




Diagnóstico da calcificação vascular relacionada aos distúrbios do metabolismo mineral e ósseo da doença renal crônica

Diagnosis of vascular calcification related to mineral and bone metabolism disorders in chronic kidney disease

Autores

Fabiana Oliveira
Bastos Bonato ¹ 
Cristina Karohl ² 
Maria Eugênia
Fernandes Canziani ³ 

¹Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

²Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

³Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Nefrologia, São Paulo, SP, Brasil.

1. A presença de calcificação vascular (CV) e valvar deve ser investigada anualmente em pacientes com DRC E3a-5D por meio de exames radiológicos (radiografia lateral do abdome ou da pelve e mãos) e ecocardiografia, respectivamente (Opinião).

2. Pacientes com DRC E3a-5D com calcificação vascular e/ou valvar conhecidas devem ser considerados como de alto risco cardiovascular (Evidência), sendo esta informação válida para guiar o tratamento dos DMO-DRC (Opinião).

RACIONAL

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem a principal causa de mortalidade em pacientes com doença renal crônica (DRC)¹. As calcificações vascular (CV) e valvar estão entre as complicações mais frequentes da DRC, sendo um dos componentes do distúrbio mineral e ósseo da DRC (DMO-DRC)². A prevalência de CV aumenta com a progressão da DRC, podendo estar presente em mais de 30% dos pacientes em tratamento conservador^{3,4} e em mais de 80% daqueles em tratamento dialítico^{5,6}. A calcificação valvar também é comum e é observada em cerca de 20% a 25% de pacientes com DRC em tratamento conservador⁷ e entre 32% e 76% de pacientes em diálise^{8,9}.

Vários são os fatores de risco para o desenvolvimento e a progressão da CV na

DRC, incluindo fatores de risco tradicionais, como idade avançada, presença de diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, tabagismo e obesidade, e fatores de risco associados à própria doença renal. A CV pode estar presente tanto na camada íntima quanto na média das artérias¹⁰. A calcificação localizada na camada íntima do vaso é tipicamente secundária à inflamação sistêmica e à aterosclerose já instalada¹¹. Pacientes com DRC, especialmente os dialíticos, apresentam um estado inflamatório crônico que é um importante contribuinte para a lesão da célula endotelial e progressão acelerada da placa aterosclerótica^{10,12}. Por outro lado, a CV localizada na camada média do vaso está associada aos DMO-DRC, sendo um processo ativo de “ossificação” dos vasos associado a um desequilíbrio entre fatores inibidores e promotores de calcificação^{10,13,14} (Tabela 1). Na presença de sobrecarga de cálcio (Ca), fósforo (P) e toxinas urêmicas, as células da musculatura vascular lisa sofrem uma transformação fenotípica e adquirem características de células osteoblásticas, produzindo matriz óssea dentro da parede vascular^{10,15}. Um estudo evidenciou que elevados níveis de PTH também possam ter papel na fisiopatologia da CV¹⁶. A calcificação valvar nos pacientes com DRC, por sua vez, também está relacionada a DMO-DRC, inflamação, estresse oxidativo e sobrecarga de pressão e volume¹⁷.

Data de submissão: 14/06/2021.

Data de aprovação: 24/06/2021.

Correspondência para:

Maria Eugênia Fernandes Canziani.
E-mail: mecanziani1@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-S104>



TABELA 1 FATORES PROMOTORES E INIBIDORES DA CALCIFICAÇÃO VASCULAR¹⁴

Promotores	Inibidores
BMP-2, 4 e 6	Proteína de Matriz Gla
Osteocalcina	Osteopontina
Sialoproteína óssea	Osteoprotegerina
Fosfatase alcalina	Fetúina A
Cálcio e fósforo	Klotho
Estresse oxidativo	Pirofosfato
Citocinas inflamatórias	Anidrase carbônica
Diabetes	BMP-7
Dislipidemia	Vitamina K
Cumarínicos	Magnésio
Exossomas de matriz	Tiosulfato de sódio
Células apoptóticas	
MMP2, 3 e 7	
Runx2	
Sox9	
Osterix/Sp7	

BMP: Bone morphogenetic protein; MMP: Matrix metalloproteinases; Runx2, Sox9 e Osterix: Fatores de transcrição osteocondrogênicos.

Definir o exato valor prognóstico da CV é complexo em pacientes com DRC devido à dificuldade em discriminar o tipo histológico, se na camada íntima ou média, e os mecanismos fisiopatológicos de calcificação, os quais são distintos em relação à população geral^{18,19}. Entretanto, a perda de elasticidade do vaso, isquemia e fibrose miocárdicas, causadas pela CV na DRC, acarretam aumento da mortalidade e maior risco de eventos cardiovasculares^{10,20,21}. Já a calcificação valvar contribui para o aumento da pós-carga, agravando a hipertrofia ventricular esquerda e o desarranjo das fibras miocárdicas¹⁴. O produto final das alterações vasculares, valvares e miocárdicas é o aumento do risco de arritmias, insuficiência cardíaca e morte súbita^{14,22,23}. A ausência de CV, em geral, está associada a bom prognóstico²⁴.

Embora não haja, até o momento, terapia específica capaz de regredir a calcificação, uma investigação anual é recomendada com o objetivo de identificar pacientes com risco cardiovascular aumentado. O diagnóstico de CV e de calcificação valvar deve ser de fácil realização e interpretação, acurado, reprodutível, seguro e custo-efetivo. Diversos métodos têm sido utilizados para detectar e quantificar a CV e valvar, mas nenhum deles pode ser considerado ideal. Além disso, métodos para avaliar a CV geralmente não são capazes de diferenciar sua localização, se na camada íntima ou média¹⁰. Os

métodos atualmente disponíveis podem ser classificados como qualitativos, semiquantitativos e quantitativos.

A. QUALITATIVO

A.1 Radiografia simples: método acessível por ser de fácil obtenção e baixo custo, que permite detectar a presença de CV em vasos dos diferentes segmentos do corpo. No entanto, apresenta baixa sensibilidade e é incapaz de quantificar a severidade da CV²⁵.

A.2 Ultrassonografia arterial: método qualitativo que permite a avaliação da presença de CV em artérias carótidas comuns, aorta abdominal e artérias ilíacas-femorais. Apesar de se tratar de um método seguro e relativamente de baixo custo, a ultrassonografia tem a desvantagem de ser operador dependente. A presença de CV avaliada por esse método foi associada à mortalidade cardiovascular em pacientes com DRC^{24,26}. Além disso, um estudo sugeriu que a medida da espessura da camada íntima-média das artérias carótidas poderia identificar não apenas a presença como também a progressão de CV²⁷. No entanto, os estudos ainda são limitados nessa população.

A.3 Ecocardiograma: exame seguro, confiável e acessível, capaz de detectar calcificação e estenose valvar mitral e aórtica, com benefício adicional de diagnóstico precoce

de alterações na função cardíaca. Tem a vantagem de não ser necessário o uso do contraste iodado ou gadolínio, que devem ser evitados na população com DRC¹⁷.

B. SEMIQUANTITATIVO

B.1 Radiografia lateral da coluna lombar: o melhor método semiquantitativo foi descrito por Kauppila e col. com base no número e extensão dos focos de calcificação nos segmentos aórticos, no nível da primeira à quarta vértebra lombar, aplicando-se um escore de 0-24²⁸. Esse escore mostrou boa correlação com calcificação coronariana detectada por tomografia computadorizada e também se associou com mortalidade e eventos cardiovasculares em pacientes dialíticos^{29,30}. O uso dessa ferramenta pode auxiliar na estratificação de risco dessa população.

B.2 Radiografias de mãos e pelve: método simples, disponível, de baixo custo e fácil interpretação para avaliação da CV; consiste na divisão em quadrantes das radiografias das mãos e da pelve. O escore final é a soma dos quadrantes com calcificação, variando de 0 a 8³¹. Esse método mostrou uma correlação significativa com a calcificação coronariana e mortalidade em pacientes com DRC³².

C. QUANTITATIVO

C.1 Tomografia coronariana computadorizada por feixe de elétrons ou tomografia computadorizada *multislice*: técnicas não invasivas com baixa exposição à radiação e sem necessidade de uso de contraste, sendo consideradas padrão-ouro para a presença e quantificação da CV. Quando realizadas em diferentes períodos, permitem a análise da progressão da calcificação²⁴. A presença de cálcio na artéria coronária é quantificada pelo escore de Agatston, que é calculado pela multiplicação da área da placa por um coeficiente de densidade (medido em unidades de Hounsfield) e o escore é dado pela soma do escore de cada lesão coronariana. Esse método não possibilita a distinção entre calcificação da camada íntima e média³³. Estudos mostram que a tomografia coronariana tem papel prognóstico, uma vez que a presença e a progressão da CV estão associadas a complicações cardiovasculares e mortalidade por todas as causas em pacientes em hemodiálise^{10,34,35}.

É importante salientar que, até o momento, não há terapia específica para regressão da CV e não se sabe ao certo o impacto da redução de sua velocidade de

progressão nos desfechos de pacientes com DRC. A recomendação de realização anual de radiografia simples de abdome para detecção da CV e o ecocardiograma para detecção de calcificação valvar e avaliação funcional cardíaca tem por objetivos principais avaliar o risco de mortalidade e implementar medidas que possam retardar a progressão da CV. Nesse sentido, a positividade de qualquer um desses exames aponta para um aumento de risco cardiovascular do paciente, impactando na individualização e intensificação do manejo dos fatores de risco modificáveis^{2,21}. Quanto à quantificação da calcificação, não costuma ser realizada de rotina, visto que a tomografia tem alto custo e expõe o paciente à radiação. No entanto, pode ser considerada nos casos de positividade dos exames qualitativos, com intuito de melhor estratificação prognóstica, principalmente em situações de pesquisa^{10,14}.

REFERÊNCIAS

1. United States Renal Data System. Morbidity and Mortality in Patients with CKD. In: 2018 USRDS Annual data report: Epidemiology of kidney disease. Bethesda, MD; 2018.
2. Kidney International Supplements. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017 Jul;7(1):1–59.
3. Lamprea-Montealegre JA, McClelland RL, Astor BC, Matsushita K, Shlipak M, de Boer IH, et al. Chronic kidney disease, plasma lipoproteins, and coronary artery calcium incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013 Mar;33(3):652-8. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300624>
4. Chiu Y-W, Adler SG, Budoff MJ, Takasu J, Ashai J, Mehrotra R. Coronary artery calcification and mortality in diabetic patients with proteinuria. *Kidney Int.* 2010 Jun 2;77(12):P1107-14. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.70>
5. 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 Jul 2;106(1):100-5. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000020222.63035.c0>
6. 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 May 18;342(20):1478-83. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005183422003>
7. Ix JH, Shlipak MG, Katz R, Budoff MJ, Shavelle DM, Probstfield JL, et al. Kidney function and aortic valve and mitral annular calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis.* 2007 Sep 1;50(3):P412–20. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.05.020>
8. Wang AY-M, Wang M, Woo J, Lam CW-K, Li PK-T, Lui S-F, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Jan;14(1):159–68. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000038685.95946.83>
9. Matsuo H, Dohi K, Machida H, Takeuchi H, Aoki T, Nishimura H, et al. Echocardiographic assessment of cardiac structural and functional abnormalities in patients with end-stage renal disease

- receiving chronic hemodialysis. *Circ J*. 2018 Jan 25;82(2):586-95. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0393>
10. Vervloet M, Cozzolino M. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? *Kidney Int*. 2017 Apr 1;91(4):P808-17. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.024>
 11. Detrano R, Hsiai T, Wang S, Puentes G, Fallavollita J, Shields P, et al. Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Feb;27(2):285-90. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00460-2](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00460-2)
 12. Moens SJB, Verweij SL, van der Valk FM, van Capelleveen JC, Kroon J, Versloot M, et al. Arterial and cellular inflammation in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Apr;28(4):1278-85. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016030317>
 13. Lomashvili KA, Cobbs S, Hennigar RA, Hardcastle KI, O'Neill WC. Phosphate-induced vascular calcification: role of pyrophosphate and osteopontin. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jun;15(6):1392-401. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000128955.83129.9C>
 14. Schlieper G, Schurgers L, Brandenburg V, Reutelingsperger C, Floege J. Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jan;31(1):31-9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv111>
 15. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res*. 2011 Sep 2;109(6):697-711. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.234914>
 16. Cianciolo G, Galassi A, Capelli I, Schillaci R, La Manna G, Cozzolino M. Klotho-FGF23, cardiovascular disease, and vascular calcification: black or white? *Curr Vasc Pharmacol*. 2018 Jan 26;16(2):143-56. <https://doi.org/10.2174/1570161115666170310092202>
 17. Dohi K. Echocardiographic assessment of cardiac structure and function in chronic renal disease. *J Echocardiogr*. 2019 Sep 13;17(3):115-22. <https://doi.org/10.1007/s12574-019-00436-x>
 18. Covic A, Vervloet M, Massy ZA, Torres PU, Goldsmith D, Brandenburg V, et al. Bone and mineral disorders in chronic kidney disease: implications for cardiovascular health and ageing in the general population. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Apr 1;6(4):P319-31. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30310-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30310-8)
 19. Chen NX, Moe SM. Vascular calcification: pathophysiology and risk factors. *Curr Hypertens Rep*. 2012 Jun;14(3):228-37. <https://doi.org/10.1007/s11906-012-0265-8>
 20. Watanabe R, Lemos MM, Manfredi SR, Draibe SA, Canziani MEF. Impact of cardiovascular calcification in nondialyzed patients after 24 months of follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Feb;5(2):189-94. <https://doi.org/10.2215/CJN.06240909>
 21. Peeters MJ, van den Brand JA, van Zuilen AD, Koster Y, Bots ML, Vervloet MG, et al. Abdominal aortic calcification in patients with CKD. *J Nephrol*. 2017 Feb;30(1):109-18. <https://doi.org/10.1007/s40620-015-0260-7>
 22. McCullough PA. Cardiovascular care in end-stage renal disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2004 Jul 1;11(3):245. <https://doi.org/10.1053/j.arrt.2004.04.001>
 23. Moody WE, Edwards NC, Chue CD, Ferro CJ, Townend JN. Arterial disease in chronic kidney disease. *Heart*. 2013 Mar;99(6):365-72. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302818>
 24. Karohl C, Gascón LD'M, Raggi P. Noninvasive imaging for assessment of calcification in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2011 Aug 23; 7(10):567-77. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.110>
 25. de Carvalho AB. Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol*. 2011 Apr-Jun;33(1 Suppl 2):191.
 26. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in endstage kidney disease. *Hypertension*. 2001 Oct 1;38(4):938-42. <https://doi.org/10.1161/hy1001.096358>
 27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO Clinical practice guidelines for diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009 Aug 1;76(Suppl 113):S1-130. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.188>
 28. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis*. 1997 Jul 25;132(2):245-50. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(97\)00106-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(97)00106-8)
 29. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, Ratti C, Wildman RP, Block GA, et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006 Nov 1;70(9):P1623-8. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001820>
 30. Verbeke F, Van Biesen W, Honkanen E, Wikström B, Jensen PB, Krzesinski JM, et al. Prognostic value of aortic stiffness and calcification for cardiovascular events and mortality in dialysis patients: outcome of the calcification outcome in renal disease (CORD) study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jan;6(1):153-9. <https://doi.org/10.2215/CJN.05120610>
 31. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Gonçalves M, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jun;19(6):1480-8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh217>
 32. Adragão T, Pires A, Birne R, Curto JD, Lucas C, Gonçalves M, et al. A plain X-ray vascular calcification score is associated with arterial stiffness and mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Mar;24(3):997-1002. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn584>
 33. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte Jr M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Mar 15;15(4):827-32. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90282-t](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90282-t)
 34. Bellasi A, Ferramosca E, Ratti C, Block G, Raggi P. The density of calcified plaques and the volume of calcium predict mortality in hemodialysis patients. *Atherosclerosis*. 2016 Jul 1;250:P166-71. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.034>
 35. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007 Mar 1;71(5):P438-41. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002059>