SIH/SUS	Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil
TGF	Taxa de Filtração Glomerular
tHcy	<i>Total Homocysteine</i>
TNF - α	<i>Tumor Necrosis Factor – α</i>
UIC	Ultra-som Intracoronariano

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	MECANISMOS DA DOENÇA ARTERIAL NA DRC	12
2.1	FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR TRADICIONAIS	15
	Tabela 1: Mecanismos de alterações de lipídeos na presença de DRC	17
2.2	FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NÃO TRADICIONAIS	18
2.3	FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR PECULIARES DA DRC	20
	Figura 1 – Relação entre a doença renal crônica e a doença cardiovascular.	21
3	RASTREAMENTO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA	25
4	ULTRA-SOM INTRAVASCULAR E SUA APLICAÇÃO NA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA	26
5	HIPÓTESE E OBJETIVOS	29
4.1	HIPÓTESE:	29
4.2	OBJETIVOS:	29
4.2.1	Gerais:	29
4.2.2	Específicos:	29
6	DESENVOLVIMENTO	30
5.1	ESTUDO 1: RASTREAMENTO DE PACIENTES COM SINAIS CLÍNICOS DE CORONARIOPATIA	30
5.2	ESTUDO 2: AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA DOS PACIENTES	30
5.3	ESTUDO 3: AVALIAÇÃO INVASIVA DE CORONARIOPATIA, INCLUINDO REALIZAÇÃO DE ULTRA-SOM INTRAVASCULAR	31
7	ARTIGO	34
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
9	CONCLUSÃO	56
10	ANEXOS	57
	Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR	57

Ficha De Avaliação Inicial	58
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	60
Trabalhos oriundos do material da pesquisa	64
Artigo de revisão publicado	69
11 REFERÊNCIAS.....	70

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, as principais causas de doença renal crônica [DRC] são a nefrosclerose hipertensiva e a nefropatia diabética, ambas caracterizadas por distúrbios importantes associados a um risco de doença cardiovascular [DCV] elevado (1). A prevalência de níveis elevados de creatinina sérica entre adultos com mais de 60 anos foi de 5% em um estudo realizado pelo Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais (2). Dados do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil [SIH/SUS] revelam que no ano de 2005 foram realizadas 64.168 internações hospitalares em consequência de insuficiência renal, com 9971 óbitos. Para o ano de 2007 foram computadas 71758 internações e embora os dados sobre mortalidade ainda não estejam disponíveis pode se esperar também um aumento (3). A Sociedade Brasileira de Nefrologia, em seu censo de 2007, revelou que 73.605 pacientes encontravam-se mantidos em algum tipo de terapia de substituição renal (4). A prevalência da DRC em seu estágio final na América Latina apresentou um crescimento de aproximadamente 6% ao ano nos últimos cinco anos. Isto determinou que a incidência aumentasse de 33 pacientes por milhão de habitantes para 167 pacientes por milhão de habitantes no período compreendido entre os anos de 1993 e 2005. O aumento da expectativa de vida, o aumento na incidência de diabetes mellitus tipo II e outras mudanças comportamentais são algumas das causas deste aumento (5).

A DCV permanece sendo a principal causa de morte entre os portadores de DRC e o seu aparecimento está relacionado ao aumento da prevalência dos fatores de risco tradicionais associado à contribuição dada pelo aparecimento de fatores de risco peculiares da DRC e decorrentes da queda na função renal (6, 7). Pacientes com DRC possuem uma maior prevalência de isquemia miocárdica silenciosa, arritmias ventriculares complexas, fibrilação atrial, hipertrofia ventricular esquerda [HVE], calcificação do anel mitral e da valva aórtica (8). Outro ponto que parece estar diretamente relacionado ao prognóstico devastador

da DCV em pacientes urêmicos é o desenvolvimento de pequena quantidade de circulação colateral coronária (9). A idéia de que as complicações ateroscleróticas cardiovasculares se manifestam de uma forma mais acentuada nos pacientes em tratamento de reposição renal não é nova (10), mas foi apenas em 2004 que este conceito foi expandido para aqueles pacientes com disfunção renal de menor gravidade (11) o que foi posteriormente confirmado (12). Uma análise, realizada no mesmo ano, demonstrou com grande clareza que a cada decréscimo de 10 unidades na taxa de filtração glomerular [TGF] ocorre um acréscimo de 10% no risco relativo de morte ou complicação cardiovascular não fatal (13).

A expectativa de vida de indivíduos em DRC é bastante reduzida e a DCV é responsável por cerca de 50% das mortes em pacientes que se submetem à diálise. Pode-se considerar que o risco de DCV em um paciente em DRC com 30 anos de idade é similar ao de um paciente com 80 anos sem doença renal estabelecida (14). Em 2003 a *American Heart Association*, recomendou que os pacientes com DRC devem ser incluídos no mais alto grupo de risco para DCV e, portanto devem receber medidas preventivas agressivas na tentativa de reduzir a prevalência e a severidade das manifestações desta doença, (15).

Os pacientes com DRC desenvolvem aterosclerose de forma mais rápida e mais precoce do que a população em geral (16) e o aparecimento deste fenômeno deve-se a presença de múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento de doença arterial em suas mais variadas formas e apresentações. De uma forma generalista estas complicações vasculares estão relacionadas a dois mecanismos que, apesar de serem diferentes, estão inter-relacionados. São eles: a aterosclerose e a arteriosclerose. Enquanto a última reflete um endurecimento, dilatação e hipertrofia das paredes arteriais, tal como no processo natural de envelhecimento, a aterosclerose caracteriza-se pela presença de placas de ateroma (17). Ambos os processos patológicos parecem ser acelerados na população de DRC.

2 MECANISMOS DA DOENÇA ARTERIAL NA DRC

Estudos clínicos têm demonstrado que o dano aos condutos arteriais é o fator que mais contribui para a alta incidência de complicações cardiovasculares em pacientes em DRC. Estes danos arteriais são relacionados principalmente às oclusões ateroscleróticas bastante calcificadas e ou ao endurecimento das artérias (18). Olhando por este aspecto percebemos que, além das alterações ateroscleróticas clássicas, ocorrem alterações estruturais na parede arterial que acabam por comprometer as suas propriedades relacionadas à viscosidade e elasticidade dos tecidos que a compõem. O espessamento arterial ocorre, além de no processo natural de envelhecimento, em condições associadas ao aumento do conteúdo de colágeno, onde ocorre espessamento fibroelástico difuso da camada íntima, e aparece geralmente no segmento torácico da Aorta e em artérias centrais. Este espessamento leva, em pacientes DRC, primeiramente ao desenvolvimento de HVE, mas determina também um comprometimento da perfusão coronariana apesar da patência das artérias coronárias (19).

A introdução de modelos experimentais adequados foi um grande avanço no estudo da aterosclerose e entre eles se destaca o desenvolvimento de ratos geneticamente modificados deficientes em apolipoproteína E [APO-E]. A APO-E, uma glicoproteína sintetizada principalmente no cérebro e fígado, constitui parte de todas as lipoproteínas exceto as de baixa densidade, como a *low density lipoprotein* [LDL] e por ser sintetizada também por monócitos e macrófagos na parede de vasos sanguíneos parece estar relacionada com reações inflamatórias em vasos com aterosclerose. Os animais com esta característica genética desenvolvem lesões com células esponjosas após cerca de 10 semanas de vida e com o dobro do tempo já desenvolvem placas fibrosas. Amostras histológicas mostram que ocorre um aumento da complexidade e do tamanho destas placas de forma diretamente proporcional ao aumento da idade. Apesar da transferência das conclusões obtidas com estes modelos para a raça humana ser problemática podemos observar neles características de placa muito similares àquelas encontradas em placas vulneráveis humanas incluindo a formação de núcleos necróticos acelulares, erosões de placas com exposição de seu

conteúdo na luz arterial e até a presença de hemorragia intra-placa (20). Moriz Buzello *et al* (21) concluíram, utilizando este modelo animal, que mesmo moderadas disfunções renais, como as causadas após nefrectomia unilateral, causam um aumento no tamanho da placa e na agressividade de sua morfologia. Em outro estudo, publicado em 2003, foram utilizados animais com sete semanas de idade que, após serem submetidos à nefrectomia parcial 5/6 e nefrectomia unilateral, foram comparados a um grupo controle. Nesta comparação o único preditor de área de placa com significância estatística encontrado foi o valor de uréia plasmática (22).

A presença de calcificação intensa da camada média arterial tem sido relatada como sendo um dos fatores associados a uma maior taxa de mortalidade por DCV em pacientes com DRC, (23-26). Análises histopatológicas, em um estudo comparativo entre exemplares de necropsia oriundos de 27 pacientes em estágio final da DRC e 27 controles, revelaram que a área da placa e o seu volume não eram diferentes entre os grupos, entretanto havia muito mais calcificação nas artérias dos pacientes com DRC (16). Da mesma forma a espessura da íntima arterial não foi diferente entre os dois grupos, mas a espessura da camada média mostrou-se aumentada nos pacientes com DRC. Braun J *et al* (27), utilizando o método de *electron beam computer tomography scan*, documentou um aumento de até 5 vezes na calcificação de artérias coronárias em pacientes em programa de diálise quando comparados com pacientes sem DRC pareados pela idade e com doença arterial coronariana [DAC] comprovada angiograficamente. Faltou, entretanto, ser determinado se parte dessa calcificação excessiva, observada pelo método, estava localizada na camada média da artéria coronariana ou nas regiões mais superficiais da parede arterial.

A fisiopatologia da calcificação vascular nos pacientes com DRC ainda não é totalmente compreendida, mas deve ser atribuída a múltiplos fatores. Entre eles destacam-se a hiperfosfatemia, a hipercalcemia, o aumento da duração dos períodos de uremia e de diálise, dislipidemia e aumento da fração LDL do colesterol, aumento da proteína C reativa [PCR] e a presença de outros marcadores inflamatórios (28). A princípio os pacientes são normalmente

hipocalcêmicos, mas podem tornar-se hipercalcêmicos com a administração de cálcio ou vitamina D (29), opção terapêutica rotineiramente utilizada nesta situação clínica. Ratos com DRC induzida, ou de ocorrência natural, desenvolvem calcificação da camada média sem o aparecimento de calcificação intimal aterogênica (30). Este mesmo experimento também corrobora a idéia de que existe um importante papel da ingestão excessiva de cálcio na patogênese da calcificação vascular nos pacientes com DRC. Outro fator fortemente ligado ao aparecimento das calcificações arteriais é a modificação de mecanismos responsáveis pela síntese e ou absorção de tecido ósseo. Em 1990 trabalhos revelaram a presença de proteínas ósseas em áreas de calcificação, tanto em artérias periféricas como em artérias coronarianas (31-33). As células musculares lisas da parede vascular e os osteoblastos possuem suas origens em uma célula mesênquimal precursora muito similar (34) e alguns autores (35) sugerem que talvez ocorra uma diferenciação de células musculares lisas da parede arterial em células semelhantes a osteoblastos.

A relação entre a calcificação vascular no paciente com DRC e o processo inflamatório estabelecido neste grupo de pacientes foi claramente elucidada por Peter Stenvinkel e Roberto Pecoits Filho (14). Conforme observado pelos autores a ligação entre estes dois processos ocorre em virtude de:

1. Hiporegulação de um inibidor de calcificação denominado de glicoproteína $\alpha 2$ – Heremans Schmid, também conhecida por fetuína A, durante o processo inflamatório (36). Trata-se de uma glicoproteína reguladora do cálcio circulante que se mostrou significativamente associada com a presença de placas em carótida de forma independentemente da idade, presença de doença cardiovascular, diabetes ou presença de marcadores de inflamação no grupo estudado (37).

2. Infiltração de monócitos e acúmulo de macrófagos ativados por interação celular ou pela produção de fatores solúveis como o fator tumoral alfa [TNF-alfa], por exemplo.

3. A leptina, que pode estar relacionada à presença de inflamação em pacientes com DRC, tem sido mostrada como reguladora da diferenciação em osteoblastos e pelo aumento de células vasculares calcificadas.

4. Macrófagos secretam osteopontina que é um importante regulador inflamatório e de biomineralização e que está fortemente correlacionado com a presença de DCV em pacientes submetidos a transplante renal.

Especificamente em DRC, sinais de ativação sustentada do sistema imune podem ser observados já em estágios precoces, e níveis elevados de mediadores inflamatórios têm sido intimamente associados a um mau prognóstico clínico neste grupo de pacientes (14).

Estudos experimentais em camundongos submetidos à nefrectomia subtotal demonstraram uma redução na densidade de capilares no músculo cardíaco ocasionando uma menor oferta de oxigênio ao tecido miocárdico; talvez este seja outro fator que possa estar envolvido no desenvolvimento de injúria muscular e mais especificamente na isquemia miocárdica (38, 39).

2.1 FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR TRADICIONAIS

O mecanismo preciso da aterosclerose em pacientes com DRC não é ainda totalmente conhecido. Alguns autores chegam a sugerir que a DRC possa representar um modelo clínico de aterogênese (40). O reconhecimento de fatores de risco cardiovascular em pacientes com DRC é, no mínimo, desafiador.

Os pacientes com DRC normalmente apresentam hipertensão arterial (41). Há evidências suficientes para sustentar a noção de que a hipertensão arterial é o mais significativo fator de risco para o desenvolvimento da DRC e que a microalbuminúria é um marcador precoce da doença renal hipertensiva (42). A oxigenação inadequada do parênquima renal determinando hipóxia ocorre em uma variedade de situações clínicas, dentre elas a hipertensão arterial, contribuindo para o desenvolvimento da DRC (43). A ativação do sistema renina-

angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático participam de forma importante na iniciação e na progressão tanto da DRC como da insuficiência cardíaca. Desta forma a insuficiência renal e a microalbuminúria passaram a ser reconhecidas com um fator de risco independente para a insuficiência cardíaca (44).

O diabetes mellitus, outro fator etiológico para o desenvolvimento da DRC (45), também é um forte fator de risco de DCV. As enzimas envolvidas no metabolismo da matriz extracelular e que são vulneráveis ao estado hiperglicêmico parecem constituir a causa primária da albuminúria e das complicações associadas (46). Avanços recentes na biologia celular de podócitos e de células endoteliais glomerulares passaram a incluir estes componentes da barreira de filtração glomerular no desenvolvimento de proteinúria em pacientes com nefropatia diabética (47). Evidências sugerem que no diabetes ocorre um processo ativo de calcificação da camada média dos vasos similar ao encontrado na DRC. Células musculares lisas vasculares expressam proteínas de matriz óssea que atuam tanto para regular como para facilitar o processo de calcificação. Proteínas como a osteopontina, sialoproteína óssea, fosfatase alcalina, colágeno tipo 1 e osteocalcina tem sido demonstradas em secções histológicas de vasos obtidos de pacientes diabéticos ou com DRC (48). A epidemiologia da microalbuminúria revela uma associação muito próxima com a disfunção endotelial sistêmica e com a doença vascular (49).

Alterações no metabolismo dos lipídeos são mais comuns em pacientes com DRC que na população em geral (50). Estudos realizados em indivíduos com DRC mostram resultados antagônicos; alguns revelam uma relação clara entre níveis plasmáticos de LDL e eventos cardiovasculares enquanto outros não confirmam esta hipótese (51, 52). Isto leva a questionamentos até por parte de entidades internacionais que, através de seus consensos, recomendam ou não taxas reduzidas de LDL em pacientes com DRC (53, 54). A DRC apresenta características próprias na forma de apresentação dos distúrbios no metabolismo de lipídeos o que resulta em múltiplas anormalidades lipoprotéicas (55), Tabela 1. Segundo Attman, P.O. (56) e Quaschnig, T. (57) as alterações lipídicas ocorrem já nas fases iniciais da DRC e mudanças significativas em

apolipoproteínas costumam ocorrer previamente às mudanças nas taxas séricas de lipídeos.

Tabela 1: Mecanismos de alterações de lipídeos na presença de DRC

Tipo de Proteína	Alteração presente	Efeitos
Apo A-1	Decréscimo	Diminui HDL
LCAT	Decréscimo	Diminui HDL-C, HDL-2 / HDL-3
CETP	Acréscimo	Diminui HDL-C
ACAT	Acréscimo	Aumenta VLDL-C e Diminui HDL-C
LPL	Decréscimo	Aumenta Triglicéride
Receptor VLDL	Decréscimo	Aumenta VLDL e Triglicéride
Lipase Hepática	Decréscimo	Aumenta IDL, CM remanescentes, HDL-TG, LDL-TG e Triglicéride
Relação Apo C2/C3	Decréscimo	Aumenta Triglicéride e atividade LPL
LRP	Decréscimo	Aumenta IDL, CM remanescentes

Adaptado de Harper, C.R.(58). Onde ACAT = acyl-CoA (acyl colesterol) transferase; Apo = apoproteína; CETP = *cholesterol ester transferase protein*; CM = quilomicron (*chilomicron*); DGAT = *acyl-CoA diglycerol acyl transferase*; HDL = *high-density lipoprotein*; HDL-C = *high-density lipoprotein cholesterol*; HDL-TG = *high-density lipoprotein triglyceride*; IDL = *intermediate-density lipoprotein*; LCAT = *lecithin cholesterol acyl transferase*; LDL-TG = *low-density lipoprotein triglyceride*; LP = lipoproteínas; LPL = lipoproteína lipase; LRP = *low-density lipoprotein receptor-related protein*; VLDL = *very-low-density lipoprotein*; VLDL-C = *very-low-density lipoprotein cholesterol*; VLDL-TG = *very-low-density lipoprotein triglyceride*.

High-density lipoprotein [HDL] diminuído e triglicérides aumentados são as principais alterações encontradas nos pacientes com DRC (58). Isto pode ser explicado, em parte, pela redução das taxas de concentração plasmática de apoproteínas A-I e A-II que são componentes mandatórios da partícula de HDL. Vaziri, N.D. *et al* (59) descreveram, em 1999, que pacientes com DRC apresentavam expressão genética reduzida destas apoproteínas nos locais de produção de HDL no fígado. Outro fator corroborador para níveis plasmáticos reduzidos de HDL é o estado inflamatório profundo que estes indivíduos apresentam. A inflamação crônica acaba por acarretar um decréscimo nos níveis de albumina que por sua vez são responsáveis pelo carreamento do colesterol livre dos tecidos periféricos até o HDL. Portanto, níveis reduzidos de albumina podem contribuir para a redução dos níveis de HDL (55). Já os níveis plasmáticos elevados de triglicérides podem ser explicados em parte devido ao

significativo aumento da apoproteína C-III que é um potente inibidor da enzima *lipoprotein lipase* [LPL] que, por sua vez, é a responsável pela hidrólise das partículas ricas em triglicérides (60).

Analisando estas evidências, uma das explicações para o aparecimento de complicações cardiovasculares nos pacientes com DRC é uma maior prevalência dos fatores de risco tradicionais nesta população (61, 62).

2.2 FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NÃO TRADICIONAIS

Neste grupo destacam-se aqueles fatores que de alguma forma acabam por interagir e ou provocar uma aceleração ou modificação em mecanismos de desenvolvimento da DCV. Podemos citar a presença de inflamação crônica, o estresse oxidativo, os níveis elevados de homocisteína, a anemia e as alterações do sistema trombótico.

O estado de inflamação crônica pode ser detectado em várias situações clínicas. Várias desordens inflamatórias crônicas como o lúpus eritematoso, a artrite reumatóide e a síndrome de imunodeficiência humana estão associadas a uma maior incidência de DCV e a mortalidade cardiovascular é a maior causa de óbitos entre os pacientes com estas afecções (63).

Em pacientes diabéticos níveis elevados de marcadores inflamatórios como o TNF - α e a interleucina 6 [IL-6], são demonstrados em episódios de hiperglicemia aguda (64). Níveis elevados de marcadores inflamatórios como a IL-6, IL-18, leucócitos, fibrinogênio, mieloperoxidase e PCR são rotineiramente associados com morbidade e mortalidade por DCV em pacientes com DRC (65). A maioria dos pacientes com DRC apresentam um estado de micro-inflamação com aumento da percentagem de monócitos CD 14⁺ e CD 16⁺ no sangue periférico, mesmo aqueles sem evidência clínica de doença inflamatória. Utilizando células provenientes de veia umbilical, em estudo experimental, ficou demonstrado que apenas os monócitos CD 14⁺ e CD 16⁺ promovem a liberação de citocinas pró-inflamatórias quando estimuladas por DNA bacteriano e que na

presença destas citocinas as células endoteliais mostram um aumento na atividade de espécies reativas de oxigênio e surgem características celulares compatíveis com apoptose confirmando a ocorrência de dano endotelial (66). Este dano mediado por fatores inflamatórios pode contribuir para o aumento do risco de DCV no grupo de pacientes com DRC.

As células endoteliais são responsáveis pelo controle da homeostase vascular. São elas que regulam o tônus vascular, inibem a função plaquetária, previnem a adesão de leucócitos e limitam a proliferação das células musculares lisas. O fator responsável e dominante por estes efeitos é o óxido nítrico derivado do endotélio [NO], da sigla em inglês – *nitric oxide*. A disfunção endotelial caracterizada pela inativação exacerbada ou redução da síntese do NO pode desencadear vasoespasmo, trombose, inflamação vascular e proliferação intimal. O estresse oxidativo e o aumento na produção de espécies reativas de oxigênio contribuem para o mecanismo de disfunção endotelial (67).

A homocisteína, segundo uma série de artigos (61, 68-71), quando em níveis plasmáticos elevados é um fator de risco para doença vascular oclusiva. Nos estudos de Framingham ficou demonstrado que as concentrações plasmáticas de homocisteína [tHcy], da sigla em inglês - *total homocysteine*, apresentavam uma correlação inversa com a ingestão e níveis séricos de vitamina B6 e B12. Os níveis séricos elevados de tHcy estão correlacionados não só a um aumento da mortalidade cardiovascular mas também a uma maior incidência de acidente vascular cerebral, de demência, de Doença de Alzheimer, de fraturas ósseas além de insuficiência cardíaca crônica. Entretanto, se a homocisteína é o deflagrador destes eventos por si só ou apenas um mero marcador bioquímico ainda está por ser determinado (72). Para tentar esclarecer esta questão Moat, S.J. observou que sendo o tHcy um fator de risco para DCV modificável pelo uso de ácido fólico e vitaminas do grupo B ele deveria, quando devidamente suprimido mostrar um benefício clínico. Entretanto a análise de estudos clínicos randomizados não deu suporte a esta idéia o que faz pensar que a homocisteína talvez não seja a responsável por estas alterações, mas apenas um indicador bioquímico da DCV (73). A fisiopatologia da implicação da hiperhomocisteinemia é um processo complexo e, mais uma vez, não totalmente

conhecido. Existe a possibilidade de uma toxicidade direta da tHcy nos tecidos ou devido a eventos trombóticos desencadeados pelo estímulo de fatores pró-coagulantes e a supressão de fatores anticoagulantes além da ativação plaquetária. Além disso, estes níveis plasmáticos elevados de tHcy também podem estar relacionados a um aumento do estresse oxidativo e de suas conseqüências já descritas (74).

A organização Mundial da Saúde define anemia como sendo a situação em que os níveis plasmáticos de hemoglobina [Hgb] estão em níveis inferiores a 13.0 g/dl em homens e inferiores a 12.0 g/dl em mulheres (75). A manutenção do fornecimento adequado de oxigênio aos tecidos durante os episódios de anemia ou estados anêmicos em forma crônica determinam adaptações complexas do sistema cardiovascular que incluem um aumento do débito cardíaco, redução da resistência periférica e aumento da extração de oxigênio da Hgb. O aumento do débito cardíaco determina hipertrofia ventricular esquerda e doença cardiovascular em pacientes com DRC (76). Outra associação importante é a da anemia com o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. A prevalência da anemia durante a insuficiência cardíaca varia de 15% a 61% chegando a 70% naqueles pacientes que necessitam de internação hospitalar para compensação clínica (77). Apesar da relação entre estas entidades permanecer pouco conhecida alguns mecanismos potenciais parecem estar estabelecidos. São eles: a hemodiluição, disfunção renal, presença de citocinas pró-inflamatórias, desnutrição devido à insuficiência cardíaca direita, diminuição da perfusão da medula óssea e uso de drogas no tratamento clínico, como por exemplo, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina [IECA] (78). Estes mecanismos podem atuar de forma simultânea resultando numa interação complexa entre a atuação do sistema cardiovascular, ativação neuro-hormonal e inflamatória, função renal e responsividade da medula óssea. Esta interação foi denominada de “Síndrome de Anemia Cardio-Renal” por Silverber,D.S. (79).

2.3 FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR PECULIARES DA DRC

No grupo de pacientes que necessitam de alguma forma de reposição renal surgem outros e novos fatores de riscos, agora associados diretamente à queda da filtração glomerular, como a ativação do sistema renina-angiotensina, o aumento de fluido extracelular, o aumento do estresse oxidativo, metabolismo anormal de cálcio e fósforo, a má nutrição e as alterações diretas causadas pelas toxinas urêmicas (80-82). Schrier, R.W. formulou o conceito de uma “Síndrome Cardio-Renal” baseado em dados que sugerem uma via de sinalização neuro-humoral entre os dois órgãos refletindo uma via de duplo sentido entre a disfunção renal e cardíaca (83), Figura 1(84).

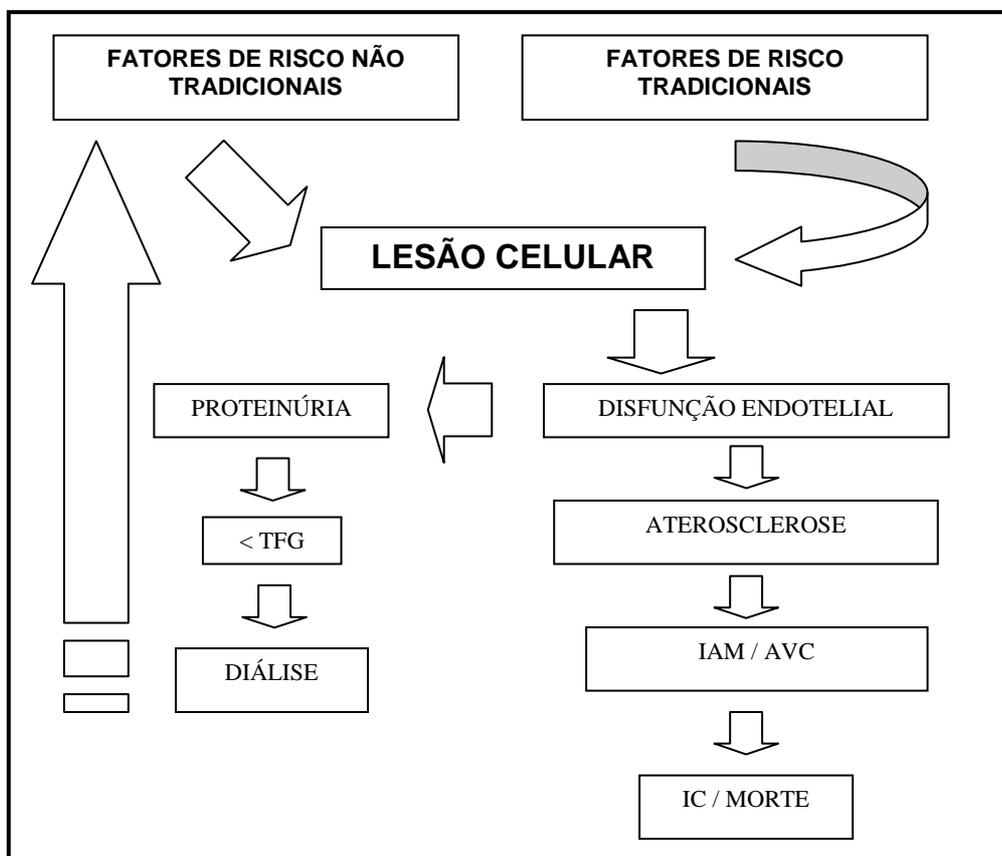


Figura 1 – Relação entre a doença renal crônica e a doença cardiovascular.

TFG = Taxa de Filtração Glomerular; IAM = Infarto Agudo do Miocárdio; AVC = Acidente Vascular Cerebral; ICC = Insuficiência Cardíaca.

A ativação do sistema renina-angiotensina, que determina um aumento na síntese de angiotensina II, é um achado freqüente em pacientes com DRC. A angiotensina II causa a constrição das arteríolas pré-capilares o que leva a hipertensão arterial e, além disso, estimula a liberação de aldosterona a partir do

córtex adrenal determinando retenção de sódio e conseqüente aumento no volume circulante. Além de provocar um aumento da pressão arterial a angiotensina também é responsável pelo aparecimento de hipóxia renal pela indução à fibrose através de danos a vasculatura renal. Uma quantidade excessiva de angiotensina II leva a obliteração dos capilares peritubulares e a um decréscimo no fornecimento sanguíneo. Posteriormente, a hipóxia induz a transdiferenciação das células tubulares em miofibroblastos predispondo à fibrose renal (85). Evidências recentes criam um elo entre a ativação anormal do sistema renina-angiotensina e a produção de espécies reativas de oxigênio, *reactive oxygen species* [ROS] e ao estresse oxidativo. Esta associação se daria através da interação da angiotensina II com seu receptor 1 no tecido cardiovascular com ativação subsequente do complexo enzimático *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* [NADPH] que levaria ao aumento da produção de ROS (86). Este estado resultante de estresse oxidativo exacerbado contribuiria sobremaneira para o aparecimento de aterosclerose e DCV. Alguns estudos indicam que o estresse oxidativo e a inflamação podem mediar a maioria dos efeitos dos fatores de risco sobre os rins. Relação entre estresse oxidativo e marcadores biológicos de inflamação tem sido demonstrados e alguns trabalhos mostram uma correlação inversa de marcadores de estresse oxidativo com a TFG (87). Segundo Himmelfarb, J. já ocorreu uma demonstração inequívoca de que a uremia é um estado de estresse oxidativo (88). O estado urêmico não só causa uma diminuição na densidade capilar como acarreta uma maior distância entre os capilares remanescentes comprometendo o suprimento de oxigênio a uma população de cardiomiócitos já sobrecarregados levando a uma maior suscetibilidade à isquemia (89).

Os pacientes com DRC apresentam, em sua grande maioria, problemas associados à má nutrição. Diminuição do peso corporal, diminuição de tecido adiposo, baixos índices de massa muscular, níveis baixos de albumina sérica e de outras proteínas viscerais são freqüentes neste grupo de indivíduos. A etiologia é complexa e pode incluir vários fatores que vão desde uma dieta pobre devido à anorexia, náuseas e vômitos em conseqüência da toxicidade urêmica até alterações hormonais e acidose (90). A albumina, em baixas taxas no

plasma, tem sido usada como marcador de má-nutrição há muitos anos e é considerada como um importante fator de risco para mortalidade entre os pacientes com DRC. Entretanto, a albumina sérica pode não ser um marcador tão adequado assim. Uma vez que os níveis séricos de albumina podem ser afetados por situações como perda externa e inflamação a relação com mortalidade em pacientes submetidos à terapia de reposição renal pode, também, ser devida ao processo inflamatório (91).

A inflamação crônica é uma característica comum em pacientes com DRC em regime de reposição renal e é associada a um aumento da mortalidade e morbidade cardiovascular. Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias como a TNF-alfa, IL-1 e IL-6 podem causar má nutrição e doença cardiovascular aterosclerótica através de vários mecanismos patogênicos. Após observar a associação entre má nutrição, inflamação e aterosclerose em pacientes com DRC Stenvinkel, P. em 2001 propôs a constituição de uma nova síndrome: a *Malnutrition, Inflammation and Atherosclerosis Syndrome* [MIA] (90, 92). A ativação sustentada de processo inflamatório nestes pacientes desencadeia processos ateroscleróticos como as alterações lipídicas, disfunção endotelial, estresse oxidativo, ativação do complemento entre outras além de determinar também processos não ateroscleróticos: hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica, arritmias cardíacas, valvopatias, etc que são diretamente ligados ao aumento da mortalidade cardiovascular (91).

O controle adequado das taxas de fósforo sérico é um dos principais objetivos no manejo de pacientes com DRC. Apesar de a hiperfosfatemia desenvolver-se de forma invariável com a falência renal um controle inadequado pode levar à níveis elevados do produto cálcio X fósforo. Outros fatores contribuem para um valor elevado deste produto, como a complementação alimentar, o uso de medicamentos a base de cálcio além de anormalidades no metabolismo ósseo. Os níveis quando alterados podem resultar em calcificação vascular, calcifilaxia, doença cardiovascular e morte (93, 94).

A calcificação ocorre tanto na camada íntima vascular como em sua túnica média. A calcificação intimal é disseminada e está associada com dano e

disfunção endotelial e com infiltração de macrófagos e células musculares lisas típicas de processo aterosclerótico. Já a calcificação da camada média ocorre em segmentos isolados. Por muito tempo a calcificação vascular foi considerada como um processo de deposição passiva de cristais de hidroxapatita na parede arterial devido a níveis elevados do produto cálcio X fósforo. Estudos mais recentes têm mostrado que se trata de um processo altamente regulado e governado por fatores que muito se aproximam daqueles que regulam a deposição de cálcio no tecido ósseo pois são requeridas mudanças no fenótipo das células musculares lisas e a expressão de várias proteínas que estão normalmente envolvidas no metabolismo ósseo (95). Em estudo que incluiu mais de 25.000 pacientes com DRC em terapia de reposição renal em 12 diferentes países o maior risco de mortalidade foi encontrado para níveis de cálcio sérico maiores que 10.0 mg/dl, fósforo maiores que 7.0 mg/dl e para níveis de paratormônio maiores que 600 pg/ml (96).

As necessidades de cálcio são interpretadas pela glândula paratireóide que secreta o paratormônio [PTH] e este irá estimular a produção de vitamina D que participará de forma importante no metabolismo do cálcio e fósforo (97). O hipoparatiroidismo pode resultar de uma deficiência, ineficiência ou resistência ao PTH o que resulta em uma incapacidade de estimular a adenilato ciclase nos tecidos alvo levando a algumas respostas fisiológicas como a excreção renal de fósforo e a reabsorção renal do cálcio (98). A alteração metabólica óssea associada à DRC é descrita como “osteodistrofia renal” ou “osteodistrofia renoglomerular” e consiste em osteomalacia, osteíte fibrosa e osteoesclerose. Distúrbios no mecanismo de controle que rege o PTH, sua taxa de secreção e a resistência dos órgãos alvos à sua ação são de grande importância na patogênese de alguns aspectos desta doença metabólica nos pacientes com DRC (99). Em artigo publicado em 1998 Geoffrey A. Block já observou uma maior taxa de mortalidade ligada ao distúrbio do metabolismo do cálcio e fósforo (100) e postulou, dois anos após, que a prevenção das calcificações observadas em pacientes urêmicos assim como a doença vascular e a morte de origem cardíaca deveriam assumir uma posição de destaque quando da avaliação dos riscos associados a níveis séricos elevados de fósforo, do produto Cálcio X

Fósforo e de PTH; recomendando níveis de 9.2 a 9.6 mg/dL para cálcio, 2.5 a 5.5 mg/dL para o fósforo e 100 a 200 pg/mL para PTH (94). O efeito patogênico do PTH elevado em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda determinando fibrose intersticial e espessamento das arteríolas intramiocárdicas já foi descrito há mais de uma década por Amann, K. (101) que também relaciona os níveis elevados de PTH e endotelina – 1 [ET-1] com o espessamento da parede vascular observado nos pacientes com DRC (102).

Observa-se, através dos argumentos acima expostos, a enorme complexidade e a grande relação entre os fatores de risco para o desenvolvimento da DCV em pacientes com DRC. É exatamente aí que reside a maior dificuldade no entendimento e manejo destas alterações. Fatores de confusão em estudos tentando elucidar mecanismos fisiopatológicos tornam-se comuns e de difícil resolução.

3 RASTREAMENTO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

Tal qual a completa compreensão dos diversos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da DAC em pacientes com DRC a determinação da presença desta enfermidade também é complexa. Exames rotineiros empregados no diagnóstico clínico da doença obstrutiva coronariana podem ter resultados alterados ou até inviabilizados em decorrência da presença de fatores inerentes a disfunção renal.

Em 1997, Koch, M. *et al* estudando pacientes diabéticos em hemodiálise foram capazes de determinar que os sintomas clínicos assim como o padrão de fatores de risco para doença cardiovascular não eram preditores válidos para a presença de DAC (103). No mesmo ano Joki, N. *et al* confirmaram a grande dificuldade em se realizar o diagnóstico de DAC baseado apenas nos sintomas e fatores clínicos (104).

A análise isolada do eletrocardiograma [ECG] em pacientes submetidos à hemodiálise mostrou que a presença de depressão do segmento ST durante as sessões foi eficiente no diagnóstico de DAC em pacientes sintomáticos (105).

Schmidt, A. *et al* determinaram que este exame apresentou uma sensibilidade de 67% e uma especificidade de 52% em pacientes submetidos a terapia de reposição renal (106). Neste mesmo estudo o autor afirma que ECG de esforço não pode ser realizada na grande maioria dos pacientes. O mesmo já havia sido descrito por Langford, E.J. *et al* anteriormente sendo que dentre aqueles que realizaram o teste 44% não atingiram 85% da frequência cardíaca prevista (107).

A utilização de exames de estresse farmacológico associado à imagens de ecocardiograma (Ecocardiograma de Estresse) aparentam ser uma alternativa válida para a avaliação da presença de doença obstrutiva coronariana em pacientes com disfunção renal (108), entretanto este método traz a desvantagem de possuir uma grande dependência ao seu operador (109).

Métodos mais sofisticados como a cintilografia miocárdia e a angiotomografia apresentam também as suas limitações, como por exemplo a baixa sensibilidade, de cerca de 85%, em pacientes diabéticos com o uso de tálio seja a alta incidência de calcificação arterial o que dificulta a análise em exames tomográficos (110).

Desta forma pode se observar que não existe ainda uma forma ideal de se buscar o diagnóstico de DAC em pacientes portadores de DRC.

4 ULTRA-SOM INTRAVASCULAR E SUA APLICAÇÃO NA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Ao final da década de 80 e durante todos os anos 90, inúmeros estudos clínicos foram realizados utilizando-se uma nova ferramenta diagnóstica: o ultra-som intravascular e, mais especificamente, o ultra-som intracoronariano [UIC]. Em 1991 foi publicado um trabalho pioneiro onde se estabeleceu o método como adequado para se visualizar em detalhes os aspectos patológicos da parede vascular coronariana. Foi possível a obtenção de imagens de alta resolução das placas ateroscleróticas e de trombos intracoronarianos, quando presentes. Talvez a mais importante observação tenha sido a de que como as diferentes

camadas da parede arterial apresentem propriedades acústicas distintas, os aparelhos de ultra-som têm a capacidade de diferenciá-la das placas ateroscleróticas (111). Fitzgerald, P.J. (112) analisando corações provenientes de necropsias identificou que a imagem ultrasonográfica de artérias coronárias normais é homogênea e sem estratificação. Uma imagem com três camadas deve-se a um espessamento de, no mínimo 178 microns, da camada íntima e este aspecto é muito mais freqüente em corações de idosos.

A presença de cálcio no interior da parede vascular está associada de forma significativa com a localização e o tamanho de dissecções da parede do vaso, provavelmente pelo aumento da tensão no interior da placa (113). Em excelente estudo, Friedrich (114) definiu a presença de cálcio como sendo um eco brilhante que fazia correspondência com uma sombra que se estendia até os campos mais distais da imagem, Figura 2.

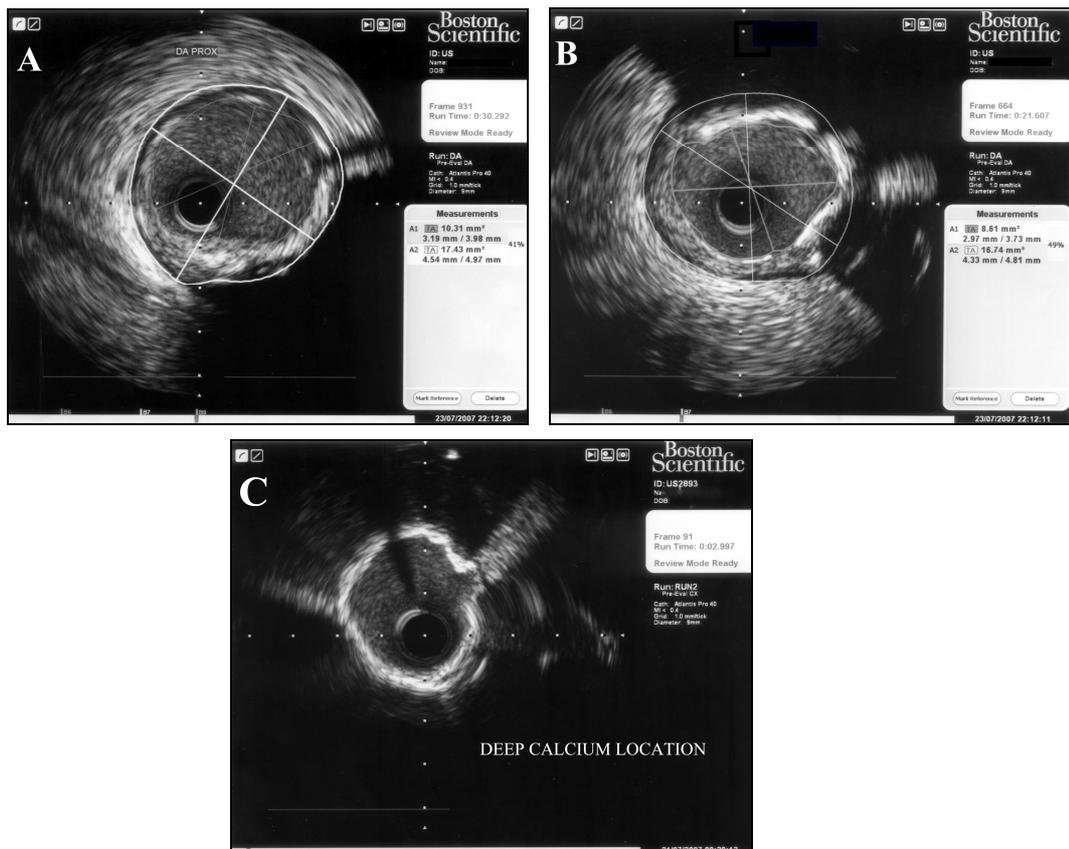


Figura 2: Características da presença de cálcio na parede arterial coronariana

A – presença de um arco de cálcio localizado entre 3 e 6 horas no segmento proximal do Ramo Descendente Anterior. **B** – presença de arco de cálcio localizado entre 11 e 4 horas no segmento médio do Ramo Descendente Anterior. **C** – depósito circunferencial profundo de cálcio no segmento proximal do Ramo Circunflexo.

Fonte: Autor

Neste estudo foram, também, definidos três tipos histológicos de calcificação arterial além da sensibilidade e especificidade na detecção pelo ultra-som intracoronariano para cada um desses diferentes tipos. Tipo I ou placa com calcificação densa, Tipo II ou placa com microcalcificação e um único bloco de cálcio medindo menos que 0,05 mm e Tipo III que é uma combinação de placa calcificada rodeada de pequenos blocos de cálcio. A sensibilidade do método para a detecção de calcificação Tipo I e III foi de 90%, com uma especificidade de 100%. O UIC é o método com maior sensibilidade para a detecção da presença de cálcio na parede arterial (115, 116).

O fato de observarmos imagens angiográficas aparentemente normais não necessariamente traduz o real estado patológico deste pacientes. Hausmann, D. (117) determinou a importância da análise pelo ultra-som intracoronariano quando estudou 48 indivíduos não fumantes e assintomáticos, mas que possuíam dislipidemia familiar heterozigótica e onde foram observadas apenas manifestações angiográficas de perda de diâmetro da luz arterial de mínima magnitude. O ultra-som foi capaz de detectar a presença de placa aterosclerótica de forma muito mais freqüente do que a cineangiocoronariografia (80% *versus* 29%) quando se analisou o Ramo Descendente Anterior da Artéria Coronária Esquerda. O ultra-som possui a capacidade de analisar e diferenciar os quatro tipos de placa aterosclerótica de acordo com sua morfologia básica em virtude das ecodensidades serem diferentes para cada tipo de tecido e estrutura. Desta forma pode-se distinguir entre placas ateroscleróticas lipídicas, fibróticas, calcificadas e mistas (118).

Glagov, S. *et al* (119) concluíram que as artérias coronárias humanas aumentavam seu diâmetro em relação a área da placa aterosclerótica, remodelamento positivo, e que uma estenose luminal importante poderia ser retardada até que a lesão ocupasse cerca de 40% da área compreendida pela

membrana elástica interna. Esta observação foi corroborada *in vivo* através do uso do UIC em 1993 (120) e 1997 (121). Somente alguns anos mais tarde é que ficou clara a inter-relação deste achado histológico com os eventos coronarianos agudos (122).

Em 2005, Gruber L. *et al* (123) analisaram a morfologia das placas ateroscleróticas de pacientes em vários estágios da DRC, incluindo vinte e cinco pacientes em programa de reposição renal. Nenhuma diferença foi encontrada ao analisarem as placas dos pacientes em estágios iniciais de disfunção renal, mas ao observarem as imagens dos pacientes em estágio 5 ficou evidente a presença de segmentos de referência arterial e áreas lumenares maiores revelando assim a presença de remodelamento positivo nestas artérias. Também foram detectadas maiores áreas de placa e uma maior área de calcificação.

5 HIPÓTESE E OBJETIVOS

4.1 HIPÓTESE:

A doença aterosclerótica coronariana possui uma apresentação distinta na população com doença renal crônica. As características das placas ateroscleróticas diferem daquelas encontradas na população com função renal preservada, principalmente quanto à presença de depósitos de cálcio.

4.2 OBJETIVOS:

4.2.1 Gerais:

Caracterizar e estabelecer os fatores de risco tradicionais, não tradicionais e específicos associados à doença arterial coronariana em pacientes com DRC.

4.2.2 Específicos:

Investigar a arteriopatia coronariana em uma população de pacientes com disfunção renal em programa de reposição renal por hemodiálise.

Avaliar os critérios de indicação da cineangiocoronariografia nesta população utilizando-se de ferramentas diagnósticas rotineiras.

Avaliar as características das placas ateroscleróticas nesta população através do uso do ultra-som intracoronariano e comparar estas placas com placas de pacientes sem doença renal concomitante.

6 DESENVOLVIMENTO

5.1 ESTUDO 1: RASTREAMENTO DE PACIENTES COM SINAIS CLÍNICOS DE CORONARIOPATIA

Durante o período compreendido entre o mês de Junho de 2006 e Dezembro de 2007 os pacientes em regime de reposição renal nas clínicas de hemodiálise [HD] do Hospital Universitário Cajuru da Pontifícia Universidade Católica do Paraná [PUCPR] e Clínica de Doenças Renais foram investigados sobre a presença de fatores de risco tradicionais para DAC e história ou sintomas de isquemia miocárdica. Para tal foi aplicado um questionário padronizado denominado Ficha de Avaliação Inicial [vide Anexos] para cada um dos pacientes dos diferentes turnos de HD. Foram, também, coletados dados laboratoriais junto aos prontuários médicos destes pacientes. A presença de *Diabetes Mellitus* foi determinada de acordo com as diretrizes da Associação Americana de Diabetes (124).

5.2 ESTUDO 2: AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA DOS PACIENTES

Os pacientes selecionados como candidatos ao prosseguimento do estudo, isto é, aqueles com sinais ou sintomas de DAC foram encaminhados para o ambulatório de pesquisa clínica da PUCPR. Lá foram triados através dos seguintes exames não invasivos:

✓ **ELETROCARDIOGRAMA:** o eletrocardiograma foi realizado utilizando-se aparelho marca Dixtal modelo Eletropágina EP-3[®] e seguindo-se as

orientações conditas nas Diretrizes de Interpretação de Eletrocardiograma de Repouso da Sociedade Brasileira de Cardiologia [SBC] para sua análise (125).

✓ **ECOCARDIOGRAMA COM DOPPLER EM CORES:** o ecocardiograma foi realizado utilizando-se aparelho marca Siemens modelo Cypress[®] e transdutor setorial de banda larga com 1.8 – 3.6 MHz. A interpretação das imagens foi realizada baseando-se nas recomendações da Sociedade Européia de Cardiologia (126).

✓ **TESTE ERGOMÉTRICO:** o teste de esforço foi realizado utilizando-se aparelho marca TEB modelo Apex 1000[®] e seguindo as determinações contidas nas diretrizes da SBC (127).

Todos os exames foram realizados no Centro de Métodos Gráficos do Hospital de Caridade da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba [ISCM].

Amostras de sangue foram colhidas no Laboratório de Análises Clínicas da ISCM onde foram realizadas as dosagens séricas de glicose em jejum, lipidograma completo, cálcio, fósforo, parato-hormônio, taxa de hemoglobina e hematócrito. Foram utilizados os equipamentos Vitros 250, Johnson&Johnson[®]; Elecsys, Roche[®] e Cell Dyn 3500, Abbott[®].

Os pacientes foram também questionados sobre o regime terapêutico ao qual estavam submetidos, com principal interesse sobre o tipo de medicação utilizado para controle dos níveis tensionais, dislipidemia, diabetes e insuficiência cardíaca.

5.3 ESTUDO 3: AVALIAÇÃO INVASIVA DE CORONARIOPATIA, INCLUINDO REALIZAÇÃO DE ULTRA-SOM INTRAVASCULAR

Os pacientes que apresentaram evidência positiva de isquemia miocárdica ou aqueles com dor torácica do tipo anginosa, mas com teste detector de isquemia ineficaz foram selecionados para o estudo invasivo. Após serem informados a respeito do protocolo do estudo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR, e fornecerem Termo de Consentimento Livre e Esclarecido [vide Anexos] assinado, foram incluídos no estudo e encaminhados para o

Laboratório de Hemodinâmica da ISCM para a realização de cineangiocoronariografia.

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentaram uma das seguintes condições:

1. Presença de vasculites com manifestação clínica.
2. Presença de infecção ativa.
3. Presença de distúrbios de coagulação sangüínea.
4. Ausência de acesso arterial adequado para a realização do procedimento de cineangiocoronariografia.
5. Hipocalemia ou Intoxicação Digitalica não corrigida.
6. Hipertensão Arterial não controlada.
7. Insuficiência Cardíaca Descompensada.
8. Alergia conhecida, com grande repercussão clínica, ao contraste utilizado no procedimento.
9. Não concordância em participar do estudo.

A DAC foi definida pela presença de redução luminal de $\geq 50\%$ em uma ou mais artérias coronarianas epicárdicas através da análise visual feita por dois médicos especialistas alheios ao estudo.

Quando da presença de DAC e da ausência de contra-indicações, isto é, localização da placa aterosclerótica e/ou características angiográficas desfavoráveis, o UIC foi realizado no terço proximal dos três principais ramos coronarianos [artéria coronária direita, ramo descendente anterior e ramo circunflexo] uma vez que é neste segmento onde se localizam a maioria das lesões ateroscleróticas (128). Utilizou-se o equipamento Boston Scientific's iLab[®] e o cateter de ultra-som Isight[™] Imaging Catheter 40 mhz.

A análise com UIC incluiu as seguintes medidas:

1. Diâmetro de Referência Proximal, isto é, local com maior diâmetro luminar dentro de um segmento de 10 mm proximal ao local da lesão aterosclerótica.
2. Diâmetro de Referência Distal, isto é, local com maior diâmetro luminar dentro de um segmento de 10 mm distal ao local da lesão aterosclerótica.
3. Área de Secção Transversal no local da lesão que foi definida pela área circunscrita pelo bordo luminar no local da lesão.
4. Diâmetro Luminar Mínimo, isto é, o menor diâmetro observado no local da lesão.

A análise das imagens ultrasonográficas obtidas foi realizada de forma independente e posterior a sua aquisição por um examinador experiente e utilizando-se das definições contidas no Consenso da Sociedade Norte-Americana de Cardiologia para padrões de aquisição e medição (129).

As placas ateroscleróticas foram identificadas e classificadas em lipídicas, fibróticas, fibrolipídicas. O cálcio, quando presente na placa aterosclerótica, foi definido como sendo superficial ou profundo. A extensão em que o cálcio foi detectado na placa aterosclerótica foi medida em graus e dividida em grupos de quadrantes: 90°, 180°, 270° e 360°.

Estes pacientes com lesões ateroscleróticas analisadas angiograficamente e através do UIC foram pareados com controles sem DRC oriundos do banco de dados e imagens do Hospital de Caridade da ISCM de Curitiba.

7 ARTIGO

Characterization of coronary artery disease in patients with end stage renal disease

Alexandre M. Varela, Elise Taniguchi, Newton Stadler, José Rocha Faria-Neto, Roberto Pecoits-Filho

Institution where the study was performed: *Center for Health and Biological Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Paraná , Curitiba, Brazil*

Corresponding author

Roberto Pecoits-Filho, MD, PhD
Center for Health and Biological Sciences
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Rua Imaculada Conceição, 1155
Curitiba, PR - 80215-901
BRAZIL
Phone/Fax: +55 41 32711657

Institutional affiliation of the authors:

- Alexandre M. Varela – PhD Graduate and Assistant Physician, *Center for Health and Biological Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Paraná*
- Elise Taniguchi – Medical Student - *Center for Health and Biological Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Paraná*
- Newton Stadler – Assistant Physician, *Center for Health and Biological Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Paraná*
- José Rocha Faria-Neto – Adjunct Professor, *Center for Health and Biological Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Paraná*
- Roberto Pecoits-Filho – Adjunct Professor, *Center for Health and Biological Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Paraná*

Abstract

Background: End stage renal disease [ESRD] patients present a very high cardiovascular [CV] mortality. Nevertheless, a comparative description of lesion characteristics using intravascular ultrasound [IVUS] in dialysis patients has not yet been reported. The objective of our study was to analyze the plaque morphology through IVUS in comparison to their counterparts with normal renal function.

Methods: ESRD patients were screened for coronary artery disease [CAD] and coronary angiography was performed when indicated. Plaque morphology was evaluated by IVUS, and findings were compared to a group of patients with CAD who presented normal renal function carefully matched for all Framingham risk factors and lesion location at the coronary artery tree.

Results: One hundred and thirty-nine patients from a single center of hemodialysis were screened for the study. Patients with coronary lesions confirmed at the angiography presented lower hemoglobin (10.8 ± 1.5 vs. 12.0 ± 1.9 ; $p < 0.046$) levels and higher levels of low-density lipoprotein [LDL] (110.6 ± 25.8 vs. 75.5 ± 43.1 ; $p < 0.004$), when compared to those without CAD. The IVUS revealed a greater proximal reference diameter in ESRD patients when compared to the control group (4.1 ± 0.6 vs. 3.7 ± 0.5 ; $p < 0.007$) and a smaller cross sectional area (4.2 ± 1.6 vs. 5.2 ± 1.8 ; $p < 0.02$). Coronary lesion was located in a deeper arterial layer in 69% of ESRD patients vs. 9% in the control group ($p < 0.004$).

Conclusion: The lesions of ESRD patients presented a larger proximal diameter and intense calcification in the deeper layer of the vessel suggesting a greater positive remodeling effect in response to a more aggressive atherosclerotic process in the medial section of the artery.

Keywords:

coronary artery disease, vascular calcification, end-stage renal disease, intravascular ultrasonography, atherosclerosis, ischemic heart disease.

Introduction

Cardiovascular disease [CVD] is the main cause of death and morbidity in patients with chronic kidney disease [CKD] on renal replacement therapy (dialysis and transplantation) (6, 7). This group presents a 20-30-fold increase in cardiovascular mortality, when compared to the population with normal renal function. The prevalence of classic CVD risk factors is extremely common (61, 62), since most CKD patients present arterial hypertension (41), type II diabetes mellitus (45) and lipid disorders (50). Nevertheless, traditional risk factors for CVD do not fully explain this increased risk, which appears to be influenced by non-traditional (fluid overload, activation of the renin angiotensin system, inflammation and oxidative stress) and CKD-related (anemia, disorders of mineral metabolism) risk factors (66, 67, 72, 74, 76). The combination of these factors accelerates the progression vascular disease, which represents the single most important cause of death in this group of patients.

Since CKD patients are exposed to a peculiar combination of risk factors, mechanisms involved in the pathogenesis of CAD are potentially distinct. Studies combining an atherosclerotic-prone animal model with renal dysfunction (20) showed that even moderate renal dysfunction could cause a dramatic increase in the plaque size and intense inflammatory changes in its phenotype (21). In addition, we observed that the exposure of endothelial cells to a uremic environment resulted in a time and CKD stage dependent increased expression of chemokines and adhesion molecules. These suggests a link between vascular activation, systemic inflammation and uremic toxicity (130). The presence of calcifications both in the intimal and at the medial arterial layer has been identified as one of the main characteristics of CAD in this population (23-26).

Although well described in the candidate for renal transplant population (110), routine screening and investigation of dialysis patients for CAD, as well as comparative description of lesion characteristics in CKD patients using IVUS have not yet been reported. Based on this scenario, we aimed to identify CAD in a group of hemodialysis patients and to analyze the coronary morphology through IVUS in comparison to their counterparts exposed to similar traditional risk factors with normal renal function.

Methods

Study population

This study complied with the Declaration of Helsinki. The Institutional Review Board of the *Pontifícia Universidade Católica do Paraná*, Brazil (PUCPR) granted ethical approval for this research and patients gave informed consent at the time of enrollment. From June 2006 until December 2007, patients on kidney replacement therapy in the hemodialysis clinic of the PUCPR University Hospital, Curitiba / Brazil were screened for evaluation of CAD (131, 132). A standard questionnaire and careful medical chart review was applied by a single investigator. Exclusion criteria were failure or unwillingness to provide informed consent, age less than 18 years old, inability to be transferred to the cardiology department for further investigation and the absence of cardiovascular symptoms or traditional risk factors for CAD. Patients at high risk were referred to the cardiology department of the same University for non-invasive CAD evaluation. Blood samples were taken based on the center's clinical routine and a standardized routine non-invasive evaluation of CAD, including a 12-lead electrocardiogram (ECG, Dixtal EP-3[®]), a transthoracic echocardiogram (Siemens Cypress[®], 1.8 – 3.6 MHz transducer) and an exercise treadmill test following Bruce protocol (TEB Apex 1000[®]) were performed. All noninvasive examinations were performed by experts following the appropriate American College of Cardiology and American Heart Association Task Force [ACC/AHA] Guidelines (133-135).

Characterization of CAD

Patients presenting positive evidence of myocardial ischemia or those with typical chest pain and an inconclusive noninvasive test were referred for coronary angiography plus IVUS of native coronary arteries. The exclusion criteria for the angiographic study were the presence of clinically manifested vasculitis, active infection, homeostasis disturbance, lack of a proper arterial access, hypocalcemia, uncontrolled arterial hypertension or digital intoxication, uncompensated heart failure, and known severe allergic reactions to contrast media.

Standard coronary angiography was performed at the day preceding the hemodialysis session and all lesions greater than 50% by visual assessment were considered representative of CAD diagnosis and an IVUS evaluation followed. Plaque with ostial location of the main coronary vessels ($n = 2$), with percentage of stenosis greater than 95% ($n = 5$) or with unstable characteristics, such as thrombus, ulcers and dissections, ($n = 1$) was excluded from the IVUS study due to the increased risk of complications. IVUS imaging was obtained with Boston Scientific's iLab[®] and a 40 mHz Isight[™] Imaging Catheter. The images

were analyzed offline by a blind expert following the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (129). The atherosclerotic plaque content was identified as calcified and non-calcified. The presence of calcium was classified as larger than 180° or smaller than 180° of the vessel circumference.

In order to evaluate the peculiarity of CAD in CKD patients, IVUS images were compared to images from a group of patients with CAD (extracted from the clinic's database) who presented normal renal function carefully matched for all Framingham risk factors and lesion location in the coronary artery tree.

Statistical analysis

Baseline characteristics were assessed with the Student's *t*-test (parametric) and Mann-Whitney test (non-parametric) for continuous variables. The dichotomic variables were compared with the Fisher Exact Test and the normality condition of the variables was evaluated by the Shapiro-Wilks Test. *P* values <0.05 were considered to be significant.

Results

During the study period, 139 patients (65±49 months on hemodialysis, 53±13 years of age and 62% male) were screened. Patients were dialyzed three times a week using Althin dialysis machines and synthetic dialyzers, with standard dialysis schedules of 3.5 – 4 hours to achieve adequate solute clearance and dry weight. Typical chest pain was reported by 48% of the interviewed individuals, and traditional CAD risk factors were identified as follows: hypertension in 86% of the patients, type II diabetes mellitus in 27%, 16% were current smokers, family history of CAD was detected in 46%, dyslipidemia in 15% and 48% were sedentary. Sixty-nine patients were excluded from the study during the screening phase. Therefore, 70 patients were evaluated at the Cardiology Department. The main characteristics of the study population are displayed on Table 1.

The 12-Lead ECG was normal in 31% of patients and presence of myocardial ischemia was identified in only 6%, primarily in the left ventricle anterior wall. The exercise test was ineffective in 82%

due to the incapacity of the majority of the patients to achieve desired heart rate often due to poor physical capacity and/or motion impairment. Echocardiogram analysis revealed a mean ventricular septum thickness of 12.58 ± 1.27 mm and a left ventricle posterior wall thickness of 12.06 ± 1.14 mm. The left ventricle mass was 149 ± 36 g/m² and the ejection fraction ranged from 33 to 75% with a median of 64%. Nineteen (27%) patients were selected to undergo coronary angiography, none presented the above mentioned exclusion criteria. One patient died before the scheduled date of his exam during a hemodialysis session. From the eighteen remaining patients submitted to the coronary angiography, twelve (67%) showed presence of CAD with a total of twenty-four lesions $\geq 50\%$.

There were no statistical difference among the patients with CKD that present CAD at coronary angiography and those who did not when comparing gender, history of previous myocardial infarction, and traditional risk factors (hypertension, smoking habit, diabetes, family history of CAD, dyslipidemia and sedentary lifestyle). In addition, serum levels of glucose, total cholesterol, HDL, calcium, phosphorus and PTH did not reach statistical significance involving these two groups. Otherwise, statistical significance was found when comparing the prevalence of angina at rest (33.3% vs. 6.9%; $p < 0.025$), level of LDL cholesterol (110.6 ± 25.8 vs. 75.5 ± 43.1 mg/dL; $p < 0.005$), level of hemoglobin (10.8 ± 1.5 vs. 12.0 ± 1.9 g/dL; $p < 0.05$) and hematocrit (32.8 ± 4.7 vs. 36.2 ± 5.4 %; $p < 0.05$).

Eleven patients were studied with IVUS. Those eleven patients provide 16 different coronary lesions that were compared with IVUS images of lesions from patients with confirmed CAD and with no renal dysfunction. These patients/lesions were successfully matched by age, the presence of Framingham risk factors and lesion location at the coronary artery tree (Table 2). Lesions from patients with ESRD presented a significantly larger proximal reference diameter and a smaller cross sectional area when compared to the lesions of CAD patients with normal renal function (4.1 ± 0.6 vs. 3.7 ± 0.5 mm; $p < 0.01$ and 4.2 ± 1.6 vs. 5.2 ± 1.8 mm²; $p < 0.05$). There were no significant difference when comparing the distal reference diameter and the minimal lumen diameter of these patients (Table 3). In addition, there were no differences in the prevalence of calcified lesions or in the extent of calcification in the CKD group (81%) when compared to the controls (69%). Finally, the extent of calcium was not statistically significant after comparison; however, the site of calcification was significantly more frequent in the deep layer in ESRD patients (69%) when compared to patients with CAD and no renal failure (9%; $p < 0.005$) (Figure 1 and 2).

Discussion

Patients with end-stage renal disease present very high mortality, mainly due to atherosclerotic CAD. Although this group of patients is exposed to several non-traditional risk factors, there is little information in the literature regarding the characteristics of the coronary lesions in dialysis patients. In this study, ESRD patients, when compared to patients with CAD and normal renal function, presented lesions with a larger proximal diameter, a smaller cross sectional area, and intense calcification in the deeper vessel layer.

In the present study, only 14% of the screened patients (19 of 139 individuals) were considered at high risk for CAD according to the application of a traditional protocol of evaluation and therefore were submitted to a coronary angiography. Since ESRD patients are exposed to a very high cardiovascular burden, this low number of patients with indication of angiographic study most likely underestimates patients with lesions. Potential reasons for this underestimation are distinct tolerance to pain and high prevalence of diabetes. In addition, the poor discrimination value of non-invasive tests, particularly the exercise test, leads to a low prevalence of patients with indication for angiographic investigation (103-108, 110, 136). This points out to the need of identifying the value of additional non-invasive screening that could more effectively recognize a population with angiography indication in this patient group.

The present study also sheds light on the potential role of traditional and non-traditional risk factors for CAD in the ESRD population. In this cohort, higher LDL levels were present in patients with CAD confirmed by angiography. Interestingly, intervention studies performed in this population do not confirm the impact of dyslipidemia in the development of CAD. The Die Deutsch Diabetes Dialysis study, 4D Study, (137) demonstrated that the treatment with atorvastatin did not reduce the incidence of a composite of death from cardiac causes, nonfatal myocardial infarction, and stroke, but lowered the incidence of death due to CAD. The recently published AURORA Trial (138), also shows no significant effect of rosuvastatin on the composite primary end point of death from cardiovascular causes and nonfatal myocardial infarction or stroke in patients undergoing hemodialysis. The findings of the present study suggests that LDL may indeed play a role in the development of CAD and that larger and randomized trials should look more carefully for this specific population when comparing the clinical use of statins. The larger ongoing SHARP trial enrolled around 9,000 patients with CKD (around 6,000 of whom will be pre-dialysis and 3,000 on dialysis) and will provide data on whether aggressive lipid modifying therapy can

modify the risk of major vascular events and the rate of loss of renal function in patients with various degrees of renal impairment (139).

We also identified that an ESRD related risk factor for CVD was also present in patients with confirmed CAD. Some published clinical and laboratory data suggest that anemia, Congestive Heart Failure [CHF] and ESRD are interrelated resulting in a “vicious cycle” of disease progression, which has been labeled as Cardio-Renal Anemia Syndrome. In this condition, ESRD can cause and be caused by CHF and *vice-versa* (79). It has been reported that erythropoietic stimulating agents often result in improvement in left ventricular systolic and diastolic function and hypertrophy, stabilization or improvement in renal function, reduced plasma volume, heart rate, and inflammatory markers C reactive protein and Interleukin 6. In addition, an improvement in New York Heart Association Class, exercise capacity, oxygen utilization during exercise, depression, and quality of life occurs (140). Nevertheless it has also been stated that patients with renal failure develop anemia due to mechanisms associated with chronic inflammation (141) and that reduced production of Erythropoietin [EPO] in patients with ESRD may accelerate diabetic angiopathy and that replacing therapy with EPO might inhibit endothelial cell apoptosis and diabetic angiopathy (142). These might reflect the reason why we found lower level of hemoglobin among patients presenting CAD. The impact of anemia correction on the reduction of atherosclerotic events in ESRD patients deserves further investigation.

Studies analyzing the peculiar characteristics of the coronary lesions in ESRD patients compared to lesions of patients with normal renal function are clearly lacking and represent an important tool to investigate potential underlying mechanisms and management strategies. The only report published utilizing IVUS in ESRD patients until the time of manuscript preparation showed an intense calcified process with a large lesion plaque area and calcium in patients on hemodialysis (123). Unlike the present study, Gruberg and his colleagues did not include in their analysis a control group. When comparing artery measurements from ESRD patients and CAD group, we demonstrated a significant difference between proximal reference diameter and cross sectional area suggesting an exacerbated positive arterial remodeling process, which refers to the changes in vascular geometry during the advance of the atherosclerotic process (119). As initially thought, this enlargement of artery wall could reflect a compensatory mechanism to preserve lumen size, explaining the underestimation of the disease severity by angiography (143). However, histological studies have established that the arterial remodeling is more complex than only a compensatory

process, and positive remodeling is associated with features of plaques vulnerability, like infiltration of inflammatory cells, expression of pro-inflammatory cytokines, and increased protease activity (144, 145). More recently, novel technologies were able to demonstrate this association between positive remodeling and plaque vulnerability also in vivo. Using optical coherence tomography (OCT), Raffel et al. have shown that coronary plaques with positive remodeling are more commonly associated with lipid-rich plaque and plaques with thin fibrous cap (146). Together, these ex vivo and in vivo findings may explain the link between positive remodeling of culprit lesions and unstable clinical presentation, whereas negative remodeling is associated with more stable disease (147). The fact that a positive remodeling process seemed to be intensified in ESRD patients may imply that even those individuals who do not present detectable CAD in coronary angiography are at higher risk of plaque instability and its consequences. Whether positive remodeling accounts at least in part for higher cardiovascular event rates in ESRD patients remains to be determined.

Another important finding of our study is related to the intense and deep calcification process in coronaries of ESRD patients. Intense calcification of the medium layer of the vessel, has been reported as one of the reasons for such elevated mortality rates among ESRD patients (23-26). An autopsy study (16) assessed the morphology of coronary arteries in patients with ESRD and compared them with coronary arteries of matched non-uremic control patients, concluding that coronary plaques in patients with end-stage renal failure are characterized by increased media thickness and marked calcification. A study applying the high-resolution electron beam computed tomography scanning described a coronary artery calcium score from 2.5-fold to fivefold higher in dialysis patients than in non-dialysis patients (27). The pathology and the physiology of these calcifications are not yet completely understood. Some factors appear to be related to them as follows: hyperphosphatemia, hypercalcemia, longer periods of uremia and dialysis, dyslipidemia (mainly higher levels of LDL) and the presence of inflammatory markers (28). Unfortunately, the cross-sectional design of our study is a major limitation to evaluate the causal effect between metabolic disorders and coronary calcification. In the same way, we can only speculate about mechanisms involved in coronary calcification. The presence of bone proteins in the calcification areas of both peripheral and coronary arteries as demonstrated in other studies (31-33) directs to the discussion about the role of the smooth muscle cells [SMC] in the genesis of these morphologic alterations. The SMC and the osteoblasts have a very similar mesenchymal precursor cell what made some authors (35) suggest a differentiation pathway

from those into osteoblast-like cells. The fact that our data shows a greater appearance of calcium at the deeper layer of the arterial wall in the ESRD group seems to be reasonable based on the above-mentioned arguments.

It must be emphasized that our study, although presenting several novel information, has some limitations. The small number of patients submitted to coronary angiography and the difficulty in the detection of CAD in the ESRD due to the screening methods available in our center may have underscored the prevalence of CAD. In the same way, some lesions were not accessed by IVUS due to high risk of acute complications.

In conclusion, we found that the lesions of ESRD patients differ from the controls presenting a larger proximal reference diameter and intense calcification in the deeper vessel layer suggesting a greater positive remodeling effect in response to a more aggressive atherosclerotic process in the medial portion of the artery. In addition, these data shows that mechanisms, evaluation, diagnosis and therapeutic approaches for CAD should be reevaluated in ESRD patients, who present clinical and structural peculiarities.

References

1. Qunibi WY. The CARE study and cardiovascular calcification. *Manag Care* 2006;15(3 Suppl):1-5.
2. Sesso R, da Silva CB, Kowalski SC, Manfredi SR, Canziani ME, Draibe SA, et al. Dialysis care, cardiovascular disease, and costs in end-stage renal disease in Brazil. *Int J Technol Assess Health Care* 2007;23(1):126-30.
3. Jungers P, Massy ZA, Nguyen Khoa T, Fumeron C, Labrunie M, Lacour B, et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(12):2597-602.
4. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *Jama* 2005;293(14):1737-45.
5. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2001;161(9):1207-16.
6. Culleton BF, Larson MG, Evans JC, Wilson PW, Barrett BJ, Parfrey PS, et al. Prevalence and correlates of elevated serum creatinine levels: the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 1999;159(15):1785-90.
7. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S142-56.
8. Merino A, Nogueras S, Buendia P, Ojeda R, Carracedo J, Ramirez-Chamond R, et al. Microinflammation and endothelial damage in hemodialysis. *Contrib Nephrol* 2008;161:83-8.
9. Forstermann U. Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5(6):338-49.
10. Selhub J. Public health significance of elevated homocysteine. *Food Nutr Bull* 2008;29(2 Suppl):S116-25.
11. Eckardt KU. Anaemia in end-stage renal disease: pathophysiological considerations. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 Suppl 7:2-8.

12. Huang T, Yuan G, Zhang Z, Zou Z, Li D. Cardiovascular pathogenesis in hyperhomocysteinemia. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17(1):8-16.
13. Meir KS, Leitersdorf E. Atherosclerosis in the apolipoprotein-E-deficient mouse: a decade of progress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(6):1006-14.
14. Buzello M, Tornig J, Faulhaber J, Ehmke H, Ritz E, Amann K. The apolipoprotein e knockout mouse: a model documenting accelerated atherogenesis in uremia. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(2):311-6.
15. Stinghen AE, Goncalves SM, Martines EG, Nakao LS, Riella MC, Aita CA, et al. Increased Plasma and Endothelial Cell Expression of Chemokines and Adhesion Molecules in Chronic Kidney Disease. *Nephron Clin Pract* 2009;111(2):c117-c126.
16. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342(20):1478-83.
17. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(9):1731-40.
18. Moe SM, O'Neill KD, Fineberg N, Persohn S, Ahmed S, Garrett P, et al. Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(6):1152-8.
19. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002;39(4):695-701.
20. Pilmore H. Cardiac assessment for renal transplantation. *Am J Transplant* 2006;6(4):659-65.
21. Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N, Kagan A. The epidemiology of coronary heart disease--the Framingham enquiry. *Proc R Soc Med* 1962;55:265-71.
22. Kagan A, Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N. The Framingham study: a prospective study of coronary heart disease. *Fed Proc* 1962;21(4)Pt 2:52-7.
23. Kadish AH, Buxton AE, Kennedy HL, Knight BP, Mason JW, Schuger CD, et al. ACC/AHA clinical competence statement on electrocardiography and ambulatory electrocardiography: A report of the ACC/AHA/ACP-ASIM task force on clinical competence (ACC/AHA Committee to

- develop a clinical competence statement on electrocardiography and ambulatory electrocardiography) endorsed by the International Society for Holter and noninvasive electrocardiology. *Circulation* 2001;104(25):3169-78.
24. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002;106(14):1883-92.
 25. Quinones MA, Douglas PS, Foster E, Gorcsan J, 3rd, Lewis JF, Pearlman AS, et al. ACC/AHA clinical competence statement on echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians-American Society of Internal Medicine Task Force on clinical competence. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16(4):379-402.
 26. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(5):1478-92.
 27. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(3):217-24.
 28. Koch M, Gradaus F, Schoebel FC, Leschke M, Grabensee B. Relevance of conventional cardiovascular risk factors for the prediction of coronary artery disease in diabetic patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(6):1187-91.
 29. Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(4):718-23.
 30. Nakamura S, Uzu T, Inenaga T, Kimura G. Prediction of coronary artery disease and cardiac events using electrocardiographic changes during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2000;36(3):592-9.

31. Schmidt A, Stefenelli T, Schuster E, Mayer G. Informational contribution of noninvasive screening tests for coronary artery disease in patients on chronic renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2001;37(1):56-63.
32. Langford EJ, de Belder AJ, Cairns H, Hendry BM, Wainwright RJ. Non-invasive cardiac investigations in patients awaiting renal transplantation. *J R Soc Med* 1997;90(3):136-7.
33. Ferreira PA, de Lima VC, Campos Filho O, Gil MA, Cordovil A, Machado CV, et al. Feasibility, safety and accuracy of dobutamine/atropine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease in renal transplant candidates. *Arq Bras Cardiol* 2007;88(1):45-51.
34. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Asmus HG, Kramer W, et al. Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics. *Kidney Blood Press Res* 2004;27(4):259-66.
35. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360(14):1395-407.
36. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl* 2003(84):S207-10.
37. Silverberg D. Outcomes of anaemia management in renal insufficiency and cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 Suppl 2:ii7-12.
38. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. The correction of anemia in patients with the combination of chronic kidney disease and congestive heart failure may prevent progression of both conditions. *Clin Exp Nephrol* 2008.
39. Macdougall IC, Cooper AC. Hyporesponsiveness to erythropoietic therapy due to chronic inflammation. *Eur J Clin Invest* 2005;35 Suppl 3:32-5.
40. Sekiguchi N, Inoguchi T, Kobayashi K, Nawata H. Effect of erythropoietin on endothelial cell apoptosis induced by high glucose. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66 Suppl 1:S103-7.
41. Gruberg L, Rai P, Mintz GS, Canos D, Pinnow E, Satler LF, et al. Impact of renal function on coronary plaque morphology and morphometry in patients with chronic renal insufficiency as determined by intravascular ultrasound volumetric analysis. *Am J Cardiol* 2005;96(7):892-6.

42. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316(22):1371-5.
43. Nissen SE. Application of intravascular ultrasound to characterize coronary artery disease and assess the progression or regression of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2002;89(4A):24B-31B.
44. Pasterkamp G, Schoneveld AH, van der Wal AC, Haudenschild CC, Clarijs RJ, Becker AE, et al. Relation of arterial geometry to luminal narrowing and histologic markers for plaque vulnerability: the remodeling paradox. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(3):655-62.
45. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002;105(8):939-43.
46. Raffel OC, Merchant FM, Tearney GJ, Chia S, Gauthier DD, Pomerantsev E, et al. In vivo association between positive coronary artery remodelling and coronary plaque characteristics assessed by intravascular optical coherence tomography. *Eur Heart J* 2008;29(14):1721-8.
47. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000;101(6):598-603.
48. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(2):218-23.
49. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;27(3):394-401.
50. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* 2004;95(6):560-7.
51. Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993;91(4):1800-9.
52. Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingram RT. Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest* 1994;94(4):1597-604.
53. Shanahan CM, Cary NR, Salisbury JR, Proudfoot D, Weissberg PL, Edmonds ME. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Monckeberg's sclerosis:

evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification. *Circulation* 1999;100(21):2168-76.

54. Moe SM, Duan D, Doehle BP, O'Neill KD, Chen NX. Uremia induces the osteoblast differentiation factor *Cbfa1* in human blood vessels. *Kidney Int* 2003;63(3):1003-11.

Table 1: Distribution of clinical variables among patients enrolled in the study, those patients evaluated in cardiology clinic with non-invasive tests and those submitted to angiography.

Population	Total	Non-invasive Evaluation	Submitted to angiography
Number of patients	139	70	18
Age (years)	53 ± 13	53 ± 10	55 ± 7
Male gender (%)	86 (62)	49 (70)	10 (56)
Weight (Kg)	64±16	64±21	67±19
Height (m)	1.64 ± 0.10	1.64 ± 0.08	1,65 ± 0.08
Angina Pectoris (%)	67 (48)	46 (65)	15 (78)
Hypertension (%)	120 (86)	62 (88)	17 (89)
Smoking Habit (%)	22 (16)	16 (23)	02 (10)
Diabetes Mellitus Type II (%)	38 (27)	28 (40)	12 (63)
Insulin Therapy (%)	20 (14)	14 (20)	06 (36)
Family History of CAD (%)	64 (46)	39 (56)	09 (47)
Dyslipidemia (%)	21 (15)	13 (19)	03 (19)
Sedentary lifestyle(%)	66 (48)	40 (58)	11 (61)

Table 2: Clinical variables between patients with ESRD with CAD and patients with CAD without kidney dysfunction.

	ESRD Group	CAD Group	p Value
Age	55±7	55±8	ns
Male gender (%)	62	62	ns
Family History of CVD (%)	25	25	ns
Smoking (%)	18	12	ns
Hypertension (%)	93	93	ns
Diabetics (%)	50	50	ns
Dyslipidemia (%)	25	25	ns

Table 3: Comparisons of the IVUS measurements in end stage renal disease patients compared to patients with coronary artery disease without renal dysfunction.

Variable	ESRD group	CAD group	p value
Proximal Reference Diameter (mm)	4.1±0.6	3.7±0.5	0.007
Distal Reference Diameter (mm)	3.4±0.5	3.3±0.5	ns
Cross Sectional Area (mm²)	4.2±1.6	5.2±1.8	0.020
Minimal Lumen Diameter (mm)	2.0±0.5	2.2±0.5	ns

Figures

Figure 1: Calcium deposits – distribution and location at the arterial wall.

Figure 2: Images obtained from IVUS: A - Presence of an arc of calcium from 3 to 6 o'clock in the proximal segment of the Left Descending Artery (LAD). B – Presence of an arc of calcium from 11 to 4 o'clock in mid segment of the LAD. C – Deep circumferential deposit of calcium at the proximal segment of the Circunflex Branch.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A metodologia para identificação de pacientes em risco para desenvolvimento de doença arterial coronariana utilizado na população geral parece ser inapropriada para a população de pacientes em estágio final da doença renal crônica. Um dos grandes desafios deste estudo foi adequar esta metodologia a realidade de nossa estrutura pública de saúde. Desde o agendamento das consultas clínicas, que dependiam de uma liberação por parte da Secretaria Municipal de Saúde, até a realização dos procedimentos invasivos obstáculos foram enfrentados nas mais diversas etapas.

Ainda na fase de rastreamento identificamos a falta de uma padronização de prontuários o que determinou a necessidade de várias análises seqüenciais para se determinar de forma correta os parâmetros desejados. Após esta coleta de dados estar finalizada nos deparamos com um dos maiores obstáculos ao desenvolvimento do projeto: a dificuldade dos pacientes em comparecerem as consultas clínicas agendadas. Muitos simplesmente não puderam comparecer devido à falta de transporte adequado, apesar de termos conseguido junto ao departamento de assistência social o transporte destes pacientes da unidade de hemodiálise para o ambulatório de cardiologia.

Já na etapa de avaliação cardiológica não invasiva outros problemas surgiram. Alguns dos procedimentos diagnósticos indicados não puderam ser realizados devido ao fato de não serem custeados e por não apresentarem agendamento disponível em tempo adequado, por exemplo: o tempo de espera para a realização de uma ecocardiografia com estresse farmacológico ou de uma cintilografia miocárdica era superior a 18 meses.

Uma vez definida a indicação de cineangiocoronariografia novos desafios foram se apresentando. A necessidade de se coordenar a data dos exames com os dias de terapia de reposição renal e as condições clínicas de alguns pacientes foram responsáveis pelo adiamento de alguns dos exames por períodos superiores há três semanas.

Outro fator que merece ser mencionado é a dificuldade dos pacientes em seguirem as determinações médicas tanto para a realização dos testes diagnósticos como para o uso correto da medicação prescrita. Este fato se deveu em alguns aspectos ao baixo nível de compreensão da doença e de seus desdobramentos, mas também as dificuldades sócio-econômicas para a aquisição dos fármacos prescritos. A criação de entidades com o objetivo de atenuar estas dificuldades nos parece ser a única forma de tentar suplantar as falhas existentes nos serviços públicos de saúde. Estas, através de pessoal dedicado e comprometido, têm conseguido abrandar alguns destes aspectos levando ao paciente com doença renal crônica condições de acompanhamento médico digno e adequado, contribuindo – sem qualquer dúvida – para uma maior sobrevida e melhor qualidade de vida.

9 CONCLUSÃO

Os métodos atuais para rastreamento de doença arterial coronariana na população geral não identificaram muitos pacientes com doença renal crônica com risco de desenvolvimento de lesão coronariana e apenas uma pequena porção apresentou indicação de cineangiocoronariografia.

Os pacientes com doença arterial coronariana apresentaram prevalência elevada de um fator de risco tradicional, dislipidemia, e de um fator de risco não tradicional, a anemia.

As lesões coronarianas diferiram das lesões observadas nos pacientes controles por apresentar um maior diâmetro de referência proximal e uma calcificação mais intensa em camada mais profunda da parede arterial sugerindo um efeito de remodelamento positivo exacerbado em resposta a um processo aterosclerótico mais agressivo na porção medial da parede arterial.

Estes dados mostram que a avaliação, o diagnóstico e as condutas terapêuticas empregadas devem ser reavaliados em pacientes com doença renal crônica pois estes apresentam peculiaridades clínicas e estruturais muito distintas das demais populações.

10 ANEXOS

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Curitiba, 06 de outubro de 2005.

Of. 443/05/CEP-PUCPR

Ref. "Uso do ultra-som intravascular na caracterização da arteriopatia coronariana de pacientes em estágio 5 da doença renal crônica".

Prezado (a) Pesquisador (es),

Venho por meio deste, informar a Vossa Senhoria que o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR, no dia 05 de outubro do corrente ano aprovou o Projeto Intitulado "Uso do ultra-som intravascular na caracterização da arteriopatia coronariana de pacientes em estágio 5 da doença renal crônica" pertencente ao Grupo III, sob o registro no CEP n° 711 e será encaminhado a CONEP para o devido cadastro. Lembro ao senhor (a) pesquisador (a) que é obrigatório encaminhar relatório anual parcial e relatório final a este CEP.

Atenciosamente,


Profª M. Sc Ana Carolina Miguez Ribeiro
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa - PUCPR

Ilmo Sr.
Alexandre Manoel Varela

Ficha De Avaliação Inicial

IDENTIFICAÇÃO

NOME:

NOME DA MÃE:

DATA DE NASCIMENTO:

TELEFONE PARA CONTATO:

DADOS FÍSICOS

IDADE:

SEXO:

PESO:

ALTURA:

HISTÓRIA

DOR PRECORDIAL

NÃO

SIM ANGINA AO ESFORÇO OU DURANTE HD

ANGINA AO REPOUSO

INFARTO DO MIOCÁRDIO ANTIGO

HAS

TABAGISMO

DIABETES

USO DE INSULINA

HISTÓRIA FAMILIAR DE DAC

HISTÓRIA FAMILIAR DE DR

DISLIPIDEMIA

SEDENTARISMO

CAUSA DA IRC:

TEMPO EM DIÁLISE:

DADOS LABORATORIAIS DE PRONTUÁRIO

GLICEMIA

KT / V

PCR

ALBUMINA

COLESTEROL TOTAL

HDL

LDL

HEMATÓCRITO

HEMOGLOBINA

CREATININA

CALCIO

FÓSFORO

PTH

EXAMES NÃO INVASIVOS PRÉVIOS

ECG:

ECOCARDIOGRAMA:

FE:

SEPTO:

PPOST:

MASSA VE:

MEDICAÇÃO EM USO

FERRO

CÁLCIO

VITAMINA D

FÓSFORO

ESTATINAS

AAS

INIBIDORES DA ECA

BETA BLOQUEADORES

BLOQUEADORES DE CANAL DE CÁLCIO

NITRATOS

DIGITAL

OUTROS:

CONTATO PARA AGENDAR CONSULTA NO AMBULATÓRIO DAC/IRC:

SR. MICHEL 8439 0518 / 3271 5756 (A TARDE)

HORÁRIO DO AMBULATÓRIO DAC/IRC:

3ª. FEIRA DAS 14:00 AS 18:00 – É NECESSÁRIO CHEGAR COM ANTECEDÊNCIA

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Este termo de consentimento foi feito de forma que você compreenda todos os aspectos deste estudo, caso ainda existam dúvidas ao final da leitura peça ao pesquisador que explique as informações não compreendidas completamente.

Número do Registro no CEP:

Título do Projeto de Pesquisa: Uso do Ultra-Som Intravascular na Caracterização da Arteriopatia Coronariana de Pacientes em Estágio 5 da Doença Renal Crônica (E5DRC).

- 1. Introdução:** Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Uso do Ultra-Som Intravascular na Caracterização da Arteriopatia Coronariana de Pacientes em Estágio 5 da Doença Renal Crônica”. Se decidir participar dela, é importante que leia estas informações sobre o estudo e sobre a sua participação nele. Você foi selecionado por fazer parte de um grupo de pacientes que apresenta um índice mais elevado de desenvolver doença do coração. Sua condição de paciente com doença renal avançada aumenta em até 30 vezes as chances de desenvolver doença das artérias do coração as chamadas artérias coronárias. Sua participação **não é obrigatória** e a **qualquer momento** você pode **desistir** de participar e **retirar** seu consentimento. Sua desistência não vai lhe trazer **nenhum prejuízo** em sua relação com o médico pesquisador ou com o hospital que lhe atende em suas necessidades. Entretanto é preciso que você entenda a finalidade e os riscos de sua participação para que possa dar o seu consentimento de forma **livre e esclarecida** por escrito.
- 2. Objetivo:** A finalidade deste estudo é a de avaliar a capacidade do ultra-som intravascular em detectar, isto é, de encontrar e classificar a doença arterial se presente nas artérias coronarianas de pacientes em que estejam em programa de hemodiálise por insuficiência renal crônica.
- 3. Procedimento do Estudo:** Se você concordar em participar deste estudo você será solicitado a realizar o procedimento de ultrasonografia intracoronariana. Faz parte da investigação clínica de pacientes com alteração do funcionamento dos rins, isto é, da busca por doenças associadas, alguns exames que procuram pela presença de doença obstrutiva coronariana. Esta doença é aquela que causa entupimentos nas artérias que mantém vivo o músculo do coração e que, se presente, pode vir a causar um infarto. Acredita-se que a doença obstrutiva nos pacientes com doença renal crônica é diferente daquela encontrada em pessoas que têm os rins funcionando corretamente e que é muito mais freqüente, isto é, aparece muito mais nos pacientes que além de possuir uma alteração no funcionamento dos rins precisam de hemodiálise. Até hoje o único exame disponível para definir a presença ou não destes entupimentos de uma forma definitiva é o cateterismo cardíaco com a filmagem das artérias do coração (cineangiogramia). Este exame é pedido de rotina sempre que se faz a opção por realizar uma cirurgia de transplante de rim ou quando o paciente com doença dos rins passa a sentir dor no peito durante as sessões de hemodiálise. O que este estudo quer sugerir é que além do cateterismo seja feito também uma ecografia das artérias do coração (ultra-som intracoronariano). Esta nova modalidade de exame permite ver o interior das artérias do coração. Desta forma poderemos estudar se realmente existe alguma diferença entre os entupimentos existentes no paciente com doença renal crônica e os entupimentos dos pacientes que não têm alterações na função dos rins. Este exame é realizado como parte do cateterismo cardíaco e não necessita de nenhum cuidado diferente daquele que lhe foi explicado antes de realizar o cateterismo de rotina. Assim, durante o exame de cateterismo será colocado um pequenino tubo dentro das artérias do coração que irá emitir ondas de ultra-som que serão transformadas em imagens. Estas imagens vão nos mostrar o interior das artérias e poderemos dizer não só se existe

entupimentos ou não como poderemos falar de que tipo são estes entupimentos. São estas imagens que interessam a este estudo.

4. **Riscos e desconfortos:** Como em todo procedimento médico, existe algum risco envolvido na realização da cineangiocoronariografia e do ultra-som intracoronariano. A seguir você será informado de quais são estes riscos e qual é a frequência com que ocorrem. É importante que você entenda bem e que pergunte ao médico pesquisador tudo o que julgar necessário para que não fiquem dúvidas sem esclarecimento:
 - a. **Morte:** pode ocorrer durante um exame de cineangiocoronariografia na taxa de 0,1%, isto é, um em cada mil exames realizados.
 - b. **Infarto do Coração:** estão descritas taxas de ocorrência que variam de 0,09% até 0,61% e caso venha a ocorrer pode ser tratado de imediato pelo mesmo médico examinador.
 - c. **Infarto do Cérebro:** ocorrem na frequência de 0,07% sendo que em metade destes casos é de forma passageira não deixando nenhuma consequência.
 - d. **Complicações na Perna:** sangramento e formação de bolsas de sangue (hematomas) menor que 6%; sangramento ou hematoma interno (retroperitoneal) menor que 3%; formação de dilatações da artéria da perna utilizada no exame (pseudo-aneurismas) menor que 6%; formação de comunicações entre a artéria e a veia da perna utilizada no exame (fístula arteriovenosa) menor que 0,4%; falta de sangue na perna (isquemia), formação de coágulos dentro da artéria ou veia da perna (trombose) menor que 1,0%; infecção no local menor que 0,2%.
 - e. **Aparecimento de Pressão Baixa e Diminuição dos Batimentos Cardíacos (Reflexo Vasovagal) de forma passageira:** ocorre na taxa de 1,4%.
 - f. **Alteração nos batimentos do coração:** parada cardíaca (fibrilação ventricular) 0,4%; disparo do coração (taquicardia ventricular sustentada) 0,1%; desaceleração do coração (bradicardia) 0,3%; e desaceleração grave do coração (BAVT) 0,06%.
 - g. **Alergia ao Contraste:** Ocorre em 0,23% dos casos.
5. **Benefícios:** Ao decidir participar deste estudo você terá:
 - a. Gratuidade na realização do exame de ecografia das artérias do coração (ultra-som intracoronariano).
 - b. O conhecimento que você adquirir a partir de sua participação poderá beneficiá-lo com informações e orientações futuras em relação a sua doença, especialmente em relação à modificação de hábitos de vida e um melhor conhecimento dos fatores de risco que lhe afetam direta ou indiretamente.
 - c. Se for diagnosticado algum problema este será tratado ou encaminhado para tratamento apropriado.
6. **Custos e Reembolso:** Você não terá nenhum gasto com sua participação no estudo. O exame de ultra-som intracoronariano será gratuito. Você também **não receberá pagamento** pela sua participação. Você não receberá cobrança por nenhum tratamento e exame adicional ou qualquer outro procedimento feito durante o estudo.
7. **Responsabilidade:** Efeitos indesejáveis ou lesões são possíveis em qualquer estudo de pesquisa, apesar de todos os cuidados tomados, e podem acontecer sem que a culpa seja dos profissionais ou sua. Os efeitos indesejáveis conhecidos foram descritos neste termo de consentimento, mas outros efeitos indesejáveis também podem ocorrer. Se você adoecer ou sofrer efeitos indesejáveis como **resultado direto da sua participação neste estudo**, a necessária assistência profissional será dada a você.
8. **Caráter Confidencial dos Registros:** Algumas informações obtidas a partir de sua participação neste estudo não poderão ser mantidas estritamente confidenciais. Além dos profissionais de saúde que estarão cuidando de você o **Comitê de Ética em Pesquisa** da instituição onde o estudo está sendo realizado pode precisar consultar seus registros. Você não será identificado quando o material de seu registro for utilizado, seja

para propósitos de publicação científica ou educativa. Ao assinar este consentimento informado, você autoriza as inspeções em seus registros.

- 9. Participação:** Sua participação nesta pesquisa consistirá em ser submetido ao exame de Ultra-Som Intracoronariano. É importante que você esteja consciente de que a participação neste estudo de pesquisa é completamente **voluntária** e que você pode recusar-se a participar ou sair do estudo a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você tenha direito de outra forma. Em caso de você decidir retirar-se do estudo, deverá notificar ao profissional e/ou pesquisador que esteja atendendo-o. A recusa em participar ou a saída do estudo não influenciarão seus cuidados nesta instituição.
- 10. Para obter informações adicionais:** Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento. Caso você venha a sofrer uma reação adversa ou danos relacionados ao estudo, ou tenha mais perguntas sobre o estudo, por favor, ligue para Dr. Alexandre Manoel Varela no telefone 041 3320 3688. Se você tiver perguntas com relação a seus direitos como participante do estudo clínico, você também poderá contatar uma outra pessoa, Dr. Roberto Pecoits Filho, médico nefrologista orientador desta pesquisa no telefone 041 3271 2285.

11. Declaração de consentimento: Li ou alguém leu para mim as informações contidas neste documento antes de assinar este termo de consentimento. Declaro que fui informado sobre os métodos e meios de realização dos exames complementares em estudo, as inconveniências, riscos, benefícios e eventos adversos que podem vir a ocorrer em consequência dos procedimentos.

Declaro que tive tempo suficiente para ler e entender as informações acima.

Declaro também que toda a linguagem técnica utilizada na descrição deste estudo de pesquisa foi satisfatoriamente explicada e que recebi respostas para todas as minhas dúvidas.

Confirmo também que recebi uma cópia deste formulário de consentimento. Compreendo que sou livre para me retirar do estudo em qualquer momento, sem perda de benefícios ou qualquer outra penalidade.

Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade e sem reservas para participar como paciente deste estudo.

Nome do participante (em letra de forma):

Assinatura do participante ou representante legal:

Local / Data:

Atesto que expliquei cuidadosamente a natureza e o objetivo deste estudo, os possíveis riscos e benefícios da participação no mesmo, junto ao participante e/ou seu representante autorizado. Acredito que o participante e/ou seu representante recebeu todas as informações necessárias, que foram fornecidas em uma linguagem adequada e compreensível e que ele/ela compreendeu essa explicação.

Assinatura do pesquisador:

Trabalhos oriundos do material da pesquisa

March 30th, 2007.

Roberto Pecoits-Filho

Dear Dr.

The Review Committee of the **Cardiokidney – The Cardiovascular System in Chronic Kidney Disease**, to be held in Búzios, from April 26 to 28, 2007, gladly inform you that your abstract entitled: **“PREVALENCE AND FACTORS ASSOCIATED WITH CORONARY ARTERY DISEASE SYMPTOMS AMONG HEMODIALYSIS PATIENTS”** has been selected for **Poster Presentation**.

Poster Number : PO07

Date: "Friday 27th April" between 12:30 and 14:30

Place: Poster Session

Each poster must measure 90 cm width x 130 cm height.

Hanging and dismantling poster:

Poster mounting time: "Friday 27th April" between 8:00 a.m. and 8:30 a.m.

Poster dismantling time: "Saturday, 28th April" until 6:30 p.m.

Materials for mounting the posters will be provided by congress organizers.

May we remind that the presenter of the paper must be registered as Cardiokidney delegate in order to ensure inclusion of your presentation in the Program and credentials.

Any questions or assistance regarding this matter please contact Ms. Viviane Santos. Further information about the meeting, including full program and travel & accommodation, please access www.jz.com.br/congressos/2007/cardiokidney/en/

We look forward to welcoming you at Cardiokidney meeting.

Sincerely,

The Review Committee of Cardiokidney

Dear Dr. Pecoits-Filho,

We have the pleasure to inform you that your abstract entitled "SYSTEMATIC EVALUATION OF CORONARY ARTERY DISEASE IN HEMODIALYSIS PATIENTS: FROM SCREENING TO EVALUATION OF THE ARTERY STRUCTURE" has been accepted as **Poster Presentation for the World Congress of Nephrology 2009.**

Feel free to contact the WCN 2009 Congress Office if you have any questions: WCN 2009 Congress Office, Via Spolverini 2, 43100 Parma - Italy, Fax: +39-0521-959242, e-mail: abstracts@wcn2009.org.

Yours sincerely,

Peter Stenvinkel
Chair, Paper Selection Committee
Kai-Uwe Eckardt
Chair, Scientific Program Committee

Pierre Ronco
Chair, Scientific Program Committee



Dr. (a) Roberto Pecoits-Filho
Centro de Ciencias Biologicas e da Saude
Imaculada conceicao, 1155
Curitiba , br

Estimado Dr.(a) Pecoits-Filho:

Nos complace informarle que su resumen intitulado "**AVALIAÇÃO SISTEMÁTICA DA DOENÇA CORONARIANA EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE: DA DETECÇÃO À AVALIAÇÃO DA ESTRUTURA ARTERIAL**" ha sido seleccionado por el Comité de Revisores para presentarse como **trabajo en cartel** durante el XV Congreso de la SLANH, VI Congreso Iberoamericano de Nefrología y LVII Reunión Anual del IMIN en la Ciudad de México

Los detalles de su comunicación son:

SESIÓN DE CARTELES 1

Título de Sesión: **Electrolitos, Agua, Ácido-Base y Litiasis; Ciencia Básica; Hipertensión y Complicaciones Vasculares; IRA; IRC y sus complicaciones; Glomerulopatías Primarias y Secundarias, Patología Renal y Enfermedades Quísticas**

Ubicación: Terraza Virreyes

Fecha: 17/04/2009

Hora de sesión: 12:00 - 13:30

Numero de cartel: CV01-229

La SLANH proveerá el Libro de Resúmenes y, de la misma forma, en portal oficial del evento (www.congresoslanh.org), se estarán mostrando todos los resúmenes aceptados por medio de una biblioteca virtual, la cual podrá ser consultada durante todo un año.

Felicidades por haber sido seleccionado en una sesión de Trabajos Libres. Apreciamos su disposición para participar y esperamos verle en la Ciudad de México.

Atentamente,

Dr. Alfonso M. Cueto-Manzano
Presidente del Comité Científico
SLANH 2009

Dr. Bernardo Rodríguez-Iturbe
Presidente de la SLANH

Dr. Ricardo Correa-Rotter
Presidente del Comité Organizador

Cód. CTR 10034
20 pontos

Certificado



63º Congresso Brasileiro de
Cardiologia

Certificamos que **Elise Vivian Taniguchi**

Participou do 63º Congresso Brasileiro de Cardiologia, realizado no período de 06 a 10 de setembro de 2008, com carga horária total de 23 horas e 20 minutos, na cidade de Curitiba - PR, na qualidade de

Autor(a) do Tema Livre Oral: "560 - Alta prevalência de calcificação ao ultra-som intra-coronariano associada à hiperfosfatemia em pacientes em hemodiálise" que concorreu ao Prêmio de Melhor Tema Livre Oral na Sessão: Temas Livres Oraís "(6367) Aterosclerose/Dislipidemia III" com os seguintes co-autores: Roberto F. Pecoits-Filho, Alexandre Manoel Varela

Curitiba, 10 de setembro de 2008.

Paulo Roberto Ferreira Rossi
Presidente do 63º Congresso
Brasileiro de Cardiologia

Antonio Carlos Palandri Chagas
Presidente da Sociedade
Brasileira de Cardiologia

Luiz Antonio de Almeida Campos
Diretor Científico da Sociedade
Brasileira de Cardiologia

PATROCÍNIO:



SANDOZ

Uma decisão saudável

REALIZAÇÃO:



AMB
Associação de Médicos Brasileiros

Artigo de revisão publicado

REFERÊNCIAS

1. Noronha IL, Schor N, Coelho SN, Jorgetti V, Romao Junior JE, Zatz R, et al. Nephrology, dialysis and transplantation in Brazil. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(11):2234-43.
2. Passos VM, Barreto SM, Lima-Costa MF. Detection of renal dysfunction based on serum creatinine levels in a Brazilian community: the Bambui Health and Ageing Study. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36(3):393-401.
3. SUS MdS-SdIHd. Morbidade Hospitalar do SUS por local de Internação. 2004; Available from: <http://www.datasus.gov.br>.
4. Sesso R, Lopes AA, Thomé FS. Resultados do Censo de Diálise da SBN. *J Bras Nefrol*. 2007;29(4):197 - 202.
5. Cusumano AM, Gonzalez Bedat MC. Chronic kidney disease in Latin America: time to improve screening and detection. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):594-600.
6. Qunibi WY. The CARE study and cardiovascular calcification. *Manag Care*. 2006;15(3 Suppl):1-
7. Sesso R, da Silva CB, Kowalski SC, Manfredi SR, Canziani ME, Draibe SA, et al. Dialysis care, cardiovascular disease, and costs in end-stage renal disease in Brazil. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007;23(1):126-30.
8. Das M, Aronow WS, McClung JA, Belkin RN. Increased prevalence of coronary artery disease, silent myocardial ischemia, complex ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy, mitral annular calcium, and aortic valve calcium in patients with chronic renal insufficiency. *Cardiol Rev*. 2006;14(1):14-7.
9. Sezer M, Ozcan M, Okcular I, Elitok A, Umman S, Umman B, et al. A potential evidence to explain the reason behind the devastating prognosis of coronary artery disease in uraemic patients: Renal insufficiency is associated with poor coronary collateral vessel development. *Int J Cardiol*. 2006.
10. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 1974;290(13):697-701.
11. Ritz E, McClellan WM. Overview: increased cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction: an emerging issue with far-reaching consequences. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(3):513-6.
12. Porter CJ, Stavroulopoulos A, Roe SD, Pointon K, Cassidy MJ. Detection of coronary and peripheral artery calcification in patients with chronic kidney disease stages 3 and 4, with and without diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(11):3208-13.
13. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1285-95.
14. Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(7):1927-39.
15. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108(17):2154-69.
16. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(2):218-23.
17. London GM. Alterations of arterial function in end-stage renal disease. *Nephron*. 2000;84(2):111-8. Epub 2000/02/05.
18. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial*. 2003;16(2):85-94. Epub 2003/03/19.
19. London GM. Vascular disease and atherosclerosis in uremia. *Blood Purif*. 2001;19(2):139-42.
20. Meir KS, Leitersdorf E. Atherosclerosis in the apolipoprotein-E-deficient mouse: a decade of progress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(6):1006-14.
21. Buzello M, Tornig J, Faulhaber J, Ehmke H, Ritz E, Amann K. The apolipoprotein e knockout mouse: a model documenting accelerated atherogenesis in uremia. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(2):311-6.
22. Bro S, Bentzon JF, Falk E, Andersen CB, Olgaard K, Nielsen LB. Chronic renal failure accelerates atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(10):2466-74.

23. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1478-83.
24. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(9):1731-40.
25. Moe SM, O'Neill KD, Fineberg N, Persohn S, Ahmed S, Garrett P, et al. Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(6):1152-8.
26. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(4):695-701.
27. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(3):394-401.
28. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res.* 2004;95(6):560-7.
29. Moe SM, Drueke TB. Management of secondary hyperparathyroidism: the importance and the challenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus, and calcium-phosphorus product. *Am J Nephrol.* 2003;23(6):369-79.
30. Cozzolino M, Dusso AS, Liapis H, Finch J, Lu Y, Burke SK, et al. The effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on kidney calcification in uremic rats. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(9):2299-308.
31. Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1993;91(4):1800-9.
32. Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingram RT. Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1994;94(4):1597-604.
33. Shanahan CM, Cary NR, Salisbury JR, Proudfoot D, Weissberg PL, Edmonds ME. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Monckeberg's sclerosis: evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification. *Circulation.* 1999;100(21):2168-76.
34. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell.* 1997;89(5):747-54.
35. Moe SM, Duan D, Doehle BP, O'Neill KD, Chen NX. Uremia induces the osteoblast differentiation factor *Cbfa1* in human blood vessels. *Kidney Int.* 2003;63(3):1003-11.
36. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Bohm R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet.* 2003;361(9360):827-33.
37. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, Axelsson J, Pecoits-Filho R, Gao P, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int.* 2005;67(6):2383-92.
38. Amann K, Wiest G, Zimmer G, Gretz N, Ritz E, Mall G. Reduced capillary density in the myocardium of uremic rats—a stereological study. *Kidney Int.* 1992;42(5):1079-85.
39. Tornig J, Amann K, Ritz E, Nichols C, Zeier M, Mall G. Arteriolar wall thickening, capillary rarefaction and interstitial fibrosis in the heart of rats with renal failure: the effects of ramipril, nifedipine and moxonidine. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(5):667-75.
40. Efstratiadis G, Tziomalos K, Mikhailidis DP, Athyros VG, Hatzitolios A. Atherogenesis in renal patients: a model of vascular disease? *Curr Vasc Pharmacol.* 2008;6(2):93-107.
41. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med.* 2001;161(9):1207-16.
42. Barri YM. Hypertension and kidney disease: a deadly connection. *Curr Hypertens Rep.* 2008;10(1):39-45.
43. Heyman SN, Khamaisi M, Rosen S, Rosenberger C. Renal Parenchymal Hypoxia, Hypoxia Response and the Progression of Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2008;28(6):998-1006.
44. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2008;117(19):2544-65.

45. Culleton BF, Larson MG, Evans JC, Wilson PW, Barrett BJ, Parfrey PS, et al. Prevalence and correlates of elevated serum creatinine levels: the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med.* 1999;159(15):1785-90.
46. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia.* 1989;32(4):219-26.
47. Jefferson JA, Shankland SJ, Pichler RH. Proteinuria in diabetic kidney disease: a mechanistic viewpoint. *Kidney Int.* 2008;74(1):22-36.
48. Chen NX, Moe SM. Arterial calcification in diabetes. *Curr Diab Rep.* 2003;3(1):28-32.
49. Satchell SC, Tooke JE. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? *Diabetologia.* 2008;51(5):714-25.
50. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5 Suppl 3):S142-56.
51. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 2003;63(3):793-808.
52. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, Kestenbaum B, Ball A, Sherrard DJ, et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int.* 2002;61(1):297-304.
53. Walker R. The CARI guidelines. Cardiovascular risk factors. Lipid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2005;10 Suppl 5:S231-4.
54. Renal, Association. Clinical Practice Guidelines Module 2: Complications of CKD Section 1: cardiovascular disease. <http://www.renal.org/guidelines/print/ComplicationsfinalDec07pdf>. 2007.
55. Vaziri ND, Moradi H. Mechanisms of dyslipidemia of chronic renal failure. *Hemodial Int.* 2006;10(1):1-7.
56. Attman PO, Alaupovic P. Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinemia--relation to renal function and dialysis. *Nephron.* 1991;57(4):401-10.
57. Quaschnig T, Krane V, Metzger T, Wanner C. Abnormalities in uremic lipoprotein metabolism and its impact on cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4 Suppl 1):S14-9.
58. Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(25):2375-84.
59. Vaziri ND, Deng G, Liang K. Hepatic HDL receptor, SR-B1 and Apo A-I expression in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(6):1462-6.
60. Bagdade J, Casaretto A, Albers J. Effects of chronic uremia, hemodialysis, and renal transplantation on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lab Clin Med.* 1976;87(1):38-48.
61. Jungers P, Massy ZA, Nguyen Khoa T, Fumeron C, Labrunie M, Lacour B, et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(12):2597-602.
62. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *Jama.* 2005;293(14):1737-45.
63. van Leuven SI, Franssen R, Kastelein JJ, Levi M, Stoes ES, Tak PP. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(1):3-7.
64. Gordin D, Forsblom C, Ronnback M, Parkkonen M, Waden J, Hietala K, et al. Acute hyperglycaemia induces an inflammatory response in young patients with type 1 diabetes. *Ann Med.* 2008;1-7.
65. 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. Epub 2008/01/11.
66. Merino A, Nogueras S, Buendia P, Ojeda R, Carracedo J, Ramirez-Chamond R, et al. Microinflammation and endothelial damage in hemodialysis. *Contrib Nephrol.* 2008;161:83-8.
67. Forstermann U. Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5(6):338-49.
68. Paparello J, Kshirsagar A, Battle D. Comorbidity and cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2002;22(6):494-506.
69. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation.* 2002;106(1):100-5.
70. van Guldener C, Stam F, Stehouwer CD. Hyperhomocysteinaemia in chronic kidney disease: focus on transmethylation. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(10):1026-31.
71. Bayes B, Pastor MC, Bonal J, Romero R. "New" cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease: role of folic acid treatment. *Kidney Int Suppl.* 2005(93):S39-43.

72. Selhub J. Public health significance of elevated homocysteine. *Food Nutr Bull.* 2008;29(2 Suppl):S116-25.
73. Moat SJ. Plasma total homocysteine: instigator or indicator of cardiovascular disease? *Ann Clin Biochem.* 2008;45(Pt 4):345-8.
74. Huang T, Yuan G, Zhang Z, Zou Z, Li D. Cardiovascular pathogenesis in hyperhomocysteinemia. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17(1):8-16.
75. Dallman PR. *Nutrition in Health and Disease.* Eastleigh, UK. John Libbey & Co. . 1996.
76. Eckardt KU. Anaemia in end-stage renal disease: pathophysiological considerations. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16 Suppl 7:2-8.
77. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(7):501-11.
78. Felker GM, Adams KF, Jr., Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(5):959-66.
79. Silverberg D. Outcomes of anaemia management in renal insufficiency and cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18 Suppl 2:ii7-12.
80. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
81. Vlagopoulos PT, Sarnak MJ. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Med Clin North Am.* 2005;89(3):587-611.
82. Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Pettitt D, Salem DN, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(11):3403-10.
83. Schrier RW. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):1-8.
84. Varela AM, Pecoits RFS. Interações entre a Doença Cardiovascular e a Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol.* 2006;28(3):74-80.
85. Nangaku M, Fujita T. Activation of the renin-angiotensin system and chronic hypoxia of the kidney. *Hypertens Res.* 2008;31(2):175-84.
86. Manrique C, Lastra G, Habibi J, Wei Y, Morris EM, Stump CS, et al. Methods in the evaluation of cardiovascular Renin Angiotensin aldosterone activation and oxidative stress. *Methods Mol Med.* 2007;139:163-80.
87. Cottone S, Lorito MC, Riccobene R, Nardi E, Mule G, Buscemi S, et al. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic renal failure. *J Nephrol.* 2008;21(2):175-9.
88. Himmelfarb J. Oxidative stress in hemodialysis. *Contrib Nephrol.* 2008;161:132-7.
89. Amann K, Breitbach M, Ritz E, Mall G. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(6):1018-22.
90. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergstrom 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(7):953-60.
91. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 11:28-31.
92. Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif.* 2001;19(1):53-61.
93. Block GA. Prevalence and clinical consequences of elevated Ca x P product in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2000;54(4):318-24.
94. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(6):1226-37.
95. Ferramosca E, Bellasi A, Ratti C, Raggi P. Ethio-pathogenesis, diagnosis and prevention of vascular calcification in end stage renal disease. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents.* 2005;3(2):165-71.
96. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality Risk for Dialysis Patients With Different Levels of Serum Calcium, Phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008.
97. Deluca HF. The vitamin D system: a view from basic science to the clinic. *Clin Biochem.* 1981;14(5):213-22.
98. Breslau NA, Pak CY. Hypoparathyroidism. *Metabolism.* 1979;28(12):1261-76.

99. Wills MR, Savory J. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Ann Clin Lab Sci.* 1981;11(3):252-61.
100. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(4):607-17.
101. Amann K, Ritz E, Wiest G, Klaus G, Mall G. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol.* 1994;4(10):1814-9.
102. Amann K, Tyralla K, Gross ML, Eifert T, Adamczak M, Ritz E. Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. *Clin Nephrol.* 2003;60 Suppl 1:S13-21.
103. Koch M, Gradaus F, Schoebel FC, Leschke M, Grabensee B. Relevance of conventional cardiovascular risk factors for the prediction of coronary artery disease in diabetic patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(6):1187-91.
104. Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(4):718-23.
105. Nakamura S, Uzu T, Inenaga T, Kimura G. Prediction of coronary artery disease and cardiac events using electrocardiographic changes during hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(3):592-9. Epub 2000/09/08.
106. Schmidt A, Stefenelli T, Schuster E, Mayer G. Informational contribution of noninvasive screening tests for coronary artery disease in patients on chronic renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(1):56-63. Epub 2001/01/03.
107. Langford EJ, de Belder AJ, Cairns H, Hendry BM, Wainwright RJ. Non-invasive cardiac investigations in patients awaiting renal transplantation. *J R Soc Med.* 1997;90(3):136-7.
108. Ferreira PA, de Lima VC, Campos Filho O, Gil MA, Cordovil A, Machado CV, et al. Feasibility, safety and accuracy of dobutamine/atropine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease in renal transplant candidates. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(1):45-51.
109. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, Gregson H, Streather CP, Collinson PO, et al. Dobutamine stress echocardiography and the resting but not exercise electrocardiograph predict severe coronary artery disease in renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(10):2207-14.
110. Pilmore H. Cardiac assessment for renal transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6(4):659-65.
111. Yock PG, Fitzgerald PJ, Linker DT, Angelsen BA. Intravascular ultrasound guidance for catheter-based coronary interventions. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(6 Suppl B):39B-45B.
112. Fitzgerald PJ, St Goar FG, Connolly AJ, Pinto FJ, Billingham ME, Popp RL, et al. Intravascular ultrasound imaging of coronary arteries. Is three layers the norm? *Circulation.* 1992;86(1):154-8.
113. Fitzgerald PJ, Ports TA, Yock PG. Contribution of localized calcium deposits to dissection after angioplasty. An observational study using intravascular ultrasound. *Circulation.* 1992;86(1):64-70.
114. Friedrich GJ, Moes NY, Muhlberger VA, Gabl C, Mikuz G, Hausmann D, et al. Detection of intralumenal calcium by intracoronary ultrasound depends on the histologic pattern. *Am Heart J.* 1994;128(3):435-41.
115. Mintz GS, Douek P, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, et al. Target lesion calcification in coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(5):1149-55.
116. Tuzcu EM, Berkalp B, De Franco AC, Ellis SG, Goormastic M, Whitlow PL, et al. The dilemma of diagnosing coronary calcification: angiography versus intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(4):832-8.
117. Hausmann D, Johnson JA, Sudhir K, Mullen WL, Friedrich G, Fitzgerald PJ, et al. Angiographically silent atherosclerosis detected by intravascular ultrasound in patients with familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia: correlation with high density lipoproteins. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(7):1562-70.
118. Guimaraes JI, Abizaid A, Costantine C, Mattos LA, Caixeta A, Stadler N, et al. [Guidelines for the indications of intracoronary ultrasonography in clinical practice]. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81 Suppl 2:1-10. Diretriz de indicacoes do ultra-som intracoronariano na pratica clinica.
119. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987;316(22):1371-5.
120. Hermiller JB, Tenaglia AN, Kisslo KB, Phillips HR, Bashore TM, Stack RS, et al. In vivo validation of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries. *Am J Cardiol.* 1993;71(8):665-121.
121. Birnbaum Y, Fishbein MC, Luo H, Nishioka T, Siegel RJ. Regional remodeling of atherosclerotic arteries: a major determinant of clinical manifestations of disease. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(5):1149-64.

122. Nakamura M, Nishikawa H, Mukai S, Setsuda M, Nakajima K, Tamada H, et al. Impact of coronary artery remodeling on clinical presentation of coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):63-9.
123. Gruberg L, Rai P, Mintz GS, Canos D, Pinnow E, Satler LF, et al. Impact of renal function on coronary plaque morphology and morphometry in patients with chronic renal insufficiency as determined by intravascular ultrasound volumetric analysis. *Am J Cardiol.* 2005;96(7):892-6.
124. Sharples EJ, Pereira D, Summers S, Cunningham J, Rubens M, Goldsmith D, et al. Coronary artery calcification measured with electron-beam computerized tomography correlates poorly with coronary artery angiography in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(2):313-9.
125. Guimaraes JI, Moffa PJ, Uchida AH. [Standardization of equipment and techniques to the use of electrocardiography and high-resolution electrocardiography exams]. *Arq Bras Cardiol.* 2003;80(5):572-8. Normatizacao dos equipamentos e tecnicas para a realizacao de exames de eletrocardiografia e eletrocardiografia de alta resolucao.
126. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.
127. [II Guidelines on Ergometric Tests of the Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78 Suppl 2:1-17. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergometrico.
128. Jost S, Deckers JW, Nikutta P, Rafflenbeul W, Wiese B, Hecker H, et al. Progression of coronary artery disease is dependent on anatomic location and diameter. The INTACT investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21(6):1339-46.
129. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1478-92.
130. Stinghen AE, Goncalves SM, Martines EG, Nakao LS, Riella MC, Aita CA, et al. Increased Plasma and Endothelial Cell Expression of Chemokines and Adhesion Molecules in Chronic Kidney Disease. *Nephron Clin Pract.* 2009;111(2):c117-c26.
131. Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N, Kagan A. The epidemiology of coronary heart disease--the Framingham enquiry. *Proc R Soc Med.* 1962;55:265-71.
132. Kagan A, Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N. The Framingham study: a prospective study of coronary heart disease. *Fed Proc.* 1962;21(4)Pt 2:52-7.
133. Kadish AH, Buxton AE, Kennedy HL, Knight BP, Mason JW, Schuger CD, et al. ACC/AHA clinical competence statement on electrocardiography and ambulatory electrocardiography: A report of the ACC/AHA/ACP-ASIM task force on clinical competence (ACC/AHA Committee to develop a clinical competence statement on electrocardiography and ambulatory electrocardiography) endorsed by the International Society for Holter and noninvasive electrocardiology. *Circulation.* 2001;104(25):3169-78.
134. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation.* 2002;106(14):1883-92.
135. Quinones MA, Douglas PS, Foster E, Gorcsan J, 3rd, Lewis JF, Pearlman AS, et al. ACC/AHA clinical competence statement on echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians-American Society of Internal Medicine Task Force on clinical competence. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16(4):379-402.
136. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(3):217-24.
137. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Asmus HG, Kramer W, et al. Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics. *Kidney Blood Press Res.* 2004;27(4):259-66.
138. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1395-407. Epub 2009/04/01.
139. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl.* 2003(84):S207-10.

140. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. The correction of anemia in patients with the combination of chronic kidney disease and congestive heart failure may prevent progression of both conditions. *Clin Exp Nephrol*. 2008.
141. Macdougall IC, Cooper AC. Hyporesponsiveness to erythropoietic therapy due to chronic inflammation. *Eur J Clin Invest*. 2005;35 Suppl 3:32-5.
142. Sekiguchi N, Inoguchi T, Kobayashi K, Nawata H. Effect of erythropoietin on endothelial cell apoptosis induced by high glucose. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;66 Suppl 1:S103-7.
143. Nissen SE. Application of intravascular ultrasound to characterize coronary artery disease and assess the progression or regression of atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2002;89(4A):24B-31B.
144. Pasterkamp G, Schoneveld AH, van der Wal AC, Haudenschild CC, Clarijs RJ, Becker AE, et al. Relation of arterial geometry to luminal narrowing and histologic markers for plaque vulnerability: the remodeling paradox. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(3):655-62.
145. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation*. 2002;105(8):939-43.
146. Raffel OC, Merchant FM, Tearney GJ, Chia S, Gauthier DD, Pomerantsev E, et al. In vivo association between positive coronary artery remodelling and coronary plaque characteristics assessed by intravascular optical coherence tomography. *Eur Heart J*. 2008;29(14):1721-8.
147. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes : an intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2000;101(6):598-603.