

Avaliação da espessura médio-intimal em pacientes com doença renal crônica não dialítica: estudo prospectivo de 24 meses

Evaluation of intima-media thickness in patients with chronic kidney disease not on dialysis: a prospective study of 24 months

Autores

Andrea Gaspar Marcos¹

Renato Watanabe¹

Marcelo Montebello Lemos¹

Maria Eugenia Fernandes Canziani¹

¹ Universidade Federal de São Paulo.

Data de submissão: 11/06/2013.

Data de aprovação: 03/11/2013.

Correspondência para:

Maria Eugenia Fernandes Canziani.

Universidade Federal de São Paulo.

Rua Pedro de Toledo, nº 282, Vila Clementino. São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04039-000.

E-mail: dialisefor@uol.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20140007

RESUMO

Introdução: O aumento da espessura média-intimal (EMI) avaliada por ultrassom é um preditor de risco cardiovascular na população geral. Porém, em pacientes com doença renal crônica nos estágios iniciais, essa associação ainda não está bem estabelecida. **Objetivo:** Avaliar a associação EMI com a ocorrência de eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes nos estágios iniciais da doença renal crônica. **Métodos:** A análise post hoc de uma coorte de pacientes nos estágios 2-4 da DRC. Foram avaliados dados laboratoriais, ultrassom da artéria carótida e tomografia coronariana no início do estudo e a ocorrência de óbito, em seguimento por 24 meses. **Resultados:** Um total de 117 pacientes (57 ± 11 anos, 61% sexo masculino) foram avaliados. A taxa de filtração glomerular foi 36 ± 17 mL/min, 96% dos pacientes eram hipertensos, 23% diabéticos e 27% obesos. Calcificação arterial coronariana esteve presente em 48% dos pacientes, sendo mais prevalente em pacientes nos estágios mais avançados da DRC ($p = 0,02$). EMI foi 0,6 mm (0,4-0,7 mm). Comparado aos pacientes com EMI < 0,6mm, aqueles com EMI $\geq 0,6$ mm eram mais velhos ($p = 0,001$), apresentavam maior prevalência do sexo masculino ($p = 0,001$), menor taxa de filtração glomerular ($p = 0,01$) e maior proporção de pacientes com calcificação ($p = 0,001$). Não foi observada relação entre a espessura média-intimal e a ocorrência de evento cardiovascular e óbito. **Conclusão:** A espessura médio-intimal em pacientes DRC se associou à calcificação coronariana, mas não à ocorrência de eventos cardiovasculares e óbito, em um seguimento de 24 meses.

Palavras-chave: doenças cardiovasculares; espessura intima-media carotídea; insuficiência renal crônica; mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Increased carotid intima-media thickness (IMT) is considered a marker of early-onset atherosclerosis and it seems to predict cardiovascular events in general population. The prognostic value of IMT in patients with early-stage chronic kidney disease (CKD) has not been clearly established. **Objective:** We aimed to evaluate the association between IMT and cardiovascular (CV) events and mortality in CKD patients. **Methods:** A cohort of CKD patients in stage 2-4 was evaluated the occurrence of CV events and death in a 24 months follow-up. Laboratory data, carotid ultrasound and coronary computed tomography were performed at baseline. **Results:** A total of 117 patients (57 ± 11 years-old, 61% male) were evaluated. Mean glomerular filtration rate (eGFR) was 36 ± 17 mL/min, 96% of patients had hypertension, 23% diabetes and 27% were obese. Coronary calcification was found in 48% of the patients, with higher prevalence among CKD stage 4 ($p = 0.02$). The median value of IMT was 0.6 mm (0.4-0.7 mm). When compared to patients with IMT ≤ 0.6 mm, those with IMT > 0.6 mm were older ($p = 0.001$), had higher prevalence of male ($p = 0.001$) and had lower eGFR ($p = 0.01$). These patients also had higher prevalence of coronary calcification ($p = 0.001$). During the follow-up, there were no differences in the occurrence of cardiovascular events and deaths between the two groups. **Conclusion:** IMT in early-stage CKD patients was related to coronary calcification, but not with the occurrence of cardiovascular events or death.

Keywords: cardiovascular diseases; carotid intima-media thickness; mortality; renal insufficiency, chronic.

INTRODUÇÃO

Os mecanismos fisiopatológicos da aterosclerose em pacientes portadores de doença renal crônica (DRC) ainda não estão totalmente estabelecidos. Contudo, sabe-se que além dos fatores de risco tradicionais descritos no estudo *Framingham Heart*, outros fatores relacionados à uremia, tais como a hiperfosfatemia, hiperparatireoidismo e aumento de citocinas pró-inflamatórias, corroboram para o desenvolvimento da doença nessa população.^{1,2}

A medida da espessura média-intimal (EMI) aferida por ultrassonografia (USG) de carótida tem sido utilizada para identificar e monitorar alterações pré-clínicas da aterosclerose e, atualmente, é recomendada para avaliação do risco cardiovascular.^{3,4} De fato, na população geral, a EMI da artéria carótida é preditor independente de doença coronariana, após ajuste de fatores de risco de doença cardiovascular.^{5,6} Alguns estudos apontaram que a EMI é um preditor de evento cardiovascular em pacientes submetidos a hemodiálise.⁷⁻¹⁰ Entretanto, existem poucos estudos avaliando a EMI nas fases iniciais da DRC, sendo os dados destes divergentes.¹¹⁻¹³ Este estudo teve como objetivo avaliar a associação entre a EMI e a ocorrência de eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com DRC na fase não-dialítica.

MÉTODOS

Esta é uma análise *post hoc* de um estudo prospectivo em que 117 pacientes foram acompanhados por um período de 24 meses.^{2,14} Todos os pacientes tinham mais de 18 anos e estavam em acompanhamento com o nefrologista há pelo menos três meses. Os critérios de exclusão foram: doença inflamatória crônica, neoplasia confirmada, presença do vírus da imunodeficiência humana, hepatite viral e uso crônico de corticosteroides. Entre os pacientes acompanhados, 82% estavam em uso de um inibidor da enzima conversora de angiotensina, 77% em uso de diuréticos, 42% usavam betabloqueadores e 42% usavam bloqueadores do canal de cálcio. O uso de estatina foi observado em 34% pacientes, 32% pacientes usavam sevelamer, 5% usavam calcitriol e 5% usavam carbonato de cálcio. A administração dos medicamentos descritos foi mantida durante o período de acompanhamento.

O consentimento informado foi obtido de todos os pacientes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo.

PROTOCOLO DO ESTUDO

No início do estudo, todos os pacientes realizaram exames laboratoriais, mensuração do escore de cálcio com o uso de tomografia coronariana e medição da espessura da carótida por USG. A presença de eventos cardiovasculares (angina, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico) ou óbito foi observada em um período de 24 meses.

ANÁLISE LABORATORIAL

As coletas de sangue foram realizadas após 12 horas de jejum, e incluíram dosagens séricas de creatinina, hemoglobina, fósforo, cálcio ionizado, fosfatase alcalina, hormônio intacto da paratireoide [(PTHi); *chemiluminescence immunoassay* (Immulite; DPC-Biermann, Bad Nauheim, Germany)], colesterol e triglicerídeos. A taxa de filtração glomerular (eGFR) foi estimada usando a equação CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*).¹⁵ A proteína urinária foi mensurada em coleta de 24 horas, considerando-se proteinúria quando a concentração de proteínas ultrapassou 150 mg/24h.

A hiperfosfatemia, a hipercalcemia e o hiperparatireoidismo foram considerados se os níveis séricos de cálcio, fósforo e PTH, estivessem acima do limite de normalidade (> 4,6mg/dL, > 1,40 mmol/L e > 65 pg/mL, respectivamente), de acordo com as diretrizes do *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) [*Guideline on Mineral and Bone Disorder of Chronic Kidney Disease*].¹⁶

CALCIFICAÇÃO DE ARTÉRIA CORONÁRIA

A calcificação coronariana foi determinada utilizando-se um tomógrafo *multislice* de 16 canais (LightSpeed Pro 16 - GE Healthcare, Milwaukee, EUA), *gantry rotation* de 0,4s; colimação 2,5 mm; tempo de reconstrução de seis tomadas por segundo. Um ponto de corte igual ou superior a 130 Unidades de Hounsfield (HU) foi usado para definir a presença de cálcio. O momento da aquisição das imagens foi sincronizado com a diástole do ciclo cardíaco por meio de monitoramento eletrocardiográfico.

As imagens foram analisadas por um radiologista sem acesso às informações clínicas ou bioquímicas dos pacientes. Como descrito por Agatston, o escore de cálcio foi determinado multiplicando-se a área de cada lesão calcificada por um fator numérico

correspondente ao pico de intensidade dos *pixels* para cada lesão. A soma das lesões de todas as artérias coronárias foi usada para análise e representada pelo seu valor numérico em Unidades Agatston (UA) [Agaston *et al.*, 1990]. A presença de calcificação coronariana foi definida pela observação do escore de cálcio acima de 10 UA.

ULTRASSONOGRRAFIA

A mensuração da EMI da artéria carótida foi determinada em todos os pacientes através da ultrassonografia de alta resolução (*Ultrasound HDI 3000; ATL Ultrasound Incorporation, Bothell, EUA*) usando uma sonda linear e transdutor digital de 7.0 MHz com foco variável, conforme descrito anteriormente [Pignoli *et al.*, 1986; Garipey *et al.*, 1993]. Os exames foram realizados no período da manhã por um examinador sem acesso às informações clínicas ou bioquímicas dos pacientes. A EMI foi obtida pela medida da distância entre duas linhas ecogênicas representadas pelas interfaces lúmen-íntima e média-adventícia da parede da artéria. Como a USG é incapaz de diferenciar a camada íntima da média, a medida representa o valor do complexo médio-intimal. Foi considerado alterado um valor da EMI maior que 0,9 mm, de acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.¹⁷

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os valores das variáveis foram descritos como média \pm desvio padrão (DP), mediana e intervalo interquartil ou frequência. Devido ao pequeno número de pacientes no estágio 5 ($n = 5$), estes foram agrupados com aqueles no estágio 4. Nas comparações entre grupos foram utilizados teste *t* não pareado, Mann-Whitney e ANOVA quando apropriado. O teste de Bonferroni foi utilizado como complemento da ANOVA quando houve diferença entre os grupos. Variáveis categóricas utilizou-se teste do Qui-quadrado. A correlação entre EMI e as demais variáveis foram avaliadas com correlação Spearman. O tempo livre de evento cardiovascular e a sobrevida foram avaliados por meio de curvas de Kaplan-Meier. A comparação entre as curvas foi realizada com o uso do teste log-rank, considerando um nível de significância de 5%. O valor de *p* menor que 0,05 foi considerado significativo. Os cálculos foram realizados no programa SPSS 18.0 for *Windows*[®] (SPSS Inc., Chicago, EUA).

RESULTADOS

As características dos 117 pacientes envolvidos no estudo estão apresentadas na Tabela 1. Os pacientes eram predominantemente do sexo masculino, 23% eram diabéticos e 27% eram obesos (índice de massa corporal superior a 30 kg/m²). Proteinúria foi encontrada em 58% dos pacientes. Valores de colesterol total superiores a 200 mg/dL foram observados em 32% dos pacientes. Cinquenta e seis pacientes (48%) possuíam colesterol LDL acima de 100 mg/dL, 22% apresentaram colesterol HDL abaixo de 40 mg/dL e 43% tinham níveis de triglicérides maiores que 150 mg/dL. Em relação às alterações do metabolismo mineral e ósseo, 36% dos pacientes tinham elevada concentração de PTHi, 13% hiperfosfatemia e 2,5% hipercalcemia.

Dezessete pacientes (14%) encontravam-se no estágio 2, 46 (39%) no estágio 3 e 54 (47%) nos estágios 4/5. Maior porcentagem de homens, valores de fósforo, fosfatase alcalina e paratormônio mais elevados e menor concentração de hemoglobina foram observadas nos estágios 4/5. Observou-se menor prevalência de hipertensão no estágio 3. Não houve diferenças nas demais variáveis.

Cinquenta e seis pacientes (48%) apresentavam calcificação arterial coronariana (CAC), sendo que o escore de cálcio destes pacientes foi de 334 UA (108 - 856 UA). Não se observou diferença significativa no escore de cálcio entre os estágios da DRC; entretanto, a prevalência de pacientes com calcificação foi significativamente maior nos estágios mais avançados (11 *versus* 21 *versus* 42%, $p = 0,02$, estágios 2, 3 e 4/5, respectivamente).

A mediana da EMI obtida foi 0,60 mm (0,47-0,72 mm). Apenas oito pacientes apresentaram valores maiores que 0,90 mm, sendo dois no estágio 3 e seis nos estágios 4/5. Observou-se tendência a valores mais elevados de EMI nos estágios 4/5 da DRC ($p = 0,09$; Figura 1A). Maior proporção de pacientes com valores da EMI acima da mediana foi observada nos estágios mais avançados da DRC ($p = 0,03$; Figura 1B). Observou-se correlação entre a EMI e o escore de cálcio, conforme observado na Figura 2.

Durante o estudo, 20 pacientes iniciaram diálise, nove pacientes perderam o seguimento e um paciente realizou transplante renal. Ocorreram 15 eventos cardiovasculares e quatro óbitos neste período. Os eventos cardiovasculares observados foram: angina ($n = 4$), acidente vascular encefálico ($n = 3$), infarto

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO NO INÍCIO DO ESTUDO

Característica	Todos	Estágio 2	Estágio 3	Estágio 4-5	Valor de <i>p</i>
Número (%)	117	17 (15)	46 (39)	54 (46)	
Idade (anos)	57 ± 11	56 ± 9	55 ± 12	58 ± 11	0,44
Homens (%)	46 (39)	6 (35)	13 (28)	27 (50)	0,11
Hipertensão (%)	113 (96)	17 (100)	42 (91)	54 (100)	0,02
Diabetes (%)	27 (23)	4 (23)	10 (22)	13 (24)	0,96
IMC (kg/m ²)	27 ± 5	30 ± 6	26 ± 5	26 ± 5	0,06
Creatinina (mg/dL)	1,8 ± 0,9	0,94 ± 0,24	1,4 ± 0,7	2,3 ± 0,8	0,001 ^a
TFG estimada (mL/min/1,73m ²)	36 ± 17	69 ± 7	42 ± 9	21 ± 5	0,001 ^a
Proteinúria (mg/24h)	205 (0-650)	0 (0-287)	165 (0-562)	255 (0-822)	0,56
Hemoglobina (g/dL)	12,8 ± 1,8	13,3 ± 1,2	12,9 ± 1,6	11,6 ± 1,7	0,001 ^a
Fósforo (mg/dL)	3,8 ± 0,7	3,3 ± 0,6	3,6 ± 0,6	4,0 ± 0,8	0,001 ^b
Cálcio iônico (mmol/L)	1,3 ± 0,6	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,7	1,3 ± 0,5	0,57
Fosfatase alcalina (U/L)	81 (66-103)	72 (60-87)	80 (80-103)	83 (68-111)	0,11
Paratormônio (pg/mL)	103 (62-192)	56 (39-100)	80 (47-141)	158 (92-257)	0,001 ^b
LDL Colesterol (mg/dL)	101 ± 28	98 ± 18	105 ± 34	99 ± 24	0,48
HDL Colesterol (mg/dL)	50 ± 14	51 ± 18	49 ± 12	52 ± 14	0,44
Triglicérides (mg/dL)	127 (98-192)	147 (74-248)	122 (98-203)	127 (102-173)	0,35
Escore de cálcio (UA)	9 (0-325)	42 (0-223)	0 (0-144)	24 (0-459)	0,26
Espessura médio intimal (mm)	0,6 (0,4-0,7)	0,5 (0,4-0,6)	0,6 (0,4-0,7)	0,6 (0,4-0,8)	0,09

Valores em média ± DP, mediana (intervalo interquartil) ou números (porcentagem). ^a Todos os estágios são diferentes; ^b Apenas o estágio 4 é diferente; IMC: Índice de Massa Corporal; TFG: Taxa de filtração glomerular.

Figura 1. Espessura médio intimal nos diferentes estágios da DRC (A) porcentagem de pacientes com EMI ≥ 0,6 mm (B).

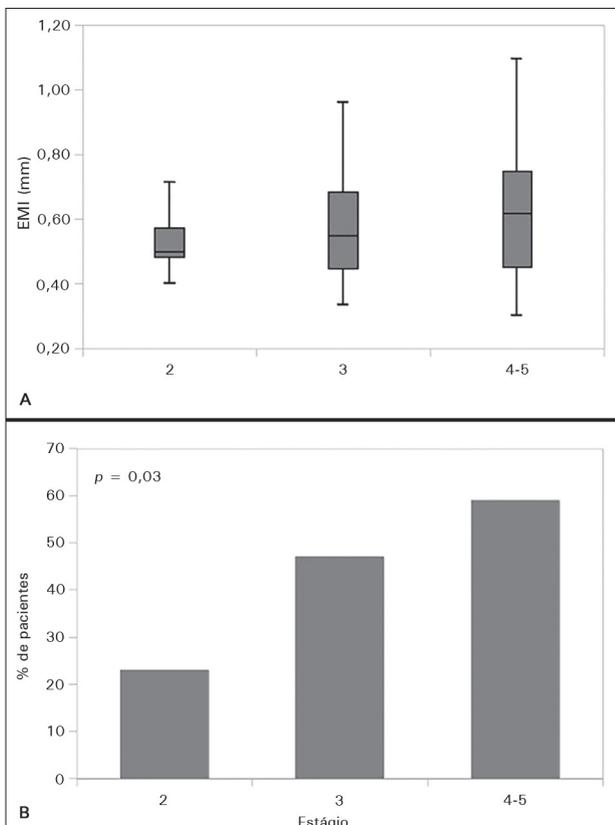
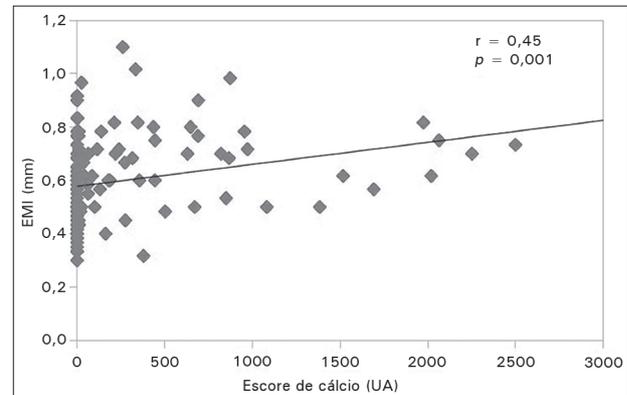


Figura 2. Correlação entre espessura médio intimal (EMI) e escore de cálcio.



agudo do miocárdio (n = 3), emergência hipertensiva (n = 2), arritmia (n = 1), ataque isquêmico transitório (n = 1) e falência cardíaca (n = 1). Os óbitos ocorreram em um paciente no estágio 2 e três nos estágios 4/5. Os óbitos foram atribuídos a infarto agudo do miocárdio, pancreatite, acidente e causa desconhecida. O valor da EMI não diferiu entre os pacientes que apresentaram evento cardiovascular [0,60 mm (0,46-0,72 mm) vs. 0,70 mm (0,50-0,82 mm); *p* = 0,75], ou que foram a óbito [0,60 mm (0,53-0,70 mm) vs. 0,66 mm (0,47-0,72 mm); *p* = 0,60].

Na Tabela 2, observa-se que os pacientes com EMI acima da mediana ($\geq 0,60$ mm) apresentavam maior idade, predomínio do sexo masculino e menor *taxa de filtração glomerular*, havendo também maior proporção de pacientes com calcificação coronariana. A ocorrência de eventos cardiovasculares (9% *vs.* 16%, $p = 0,26$) e óbito (1,8% *vs.* 4,8%, $p = 0,37$) foi semelhante nos dois grupos. Conforme pode ser visto nas Figuras 3A e 3B, os tempos livres de evento cardiovascular e óbito não diferiram entre os dois grupos.

DISCUSSÃO

Neste estudo, mais de 90% dos pacientes com DRC na fase pré-dialítica apresentaram a EMI da carótida dentro dos padrões de normalidade estipulados pela VI Diretriz Brasileira de Hipertensão. Entretanto, observou-se relação entre a EMI e a presença de calcificação coronariana no início do estudo. No seguimento de 24 meses, a EMI não se associou à ocorrência de eventos cardiovasculares ou óbito.

Os valores médios da EMI descritos em coortes de pacientes com DRC são bastante amplos e variam de 0,50 a 1,03 mm.^{13,18} Essa variação pode ser parcialmente explicada pela heterogeneidade das populações estudadas, com inclusão de pacientes em diálise, maior ou menor proporção de pacientes com diabetes, além

da utilização de diferentes técnicas para mensuração da EMI.⁴ O valor baixo de EMI observado nesta população poderia sugerir que os pacientes selecionados no presente estudo tinham um risco cardiovascular baixo, entretanto, os valores mensurados equivalem àqueles reportados por outros autores que avaliaram pacientes com características semelhantes.^{12,18}

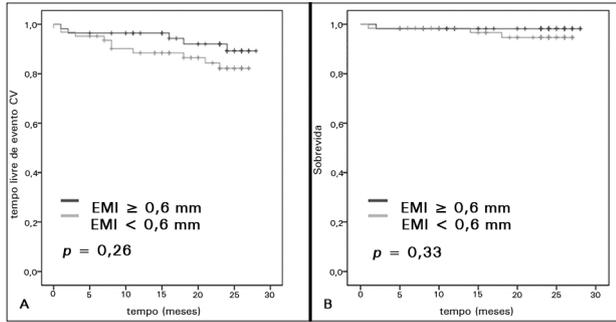
Vários fatores têm sido implicados na gênese da aterosclerose.^{1,3} Os homens apresentam uma maior prevalência de aterosclerose, sendo a causa dessa maior vulnerabilidade ainda não completamente esclarecida. Sugere-se que a menor quantidade de estrógeno circulante, ao qual se atribui propriedades de vasodilatação, possa ser uma explicação.^{19,20} A associação entre idade e aterosclerose reflete as degenerações que o endotélio sofre no decorrer dos anos, sendo esta provavelmente uma consequência da exposição aos fatores de risco, tais como hipertensão, estresse oxidativo, hiperglicemia entre outros.² No presente estudo, a EMI se relacionou tanto à idade como ao sexo masculino.

Uma associação entre a perda de função renal e aumento da EMI tem sido descrita;^{18,21-23} entretanto, temos trabalho que não descreve essa relação.¹² Em nosso estudo, maior prevalência de pacientes com EMI acima da mediana nos estágios mais avançados

TABELA 2 CARACTERÍSTICAS E ANÁLISE DA POPULAÇÃO DIVIDIDA DE ACORDO COM O VALOR DA MEDIANA DA EMI

Característica	EMI < 0,6	EMI \geq 0,6	Valor de p
Número (%)	55 (47)	62 (53)	
Idade (anos)	51 \pm 11	62 \pm 8	0,001
Homens (%)	25 (25)	47 (75)	0,001
Hipertensão (%)	52 (94)	61 (98)	0,25
Diabetes (%)	12 (21)	15 (24)	0,76
IMC (Kg/m ²)	27 \pm 6	26 \pm 5	0,61
Creatinina (mg/dL)	1,6 \pm 5,2	1,9 \pm 0,2	0,07
TFG estimada (mL/min/1,73m ²)	41 \pm 19	33 \pm 16	0,01
Proteinúria (mg/24h)	340 (0-600)	500 (0-500)	0,46
Hemoglobina (g/dL)	12,3 \pm 1,8	12,5 \pm 1,7	0,67
Fósforo (mg/dL)	3,2 \pm 0,9	3,3 \pm 0,7	0,91
Cálcio Iônico (mmol/L)	1,28 \pm 0,06	1,3 \pm 0,6	0,58
Fosfatase alcalina (U/L)	77 (36-263)	84,5 (48-260)	0,11
Paratormônio (pg/mL)	110 (18-502)	97 (20-1100)	0,65
LDL colesterol (mg/dL)	100 \pm 30	102 \pm 26	0,92
HDL colesterol (mg /dL)	51 \pm 13	51 \pm 15	0,93
Triglicérides (mg/dL)	159 (48-680)	156 (41-467)	0,83
Escore de cálcio (UA)	0 (0-18)	138 (1-639)	0,22
Pacientes calcificados (%)	16 (29)	42 (67)	0,001

Figura 3. Tempo livre de eventos cardiovasculares e sobrevida dos pacientes, de acordo com o valor da espessura médio-intimal.



da DRC foi encontrada, sugerindo que a uremia, e fatores a ela relacionados, tais como hipertensão, diabetes, dislipidemia, distúrbios do metabolismo mineral e ósseo, inflamação e aumento do estresse oxidativo possam induzir ou agravar o processo de aterosclerose nessa população.²⁴⁻²⁷

Estudos que avaliam a relação entre a EMI e a calcificação vascular na DRC são escassos. Kurnatowska *et al.*,²⁸ ao avaliarem pacientes submetidos à diálise, observaram uma correlação direta entre a EMI e o escore de cálcio. Esses dados são semelhantes aos encontrados em nosso estudo, que avaliou pacientes nas fases iniciais da DRC. A calcificação vascular é prevalente e precoce, sendo observada em todos os estágios da doença renal.^{29,30} A presença de calcificação coronariana se associa a um aumento significativo de risco de eventos cardiovasculares nessa população.^{14,31}

A relação entre a EMI e a ocorrência de eventos cardiovasculares foi investigada em diferentes estudos.¹ Em concordância com nosso trabalho, Zoungas *et al.*¹³ não encontraram associação. No entanto, Szeto *et al.*¹¹ observaram que a EMI foi um forte preditor de eventos cardiovasculares em um coorte de pacientes com DRC nos estágios 3 e 4. Destaca-se neste estudo, que a mediana da EMI foi de 0,8 mm, indicando uma população com lesões mais avançadas que aquela encontrada em nossa população. Além disso, o maior tempo de observação (48 meses) permitiu a ocorrência de um maior número de eventos cardiovasculares. Vale ressaltar que, assim como nosso estudo, Szeto *et al.*¹¹ não observaram associação entre EMI e mortalidade. A associação entre EMI e mortalidade, contudo, já foi descrita em pacientes submetidos à diálise.³² Nesse estudo, os autores relatam a ocorrência de óbito de 30% dos pacientes em 2 anos de seguimento. No nosso estudo, no mesmo período de acompanhamento,

observamos apenas 3% de óbito, sugerindo a maior gravidade das lesões cardiovasculares em pacientes submetidos à diálise.

Apesar da amostra relativamente pequena e a reduzida ocorrência de eventos cardiovasculares e óbitos durante o seguimento, nosso estudo confirma que a EMI é um marcador de doença cardiovascular, visto a sua relação com o escore de calcificação. Outros estudos são necessários para avaliar a EMI em pacientes com DRC.

CONCLUSÃO

A espessura médio-intimal em pacientes com DRC não dialítica se associou à calcificação coronariana, mas não à ocorrência de eventos cardiovasculares e óbito, em um seguimento de 24 meses.

REFERÊNCIAS

1. Dawber TR. The Framingham study: the epidemiologic of atherosclerotic disease. Cambridge: Harvard University Press; 1980.
2. Lemos MM, Watanabe R, Carvalho AB, Jancikic AD, Sanches FM, Christofalo DM, et al. Effect of rosuvastatin and sevelamer on the progression of coronary artery calcification in chronic kidney disease: a pilot study. *Clin Nephrol* 2013;80:1-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CN107630>
3. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose, Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2008. 88 S2-18.
4. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122:e584-636. PMID: 21098428
5. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:529-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004080656>
6. Kieltyka L, Urbina EM, Tang R, Bond MG, Srinivasan SR, Berenson GS. Framingham risk score is related to carotid artery intima-media thickness in both white and black young adults: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 2003;170:125-30. PMID: 12957690 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150\(03\)00244-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150(03)00244-2)
7. Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2458-64.
8. Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, Nagasue K, Okuno S, Kim M, et al. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:576-9. PMID: 12612958 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2003.50090>
9. Kato A, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003;64:1472-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00205.x>

10. Ekart R, Hojs R, Hojs-Fabjan T, Balon BP. Predictive value of carotid intima media thickness in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2005;29:615-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.2005.29098.x>
11. Szeto CC, Chow KM, Woo KS, Chook P, Ching-Ha Kwan B, Leung CB, et al. Carotid intima media thickness predicts cardiovascular diseases in Chinese predialysis patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1966-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006101184>
12. Leskinen Y, Lehtimäki T, Loimaala A, Lautamatti V, Kallio T, Huhtala H, et al. Carotid atherosclerosis in chronic renal failure—the central role of increased plaque burden. *Atherosclerosis* 2003;171:295-302. PMID: 14644400 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2003.08.010>
13. Zoungas S, Cameron JD, Kerr PG, Wolfe R, Muske C, McNeil JJ, et al. Association of carotid intima-medial thickness and indices of arterial stiffness with cardiovascular disease outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;50:622-30. PMID: 17900462 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.07.012>
14. Watanabe R, Lemos MM, Manfredi SR, Draibe SA, Canziani ME. Impact of cardiovascular calcification in non-dialyzed patients after 24 months of follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:189-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.06240909>
15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12. PMID: 19414839
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group.; KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;S1-130. PMID: 19644521
17. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:1-51.
18. Preston E, Ellis MR, Kulinskaya E, Davies AH, Brown EA. Association between carotid artery intima-media thickness and cardiovascular risk factors in CKD. *Am J Kidney Dis* 2005;46:856-62. PMID: 16253725 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.07.048>
19. Venkov CD, Rankin AB, Vaughan DE. Identification of authentic estrogen receptor in cultured endothelial cells. A potential mechanism for steroid hormone regulation of endothelial function. *Circulation* 1996;94:727-33. PMID: 8772695 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.94.4.727>
20. Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon RO 3rd. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994;89:2545-51. PMID: 8205663 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.89.6.2545>
21. Ito H, Komatsu Y, Mifune M, Antoku S, Ishida H, Takeuchi Y, et al. The estimated GFR, but not the stage of diabetic nephropathy graded by the urinary albumin excretion, is associated with the carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-9-18>
22. Tanaka M, Abe Y, Furukado S, Miwa K, Sakaguchi M, Sakoda S, et al. Chronic kidney disease and carotid atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:47-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.03.018>
23. Makita S, Abiko A, Naganuma Y, Nagai M, Nakamura M. Chronic kidney disease is associated with increased carotid artery stiffness without morphological changes in participants of health check-up programs. *Atherosclerosis* 2010;213:306-10. PMID: 20832066 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.08.057>
24. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int* 2012;82:388-400. PMID: 22534962 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.131>
25. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1014-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/15.7.1014>
26. Ng K, Hildreth CM, Phillips JK, Avolio AP. Aortic stiffness is associated with vascular calcification and remodeling in a chronic kidney disease rat model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300:F1431-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00079.2011>
27. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P, Block GA. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:802-7. PMID: 17311068 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002164>
28. Kurnatowska I, Grzelak P, Stefańczyk L, Nowicki M. Tight relations between coronary calcification and atherosclerotic lesions in the carotid artery in chronic dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:184-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1797.2009.01169.x>
29. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004;44:1024-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.07.022>
30. Garland JS, Holden RM, Groome PA, Lam M, Nolan RL, Morton AR, et al. Prevalence and associations of coronary artery calcification in patients with stages 3 to 5 CKD without cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2008;52:849-58. PMID: 18562059 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.04.012>
31. Tomiyama C, Higa A, Dalboni MA, Cendoroglo M, Draibe SA, Cuppari L, et al. The impact of traditional and non-traditional risk factors on coronary calcification in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2464-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl291>
32. Balsam A, El Kossi MM, Lord R, El Nahas AM. Cardiovascular disease on hemodialysis: predictors of atherosclerosis and survival. *Hemodial Int* 2009;13:278-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1542-4758.2008.00337.x>