

Diagnóstico e tratamento da calcifilaxia de pacientes com doença renal crônica

Diagnosis and treatment of calciphylaxis in patients with chronic kidney disease

Autores

Leandro Junior Lucca¹ 
 Rosa Maria Affonso Moysés² 
 Adriano Souza Lima Neto¹ 

¹Universidade de São Paulo, Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

²Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Laboratório de Fisiopatologia, São Paulo, SP, Brasil.

1. A calcifilaxia é uma doença rara, porém, muito grave, associada a alta morbidade e mortalidade. Acomete mais comumente pacientes em diálise, mas pode ocorrer em indivíduos com doença renal crônica (DRC) em tratamento conservador, transplantados e até sem doença renal (Evidência).

2. Sua fisiopatologia não é completamente conhecida. No entanto, os achados histológicos mostram calcificação de arteríolas, além de trombose e lesão endotelial desses vasos. Essas alterações causam isquemia e necrose de subcutâneo, com aparecimento de úlceras necróticas nos estágios mais avançados (Evidência).

3. O diagnóstico de calcifilaxia é clínico. A calcifilaxia deve ser suspeitada em pacientes com DRC que apresentem lesões nodulares, purpúricas/eritematosas ou placas subcutâneas dolorosas, livedo reticular, úlceras que não cicatrizam e/ou necrose cutânea, principalmente quando presente nas coxas e em outras áreas de maior adiposidade (Evidência).

4. Fatores de risco associados ao aparecimento de calcifilaxia são: sexo feminino, diabetes *mellitus*, uso de varfarina, obesidade, hipoalbuminemia e alterações do metabolismo mineral [hipercalcemia, hiperfosfatemia e extremos de paratormônio (PTH)] (Evidência).

5. A biópsia de pele deve ser realizada naqueles pacientes com lesões atípicas (por exemplo, pápulas, eritema semelhante à celulite) ou naqueles pacientes sem DRC que apresentem lesões clássicas de calcifilaxia (Evidência).

5.1 A amostra de pele deve ser coletada por punção, ter de 4 a 5 mm de diâmetro, de preferência na periferia da lesão, evitando áreas necróticas.

5.2 A biópsia é contraindicada se houver infecção subjacente (Evidência).

6. O tratamento se baseia no controle dos fatores de risco (interromper o uso de varfarina, sais de ferro, corticosteroides, controlar alterações do metabolismo mineral e intensificar diálise), no controle efetivo da dor, no tratamento de infecção secundária (Evidência).

7. O tratamento específico da calcifilaxia deve ser feito com tiosulfato de sódio, bisfosfonatos ou oxigênio terapia hiperbárica (Opinião).

RACIONAL

A calcifilaxia é uma síndrome rara que ameaça a vida, caracterizada por oclusão de microvasos do tecido adiposo subcutâneo e derme, além de outros tecidos, que resulta em lesões isquêmicas extremamente dolorosas¹. No entanto, sua fisiopatologia ainda é pouco compreendida. De qualquer modo, a análise dos fatores de risco a ela associados nos permite identificar possíveis mecanismos fisiopatológicos.

A calcifilaxia está associada ao uso de inibidores de vitamina K². Essa inibição impede a ativação da proteína matriz Gla (MGP), uma proteína de matriz extracelular sintetizada no músculo liso vascular, endotelial e nos condrócitos. Ela é um potente inibidor de calcificação³. Outras condições associadas à deficiência

Data de submissão: 31/05/2021.

Data de aprovação: 11/06/2021.

Correspondência para:

Leandro Junior Lucca.
 Email: leandro.ibene@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-S111>



de vitamina K, como doença hepática, *bypass* gástrico e obesidade, também são fatores de risco para o surgimento da calcifilaxia^{4,5}.

Outro fator de risco é a presença de alterações do metabolismo mineral, como hipercalcemia, hiperfosfatemia e extremos de PTH. Essas alterações podem facilitar o aparecimento de todas as formas de calcificação vascular (CV): da camada íntima das artérias (aterosclerose), da camada média (arteriosclerose, também conhecida como arteriosclerose de Monckeberg), calcificação valvar e calcifilaxia. A CV não é unicamente um processo passivo de deposição mineral, mas sim um processo ativo. As células musculares lisas vasculares, dependendo de vários estímulos, modificam seu fenótipo e expressam fatores como o RUNX2, que é um fator de transcrição fundamental para a diferenciação dos osteoblastos. Uma vez transdiferenciadas, as células musculares lisas produzem vesículas de matriz contendo cálcio e fósforo, que vão promover a mineralização dos vasos, ou calcificação⁶. Apesar de a calcifilaxia ocorrer frequentemente em pacientes com as outras formas de CV, não ocorre em 100% dos pacientes com essa complicação. Da mesma maneira, a presença das outras formas de CV não é condição *sine qua non* para o aparecimento de calcifilaxia⁷. A presença de hiperparatireoidismo secundário (HPTS), a administração de análogos da vitamina D (calcitriol ou paricalcitol), hiperfosfatemia e um produto CaxP elevado têm sido frequentemente implicados no desenvolvimento de calcifilaxia. Modelos animais aos quais se administra doses elevadas de PTH (modelo de hiperparatireoidismo) podem desenvolver necrose cutânea semelhante à calcifilaxia. Por outro lado, a paratireoidectomia tem sido associada à melhora dessa complicação em alguns pacientes. No entanto, a maioria dos pacientes com HPTS não apresenta calcifilaxia, e muitos pacientes com calcifilaxia não apresentam HPTS, sugerindo a participação de outras causas. Em modelos experimentais aos quais foram administradas altas doses de calcitriol observaram-se calcificações de partes moles e calcifilaxia. Esses estudos podem ser relevantes, pois o calcitriol e outros análogos da vitamina D são frequentemente utilizados no tratamento do HPTS. Estudos de caso controle comparando pacientes com e sem calcifilaxia mostraram que o uso dos análogos da vitamina D pode contribuir para a calcifilaxia, seja indiretamente, por meio de suas ações para aumentar o cálcio e o fósforo séricos, ou diretamente, pelos seus efeitos nas células vasculares⁸. A deficiência dos

inibidores de CV também pode atuar na patogênese da calcifilaxia, sendo os mais estudados a fetuína-A (glicoproteína 2-Heremans-Schmid) e a proteína de matriz Gla (MGP). A fetuína-A é uma glicoproteína sérica que se liga ao cálcio e ao fósforo formando as chamadas calciproteínas, diminuindo assim o excesso desses elementos na circulação. Em modelos animais, a presença da fetuína-A diminui a calcificação de órgãos, tecidos moles e vascular. Estudos clínicos em pacientes em hemodiálise demonstraram que os níveis séricos de fetuína são mais baixos quando comparados aos de indivíduos normais e têm menor capacidade de inibir a precipitação de cálcio e fósforo, além de se correlacionar negativamente com marcadores de inflamação. Os níveis de fetuína-A estão reduzidos em pacientes com calcifilaxia⁹.

A obesidade também é reconhecida como fator de risco, sugerindo a participação dos adipócitos no processo¹⁰. Essas células expostas a altos teores de fósforo podem calcificar. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-A) é uma adipocina, com potencial de calcificação quando estimulada pela proteína morfogenética 4 (BMP-4)¹¹.

A deficiência de CD73, também referida como NT5E (doença autossômica recessiva), leva a uma síndrome cujo fenótipo se assemelha à calcifilaxia. Essa molécula regula a proliferação, migração e invasão de células cancerosas *in vitro*. Estudo recente que utilizou pacientes do Registro Alemão de Calcifilaxia avaliou o perfil genético de pacientes com e sem calcifilaxia e demonstrou que, além do gene CD73, outros, como o do receptor da vitamina D e do FGF-23, se associavam com essa complicação¹².

Outros fatores de risco associados à calcifilaxia são: presença de DRC (onde haveria presença de um ambiente inflamatório propício para o desenvolvimento da calcifilaxia), sexo feminino (com habitual maior distribuição de gordura, além da possível presença de fatores genéticos associados ao sexo), diabetes *mellitus* (com presença de ambiente proinflamatório, desnutrição), trombofilia hereditária, deficiência de proteína C, anticoagulante lúpico, doenças autoimunes, injeções subcutâneas de repetição, perda de peso acelerada e uso de outras medicações, como ferro intravenoso e PTH recombinante¹.

Os principais diagnósticos diferenciais com calcifilaxia são: embolia do colesterol, necrose de pele induzida por varfarina ou heparina, síndrome

antifosfolípide, fibrose sistêmica nefrogênica, pioderma gangrenoso, vasculite e crioglobulinemia¹³.

O diagnóstico da calcifilaxia é clínico¹⁴. Pacientes com DRC dialítica ou não com queixas de dores intensas (geralmente lancinante), lesões cutâneas e endurecimento do subcutâneo à palpação têm, até prova em contrário, calcifilaxia. Se submetidos à biópsia de pele, os principais achados histológicos são: calcificação de pequenos vasos, hiperplasia da íntima e trombose dos microvasos no tecido adiposo, no subcutâneo e na derme. As lesões calcificadas são compostas por cálcio e fósforo. Infiltrado inflamatório é frequentemente observado. A calcificação arteriolar, associada à destruição do endotélio e trombose leva a manifestações clínicas da calcifilaxia. Colorações específicas para evidenciar a presença de cálcio no tecido, como a coloração de Von Kossa, são importantes para complementar o diagnóstico¹⁵.

O tratamento da calcifilaxia é multidisciplinar, envolvendo equipe especializada em feridas, dermatologistas, cirurgiões plásticos, especialistas no tratamento da dor, entre outros. Mas o primeiro item é o controle da dor. O emprego de opioides pode ser necessário, associado à gabapentina, quetamina, bem como, se não houver resposta, anestesia raquidiana. Quanto ao debridamento cirúrgico, os principais objetivos seriam remover o tecido necrótico e evitar infecção secundária. Porém, as feridas são de difícil cicatrização devido ao leito isquêmico das lesões e à dor durante a manipulação. Úlceras com sinais de infecção devem ser tratadas com antibióticos de largo espectro com cobertura para *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina, gram-negativos, anaeróbios e estreptococos¹⁶.

As principais medicações usadas no tratamento da calcifilaxia são:

– Tiosulfato de sódio: agente antioxidante, vasodilatador, podendo inibir a capacidade dos adipócitos de induzir calcificação vascular. A dose preconizada é de 25 g, diluída em 100 mL de soro fisiológico/glicosado três vezes por semana nos últimos 30 a 60 minutos da hemodiálise por aproximadamente até três meses após cicatrização das lesões. Os principais efeitos colaterais são sobrecarga hídrica, hipocalcemia, aumento do intervalo QT, hipotensão e acidose metabólica. Porém, quando administrado durante a última hora de diálise, esses efeitos são irrelevantes. As doses para pacientes em tratamento conservador, diálise peritoneal e para crianças não são padronizadas^{1,17}.

– Bisfosfonatos: essas medicações atuam modulando os efeitos da fosfatase alcalina nas células musculares lisas vasculares, inibindo o transporte de fósforo e com isso diminuindo a formação de cristais de fosfato de cálcio, além dos efeitos anti-inflamatórios, envolvendo macrófagos, fator de necrose tumoral, interleucinas e outras citocinas. Não há consenso sobre a dose padronizada. Uma sugestão é o uso do pamidronato de sódio na dose de 1 mg/kg diluído em soro glicosado com tempo de infusão de 2 horas. Repetir a dose após 30 dias^{1,18}.

– Oxigenoterapia hiperbárica: é um complemento justificado pelo maior aporte de oxigênio ao tecido lesionado. O mecanismo exato de cicatrização de feridas promovido por oxigenoterapia não está totalmente esclarecido. A oxigenoterapia, aparentemente, melhora a função dos fibroblastos, a angiogênese e a atividade bactericida dos neutrófilos, atenuando a infecção local¹⁹.

Finalmente, como medidas gerais, recomendamos:

1. Otimizar a dose de diálise, principalmente diante de hiperfosfatemia persistente
2. Evitar balanço positivo de cálcio (concentração de cálcio no dialisato, quelantes de fósforo à base de cálcio, uso de análogos da vitamina D).
3. Indicar paratireoidectomia nos pacientes com hiperparatireoidismo secundário e calcifilaxia.
4. Evitar níveis de PTH persistentemente abaixo de 100 pg/mL. Nessa condição, a diminuição da remodelação óssea também diminuirá a capacidade de tamponamento do esqueleto, favorecendo o surgimento de hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia.

REFERÊNCIAS

1. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med*. 2018 May 3;378(18):1704-14. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1505292>
2. Nigwekar SU, Bloch DB, Nazarian RM, Vermeer C, Booth SL, Xu D, et al. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla protein influences the risk of calciphylaxis. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jun;28(6):1717-22. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060651>
3. Schurgers LJ, Uitto J, Reutelingsperger CP. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla-protein: a crucial switch to control ectopic mineralization. *Trends Mol Med*. 2013 Apr 1;19(4):P217-26. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.12.008>
4. Shea MK, Booth SL, Gundberg CM, Peterson JW, Waddell C, Dawson-Hughes B, et al. Adulthood obesity is positively associated with adipose tissue concentrations of vitamin K and inversely associated with circulating indicators of vitamin K status in men and women. *J Nutr*. 2010 May;140(5):1029-34. <https://doi.org/10.3945/jn.109.118380>
5. Ansell JE, Kumar R, Deykin D. The spectrum of vitamin K deficiency. *JAMA*. 1977 Jul 4;238(1):40-2. <https://doi.org/10.1001/jama.1977.03280010040018>

6. Durham AL, Speer MY, Scatena M, Giachelli CM, Shanahan CM. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness. *Cardiovasc Res*. 2018 Mar 15;114(4):590-600. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy010>
7. Kramann R, Brandenburg VM, Schurgers LJ, Ketteler M, Westphal S, Leisten I, et al. Novel insights into osteogenesis and matrix remodelling associated with calcific uraemic arteriopathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Apr;28(4):856-68. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs466>
8. Santos PW, He J, Tuffaha A, Wetmore JB. Clinical characteristics and risk factors associated with mortality in calcific uremic arteriopathy. *Int Urol Nephrol*. 2017 Dec;49(12):2247-56. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1721-9>
9. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest*. 2003 Aug 1;112(3):357-66. <https://doi.org/10.1172/JCI17202>
10. Shea MK, Booth SL, Gundberg CM, Peterson JW, Waddell C, Dawson-Hughes B, et al. Adulthood obesity is positively associated with adipose tissue concentrations of vitamin K and inversely associated with circulating indicators of vitamin K status in men and women. *J Nutr*. 2010 May;140(5):1029-34. <https://doi.org/10.3945/jn.109.118380>
11. Chen NX, O'Neill K, Akl NK, Moe SM. Adipocyte induced arterial calcification is prevented with sodium thiosulfate. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Jun 20;449(1):151-6. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.05.005>
12. Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H, Kaesler N, Korbjel J, Specht P, et al. Calcific uraemic arteriopathy (calciphylaxis): data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jan 1;32(1):126-32. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv438>
13. Jeong HS, Dominguez AR. Calciphylaxis: controversies in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Am J Med Sci*. 2016 Feb 1;351(2):P217-27. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2015.11.015>
14. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Goverman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis*. 2015 Jul 1;66(1):P133-46. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.01.034>
15. García-Lozano JA, Ocampo-Candiani J, Martínez-Cabriales SA, Garza-Rodríguez V. An Update on calciphylaxis. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Aug;19(4):599-608. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0361-x>
16. Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial*. 2002 May-Jun;15(3):172-86. <https://doi.org/10.1046/j.1525-139X.2002.00052.x>
17. Nigwekar, SU, Brunelli, SM, Meade, D, Wang, W, Hymes, J, Lacson Jr E. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Jul;8(7):1162-70. <https://doi.org/10.2215/CJN.09880912>
18. Hooman N, Naghshi-Zadiyan R, Merhazma M, Jahangiri F. Successful treatment of calciphylaxis with pamidronate. *Int J Kidney Dis*. 2015 Jan;9(1):67-70.
19. An J, Devaney B, Ooi KY, Ford S, Frawley G, Menahem S. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: a case series and literature review. *Nephrology (Carlton)*. 2015 Jul;20(7):444-50. <https://doi.org/10.1111/nep.12433>