

Consequências esqueléticas e cardiovasculares de um balanço positivo de cálcio durante a hemodiálise

Skeletal and cardiovascular consequences of a positive calcium balance during hemodialysis

Autores

Rosilene M. Elias^{1,2} 

Sharon Moe^{3,4}

Rosa M. A. Moysés¹ 

¹Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas, Departamento de Medicina, Divisão de Nefrologia, São Paulo, SP, Brasil.

²Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil.

³Indiana University School of Medicine, Department of Medicine, Division of Nephrology, Indianapolis, Indiana, USA.

⁴Roudebush Veterans Administration Medical Center, Indianapolis, Indiana, USA.

RESUMO

Pacientes em hemodiálise são expostos ao cálcio, por meio do dialisato, pelo menos três vezes por semana. As alterações no cálcio sérico variam de acordo com a transferência de massa de cálcio durante a diálise, que é dependente do gradiente entre a concentração de cálcio no plasma e no dialisato (d [Ca]) e o estado de renovação do esqueleto que altera a capacidade do osso de incorporar cálcio. Embora subestimado, o d [Ca] pode potencialmente causar balanço positivo de cálcio que leva a danos em órgãos sistêmicos, incluindo associações com mortalidade, disfunção miocárdica, tolerabilidade hemodinâmica, calcificação vascular e arritmias. A fisiopatologia desses efeitos adversos inclui alterações do cálcio sérico, supressão do hormônio da paratireóide e calcificação vascular por meio de efeitos diretos e indiretos. Alguns órgãos são mais suscetíveis a alterações na homeostase do cálcio. Nesta revisão, discutimos os dados existentes e os mecanismos potenciais que ligam o d [Ca] ao equilíbrio do cálcio com a consequente disfunção no esqueleto, miocárdio e artérias.

Descritores: Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica; Paratormônio; Massa de Transferência de Cálcio; Vasos; Miocárdio.

ABSTRACT

Patients on hemodialysis are exposed to calcium via the dialysate at least three times a week. Changes in serum calcium vary according to calcium mass transfer during dialysis, which is dependent on the gradient between serum and dialysate calcium concentration (d[Ca]) and the skeleton turnover status that alters the ability of bone to incorporate calcium. Although underappreciated, the d[Ca] can potentially cause positive calcium balance that leads to systemic organ damage, including associations with mortality, myocardial dysfunction, hemodynamic tolerability, vascular calcification, and arrhythmias. The pathophysiology of these adverse effects includes serum calcium changes, parathyroid hormone suppression, and vascular calcification through indirect and direct effects. Some organs are more susceptible to alterations in calcium homeostasis. In this review, we discuss the existing data and potential mechanisms linking the d[Ca] to calcium balance with consequent dysfunction of the skeleton, myocardium, and arteries.

Keywords: Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder; Parathyroid; Calcium Transfer Mass; Vessels; Myocardium.

INTRODUÇÃO

Pacientes com doença renal em estágio terminal (DRT) têm morbidade e mortalidade aumentadas¹; o distúrbio mineral ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC) é um fator de risco independente e consistente. Embora os distúrbios do cálcio e os tratamentos que alteram o cálcio sérico tenham sido abordados em várias revisões, o impacto de um balanço

positivo de cálcio durante a hemodiálise devido ao conteúdo de cálcio no dialisato - d [Ca] - sobre este desfecho é raramente considerado.

O cálcio é um mineral essencial para o funcionamento de vários sistemas orgânicos, por meio de seu impacto sobre os hormônios e a sinalização celular. Como resultado, os humanos têm um sistema homeostático complexo para manter os níveis normais de cálcio no sangue por

Data de submissão: 05/05/2020.

Data de aprovação: 23/08/2020.

Correspondência para:

Rosilene M Elias.

E-mail: rosilenemotta@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0098>



meio da regulação por vários hormônios que atuam no intestino, na paratireóide, nos rins e nos ossos. Com a evolução de peixes para anfíbios, o esqueleto teve que se adaptar porque, em comparação com o oceano, o conteúdo de cálcio é menor nos alimentos e na água terrestre. Portanto, o esqueleto tornou-se um órgão que não apenas deu mobilidade e força ao corpo, mas também serviu como um reservatório de cálcio que pode responder, mesmo às suas custas, para manter os níveis normais de cálcio ionizado. O cálcio é responsável por 1 a 2% do peso do ser humano adulto e mais de 99% é encontrado nos dentes e ossos. A proporção de cálcio extracelular para intracelular e a quantidade de cálcio armazenada nas células são rigorosamente controladas².

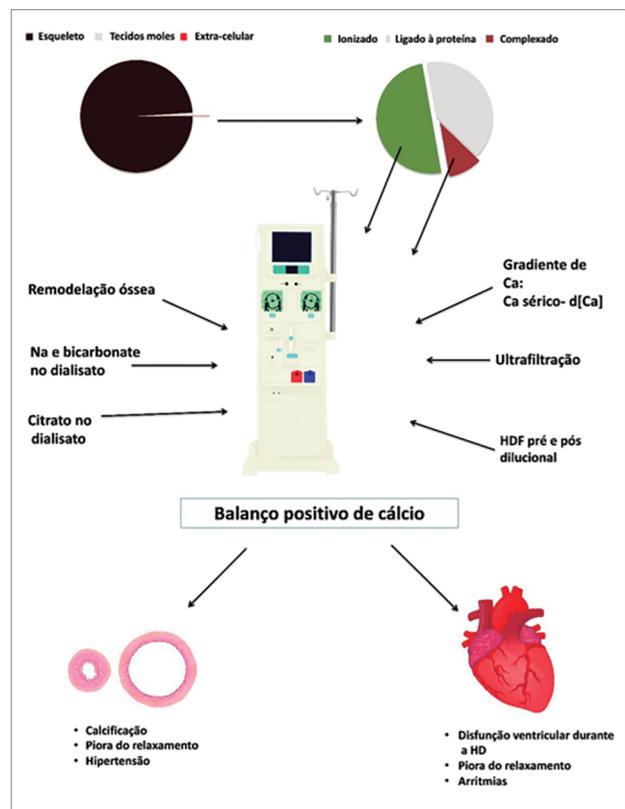
Essa homeostase é interrompida em pacientes com doença renal crônica (DRC) devido a perturbações nas vias homeostáticas normais, com declínio da função renal e alterações compensatórias em vários hormônios (hormônio da paratireóide - PTH, vitamina D, fator de crescimento de fibroblastos 23 - FGF23). As anormalidades do DMO-DRC começam em alguns pacientes logo na TFGe de 70 mL/min/1,73m² e são quase universais quando a TFGe é < 30mL/min/1,73m²³. No início da década de 1970, foi descoberto que os níveis de 1,25 vitamina D foram uniformemente reduzidos e a absorção intestinal de cálcio diminuiu em pacientes com DRC. A conclusão à época era que os pacientes com DRC apresentavam, portanto, um balanço de cálcio negativo e, assim, precisariam de calcitriol e/ou suplementação de cálcio para aumentar a absorção intestinal e evitar hipocalcemia e hiperparatireoidismo secundário. No entanto, estudos subsequentes em pacientes com DRC moderada mostraram que a suplementação oral de carbonato de cálcio⁴ ou dieta rica em cálcio⁵ induzem um balanço geral positivo de cálcio que pode facilitar a deposição de sais de cálcio nos tecidos moles. Além disso, a descoberta no início dos anos 2000 de que o FGF23 inibe a síntese de calcitriol corrobora uma tentativa do corpo de diminuir propositalmente a absorção intestinal de cálcio, devido à redução acentuada da excreção de cálcio com o declínio da função renal. Esses estudos levaram ao conceito atual de que a diminuição da absorção intestinal é uma adaptação adequada para evitar o balanço positivo de cálcio e suas consequências adversas⁶. A necessidade de hemodiálise adiciona uma nova variável a esse sistema regulatório disfuncional, pois os pacientes são expostos a uma solução externa

rica em cálcio (dialisato) durante cada tratamento de diálise. A mudança aguda no cálcio ionizado durante a diálise pode alterar o equilíbrio entre o cálcio ósseo e sérico, alterando ainda mais o balanço geral do cálcio (Figura 1). O objetivo desta revisão é examinar as evidências que sustentam um papel patológico de um balanço positivo de cálcio no dano a órgãos-alvo em pacientes submetidos à hemodiálise.

TRANSPORTE DE CÁLCIO DURANTE A HEMODIÁLISE

O balanço de cálcio durante a diálise é definido como a quantidade líquida de cálcio que é obtido (ou perdido) durante um tratamento. Resumidamente, esse equilíbrio é determinado por dois fatores: o gradiente de cálcio e o volume de ultrafiltração. O gradiente de cálcio é definido pela diferença entre o dialisado e o cálcio sérico. O cálcio sanguíneo é composto por três frações: ligado à proteína, complexada e ionizada⁷. O cálcio ionizado é a fração ativa que representa ~ 50% do cálcio total. Apenas o cálcio ionizado e o cálcio

Figura 1. Esquema simplificado dos diversos fatores que influenciam o balanço do cálcio durante a hemodiálise e as consequências sistêmicas da $d[Ca]$ em diversos órgãos. Principalmente o gradiente de cálcio entre o cálcio sérico e o $d[Ca]$, mas também a ultrafiltração e o estado de renovação óssea influenciam a transferência de massa de cálcio durante a hemodiálise. A transferência de massa de cálcio e/ou cálcio sérico determinam a resposta sistêmica em vários locais, como miocárdio e vasos.



complexado com pequenos ânions são transportados através da membrana do dialisador, e o último é apenas estimado e geralmente não medido. A albumina é a proteína primária de ligação ao cálcio, mas, infelizmente, as fórmulas que estimam o cálcio ionizado com base no cálcio total e na albumina são imprecisas, principalmente em pacientes em diálise⁸. O cálcio também pode se ligar ao fosfato e ao bicarbonato, e as concentrações de ambos podem mudar significativamente durante a diálise. Portanto, a diferença entre o dialisado e o cálcio livre do sangue vezes o volume total do dialisado é o principal componente do balanço da massa de cálcio durante a diálise, e pode ser negativa ou positiva. Por outro lado, sempre haverá um balanço negativo de cálcio devido ao volume de ultrafiltração. Em outras palavras, o paciente sempre perderá uma pequena quantidade de cálcio quando prescrevemos um balanço negativo de água. No entanto, este é um pequeno componente do balanço de cálcio durante a diálise, e o gradiente de cálcio predomina.

Normalmente, a concentração de cálcio total no compartimento extracelular aumenta durante a diálise e diminui entre as sessões. Na maioria dos estudos, o uso de $d [Ca]$ de 1,5 ou 1,75 mmol/L (3,0 ou 3,5 mEq/L) leva à hipercalemia pós-diálise e balanço positivo de cálcio. No entanto, a transferência real de massa de cálcio é imprevisível devido a 1) diferenças no nível de cálcio ionizado no sangue, 2) diferenças na perda convectiva ou cálcio que varia dependendo da ultrafiltração, e 3) cálculos imprecisos do cálcio dialisado administrado^{9,10}. Por fim, nosso trabalho mostrou que a alteração do cálcio ionizado é maior nos primeiros 30 a 60 minutos e também depende da remodelação óssea⁹. Assim, nem todos os pacientes ganharão ou perderão cálcio, ou desenvolverão hiper ou hipocalcemia na mesma concentração de $d [Ca]$. No entanto, conforme mostrado na Tabela 1, muitos estudos basearam suas conclusões no balanço de cálcio intradialítico usando apenas a variação do cálcio sérico. Além disso, alguns estudos têm demonstrado que a alteração da concentração de sódio no dialisado diminui a concentração de cálcio, afetando a transferência de massa de cálcio intradialítica¹¹.

Curiosamente, a maioria dos estudos sobre balanço de cálcio intradialítico foi realizada em hemodiálise (Tabela 1). No entanto, a hemodiafiltração tem sido adotada por vários centros, às vezes como a principal modalidade de terapia renal substitutiva.

Nesse caso, a troca de água e fluidos por convecção pode chegar a 30 litros, e certamente ganha importância em comparação com os 3-4 litros máximos que se extraem na hemodiálise. Por outro lado, o processo de difusão tem um impacto menor no balanço de cálcio quando comparado à hemodiálise. Estudos sobre hemodiafiltração pós-dilucional realizados na década de 1990 mostram resultados semelhantes no balanço de cálcio de pacientes em hemodiálise¹². No entanto, o uso de hemodiafiltração pré-dilucional pode estar associado a um balanço de cálcio intradialítico negativo. No entanto, evidências dos efeitos de longo prazo da hemodiafiltração são escassas na literatura. Argiles et al.¹² em 1993 compararam os efeitos da redução de $d [Ca]$ para 1,25 mmol/L em 7 pacientes vs. 6 pacientes controle usando $d [Ca]$ 1,5 mmol/L. A ingestão oral de carbonato de cálcio foi mais do que duplicada no grupo de baixo $d [Ca]$. Cálcio total, fosfato e fosfatase alcalina foram semelhantes em ambos os grupos ao longo do ano. Basile et al.¹³ mostraram em 2001 que pressões sanguíneas sistólica e diastólica pré e pós diálise, bicarbonato sérico e pH pré-diálise, sódio, potássio, cálcio ou fósforo séricos pré-diálise eram significativamente diferentes quando hemodiálise e hemodiafiltração eram comparadas.

Outro potencial fator de confusão para o equilíbrio de cálcio intradialítico é o uso de citrato em vez de acetato no dialisado. Foi demonstrado que o PTH diminui e o cálcio ionizado aumenta com o tampão de bicarbonato, enquanto o acetato faz o contrário, aumentando o PTH e diminuindo o cálcio sérico¹⁴.

Apesar do efeito intradialítico no balanço do cálcio, é importante reconhecer o potencial efeito agudo da diálise no cálcio sérico. É plausível que mudanças agudas no cálcio extracelular possam afetar a concentração de cálcio intracelular, que é uma via de sinalização chave para quase todas as células. Em modelos animais de DRC, há um aumento na concentração de cálcio intracelular em vários tipos de células. Nos cardiomiócitos, o aumento é mediado pelo PTH por meio de um processo que inclui tanto o aumento da entrada de cálcio nos miócitos cardíacos quanto a redução na saída desse íon dessas células¹⁵. Há também aumento do cálcio intracelular basal nas células musculares lisas vasculares independentemente do PTH¹⁶. Assim, mudanças extracelulares agudas no cálcio ionizado podem alterar a função celular, alterando o gradiente através da membrana celular, que por sua vez pode alterar o cálcio intracelular.

TABELA 1 RESUMO DE VÁRIOS ESTUDOS DEMONSTRANDO A TRANSFERÊNCIA DE MASSA DE CÁLCIO (TMC) SEGUNDO A CONCENTRAÇÃO DE CÁLCIO NO DIALISATO - d[Ca]

Autor	Ano	Método de diálise/população	Tampão/Dialisato	Medidas	Transferência de Massa de Cálcio (TMC)
Ogden ⁵²	1966	HD com tanque e mola; 5h; N = ? / 25 sessões	Acetato/dialisador de mola	Estimadas usando diferenças entre tCa sérico inicial e final	-d[Ca] de 1.125 mmol/L = -124 mg -d[Ca] de 1.375 mmol/L = 0 mg -d[Ca] de 1.75mmol/L = + 426 mg
Wing ⁵³	1968	HD com tanque e Kiil; 12h; N = 1, 10 sessões	Acetato/dialisador Kiil	Medida do tCa no volume total do dialisato	-Vários d[Ca]s, de 0.738 a 1.988 mmol/L -CMT de -1,114 a + 740 mg
Goldsmith ⁵⁴	1971	HD com tanque e Kiil; 6h; N = 5	Acetato	Medida do tCa e ⁴⁵ Ca em amostras do dialisato	-Fórmula proposta – ganho líquido [mg/min] = 0.108 + 0.623 x gradiente de cálcio [mg/ml]
Strong ⁵⁵	1971	HD com tanque e Kiil; 3-4h; N = 13	Acetato	Medida do tCa e ⁴⁷ Ca e ⁴⁵ Ca em amostras do dialisato	-d[Ca] de 1.475 mmol/L = 0 mg -d[Ca] de 1.725 mmol/L = +91 mg -d[Ca] de 1.975mmol/L = + 240 mg
Skrabal ⁵⁶	1974	HD com tanque e mola; 8h; N = 3	Acetato	Medida do tCa em amostras do dialisato	-d[Ca] de 1.5 mmol/L = +72 mg -d[Ca] de 2 mmol/L = +240 mg
Carney ⁵⁷	1985	HD	Bicarbonato	?	-d[Ca] de 1.65 mmol/L = de -66 a +72 mg
Hou ⁵⁸	1991	HD, 4h; N = 7; Baxter SPS 550	Bicarbonato	Medida do tCa em amostras do dialisato	-d[Ca] de 0.75 mmol/L = -231 mg -d[Ca] de 1.25 mmol/L = 0 mg -d[Ca] de 1.75mmol/L = + 879 mg
Argilés ¹²	1993	Pós-diluição HDF; 3h; N =9	Bicarbonato	Medida do iCa em amostras do dialisato.	-Sem cálculo de TMC. Pressuposto de TMC neutra com d[Ca] de 1.25 mmol/L, discretamente + com 1.5 mmol/L, e significativamente + com 1.75 mmol/L -d[Ca] de 1.25 mmol/L = -44.8 mg para taxa de infusão = 2.5l/h e -56.8 mg para taxa de infusão = 5l/h
Malberti ⁵⁹	1994	Pós-diluição HDF, 4h; N = 7	Bicarbonato	Medida do tCa no volume total do dialisato	-d[Ca] de 1.5 mmol/L = -23.6 mg para taxa de infusão = 2.5l/h e -22.8 mg para taxa de infusão = 5l/h -d[Ca] de 1.75mmol/L = -11.2 mg para taxa de infusão = 2.5l/h e -13.2 mg para taxa de infusão = 5l/h
Argilés ⁶⁰	1995	Pós-diluição HDF, 4 h; N = 14, proporção máquina	Bicarbonato	Medida do iCa e tCa em amostras do dialisato.	Usando iCa: -d[Ca] de 1.25 mmol/L = neutro; d[Ca] de 1.5mmol/L = positivo Usando tCa: -d[Ca] de 1.25 mmol/L = negativo; d[Ca] de 1.5mmol/L = neutro
Fabrizi ⁶¹	1996	HD, 4 h; N = 6, proporção máquina	Bicarbonato	Medida do iCa em amostras do dialisato.	-d[Ca] de 1.25 mmol/L = -6 mg -d[Ca] de 1.75mmol/L = + 308 mg
Ding ⁶²	2002	HDF Pré-diluição, HDF pós-diluição e acetato livre HD/ N=12	Bicarbonato /Citrato	Medida do iCa e tCa no sangue.	-TMC não medida -uso de diferente d[Ca] para HDF e HD sem acetato
Al-Hejaili ⁶³	2003	HD, 2, 4 e 6h; N = 14	Bicarbonato	Medida do tCa no volume total do dialisato	-d[Ca] de 1.25 mmol/L = -25 mg in 2h; -0.6 mg em 4 h e - 82 mg em 6h -d[Ca] de 1.75mmol/L = + 43 mg em 2h; 96 em 6h

CONTINUAÇÃO TABELA 1.

Sigrist ⁶⁴	2006	HD; 4h; N = 52	Bicarbonato	Medida do tCa em amostras proporcionais do dialisato	-d[Ca] de 1.25 mmol/L = -187 mg (amplitude: - 486 - + 784 mg)
Karohl ¹⁰	2010	HD, 4h, N = 23, Sistema de Hemodiálise Genius	Bicarbonato	Medida do tCa em amostras proporcionais do dialisato	-d[Ca] de 1.0 mmol/L = -492 mg -d[Ca] de 1.25 mmol/L = -468 mg -d[Ca] de 1.5 mmol/L = -46 mg -d[Ca] de 1.75mmol/L = + 268 mg
Basile ⁶⁵	2011	HD, 4 e 8h; N = 11; Sistema de Hemodiálise Genius	Bicarbonato	Medida do iCa em amostras proporcionais do dialisato	-d[Ca] de 1.5 mmol/L; 4h = + 285 mg; 8h = + 298 mg
Movili E	2011	HD trocado para HDF (N=30 vs 35 controles)	Bicarbonato	Efeito de 6 meses e HDF sobre Ca, P e PTH séricos	-TMC não medida -Redução significativa nas concentrações de P e PTH sem alterações significativas no Ca -TMC não medida, mas inferida
Bosticardo ⁶⁶	2012	HD; 4h; N = 22	Bicarbonato	Medida do iCa em amostras de sangue e do dialisato.	-d[Ca] de 1.25 mmol/L = -57 mg (-288 a +110 mg) -d[Ca] de 1.5 mmol/L = +93 mg (-108 a +337 mg)
Basile ⁶⁷	2012	HD, 3-4h, N = 23, Sistema de Hemodiálise Genius	Bicarbonato	Medida do tCa e iCa em amostras proporcionais do dialisato	Usando iCa: -d[Ca] de 1.25 mmol/L = +97 ± 128 mg -d[Ca] de 1.375 mmol/L = +187 ± 146 mg -d[Ca] de 1.5mmol/L = +326 ± 253 mg Usando tCa: -d[Ca] de 1.25 mmol/L = +75 ± 122 mg -d[Ca] de 1.375 mmol/L = +182 ± 125 mg -d[Ca] de 1.5mmol/L = +293 ± 228 mg -TMC não medida
Grundstrom ¹⁴	2013	HD N=9/HDF N=11	Bicarbonato /Citrato	Medida do iCa em amostras de sangue	-Fluido de diálise de citrato resultou em menor iCa sérico pós-diálise (1.10 mM vs. 1.27 mM)
Safranek ⁶⁸	2015	HD 4h, N=80 e HDF pós-diluição N=46	Bicarbonato /Citrato	Medida do iCa e tCa em amostras do sangue.	-TMC não medida -d[Ca] = 1.5 mmol/L: aumentos em iCa e tCa, é menos significativo em HDF sem acetato
Bacchetta ¹¹	2015	HDF; 4h; N=28 crianças	Bicarbonato	Medida do iCa e tCa em amostras do sangue.	-TMC não medida -Redução de tCa e iCa com D[Ca] 1.25 e sem mudança com D[Ca] 1.5mmol/L - Aumento do bicarbonato e/ou redução no Na necessário no dialisato reduz a extração de Ca a partir da preparação do ácido
Tiranathanagul ⁶⁹	2015	HDF; 4h; N=22	Bicarbonato /Citrato	Medida do iCa em amostras do sangue.	-d[Ca] = 1.5 mmol/L: aumento no iCa, mais significativo no HDF sem acetato
Waniewski ⁷⁰	2016	HD; 4h; N = 25	Bicarbonato	Medida do tCa em amostras proporcionais do dialisato	-d[Ca] de 1.35 mmol/L = -22.7 ± 54 mg

CONTINUAÇÃO TABELA 1.

				Pré PTX:	
Goldenstein ⁹	2018	HD; 4h; N=10	Bicarbonato	Medida do tCa em amostras proporcionais do dialisato	-d[Ca] de 1.25 mmol/L = -89 mg (-180 a +23 mg)
					-d[Ca] de 1.5 mmol/L = -106 mg (-389 a +75 mg)
					-d[Ca] a 1.75 mmol/L = 12.8 mg (-7 a +169 mg)
				Tardio pós-PTX:	
				-d[Ca] de 1.25 mmol/L = -3 mg (-22 a +112 mg)	
				-d[Ca] de 1.5 mmol/L = -29.7 mg (-103 a +248 mg)	
				-d[Ca] de 1.75 mmol/L = 38 mg (-158 a +139 mg)	
				-TMC não medida	
Di Filippo ¹⁸	2018	HD; 3-5h; N = 34	Bicarbonato	Medida do iCa em amostras do sangue e em uma amostra do dialisato	-d[Ca] de 1.25 mmol/L, presumindo uma TMC negative com base na variação de iCa sanguínea
Havlin ⁷¹	2019	HDF pós-diluição; 4h; N=10	Bicarbonato	Medida do iCa em amostras proporcionais do dialisato	-d[Ca] de 1.25 mmol/L, bic. 26 mmol/L = -309 mg
					-d[Ca] de 1.25 mmol/L, bic. 32 mmol/L = -108 mg

HD: hemodiálise; tCa: cálcio total; P: fósforo; PTH: hormônio a paratireoide; HDF: hemodiafiltração; iCa: cálcio ionizado; PTX: paratireoidectomia. Para CMT, os valores estão apresentados como demonstrado na publicação original.

Por exemplo, em cardiomiócitos e células do músculo liso vascular, a contração ocorre por meio do aumento do cálcio citoplasmático que vem do cálcio extracelular e/ou liberação do retículo sarcoplasmático e mitocôndria. Por outro lado, o efluxo de cálcio no citosol leva ao relaxamento por geração dependente de energia com trifosfato de adenosina (ATP). Assim, mudanças agudas no cálcio ionizado extracelular podem alterar o gradiente através da membrana celular, resultando em alterações intracelulares indesejadas no cálcio e disfunção celular.

O PAPEL DO ESQUELETO NA TRANSFERÊNCIA DE MASSA DE CÁLCIO

Vários estudos mostraram que um d [Ca] mais baixo aumenta agudamente o PTH sérico^{9,10,17}, resultando em aumento da renovação óssea. Anteriormente, pensava-se que a variação na concentração de cálcio sérico durante a diálise poderia ser um bom preditor da transferência de massa de cálcio do procedimento de diálise. Com base nesta equação simplista, os autores^{18,19} determinaram que d [Ca] de 1,25, 1,5 e 1,75 mmol/L levaria a um balanço de cálcio negativo, neutro e positivo, respectivamente, com efeitos variáveis na renovação óssea. No entanto, o balanço de cálcio

durante a hemodiálise é realmente difícil de prever devido às variáveis descritas acima, e pode ser positivo ou negativo com o mesmo d [Ca] em um determinado paciente. No entanto, em geral, o equilíbrio positivo é provável quando se usa alto (1,75 mmol/L) d [Ca] em comparação com um d[Ca] baixo 1,25 mmol/L.

Um dos fatores de confusão para a baixa precisão do cálcio sérico em prever o equilíbrio de cálcio é o esqueleto. O osso é um reservatório de 300 mg/dia de cálcio cambiável²⁰. Quase 20 anos atrás, Talmage et al.²¹ levantaram a hipótese de que o PTH não apenas estimula a reabsorção óssea mediada por osteoclastos, mas também aumenta o conteúdo de algumas proteínas de ligação do cálcio na superfície óssea, como a osteocalcina, que poderiam atuar como tampões de cálcio. Em outras palavras, o PTH aumentaria a quantidade de osteocalcina na superfície óssea, aumentando a capacidade do esqueleto de doar ou reter cálcio agudamente durante a diálise, dependendo das alterações agudas do cálcio no sangue. Mais de 20 anos atrás, Kurz et al.²², usando cálcio duplamente radiomarcado, mostraram que a captação óssea aguda de cálcio foi maior na doença óssea de alta renovação em comparação com a osteodistrofia urêmica mista ou osso de baixa renovação em um dia sem diálise.

Portanto, o esqueleto determina não apenas o pool de cálcio cambiável durante a diálise, mas também o cálcio sérico pré-diálise por meio de sua resposta ao PTH. De fato, estudos recentes provaram que o balanço de cálcio também varia de acordo com o status de remodelação óssea^{9,10}. Nós e outros demonstramos que o balanço de cálcio varia de 1500 negativo a 800 mg positivo, usando o mesmo d [Ca] de 1,25 mmol/L^{9,10}.

Nosso grupo demonstrou a associação entre marcadores de remodelação óssea e transferência de massa de cálcio durante uma hemodiálise convencional¹⁰. Foram estudados 23 pacientes dialisados com um d[Ca] de 1,0, 1,25, 1,5 e 1,75 mmol/L, nos quais a média \pm DP e o intervalo de remoção de cálcio foi -578, -468, 46 e 405 mg, respectivamente. A análise multivariada mostrou que o equilíbrio do cálcio era dependente do gradiente de cálcio, PTH e osteocalcina. A remodelação óssea, no entanto, é difícil de prever quando baseada apenas em biomarcadores. O desenho de estudo ideal para avaliar a influência do estado de remodelação óssea no balanço de cálcio seria uma análise repetida no mesmo paciente com diferentes remodelações ósseas e manter outros vieses inalterados, ou seja, volume de ultrafiltração e d [Ca].

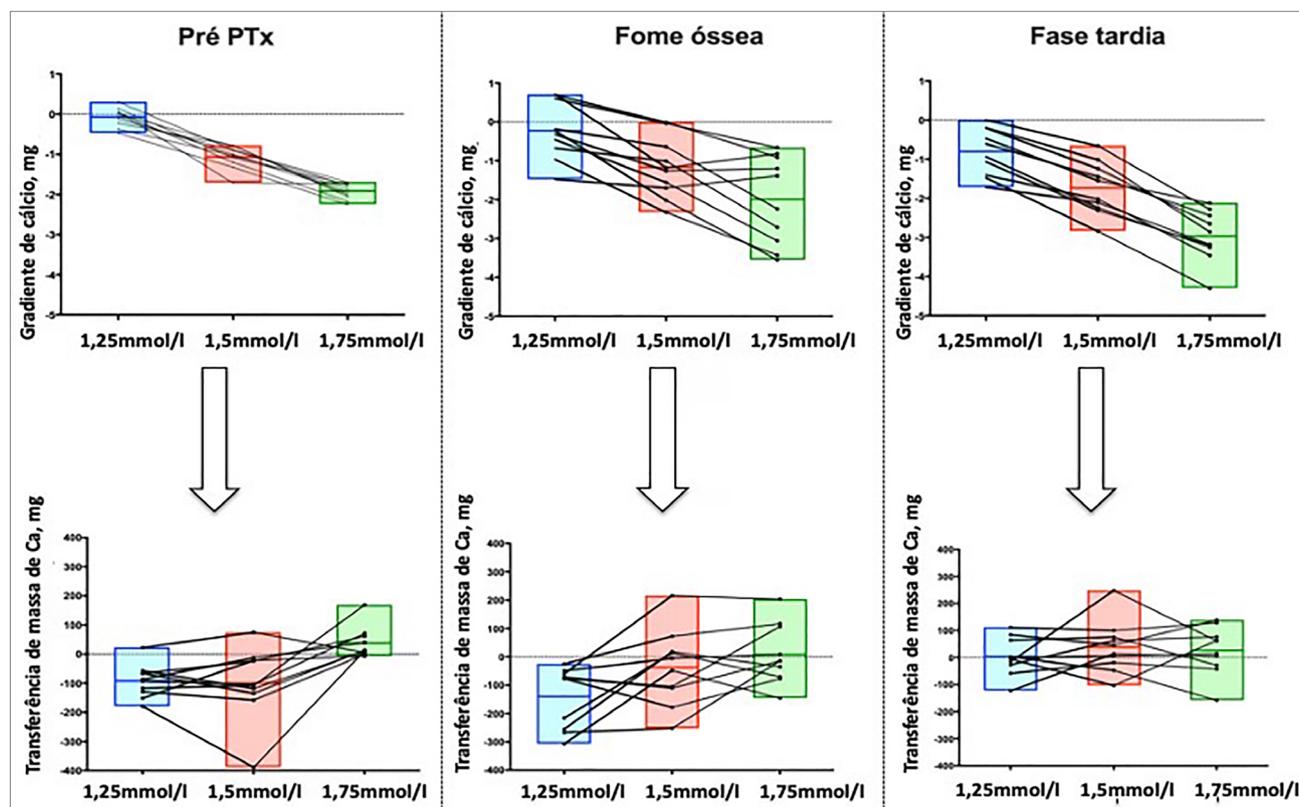
Conduzimos tal estudo, examinando a transferência de massa de cálcio nos mesmos pacientes antes da paratireoidectomia (PTX), durante o primeiro mês após a cirurgia na fase de *fome óssea* e após a cirurgia quando o cálcio no sangue estabilizou⁹. Confirmamos uma ampla variação da transferência de massa de cálcio durante a hemodiálise de acordo com cada fase (antes da PTX, fome óssea (*hungry bone*) e tardia, após a PTX) e cada d [Ca] usado (1,25 vs. 1,5 vs. 1,75 mmol/L). Mesmo sem diferença no volume de ultrafiltração, a transferência de massa de cálcio variou entre as fases e entre os d [Ca] utilizados, corroborando nossa hipótese da importância da renovação óssea. (Figura 2)

Portanto, o esqueleto é um determinante chave no ganho ou perda de cálcio líquido durante a diálise, e é uma consideração importante ao prescrever o cálcio ideal dialisado.

EFEITOS DO BALANÇO DO CÁLCIO NO MIOCÁRDIO

As taxas de morbidade e mortalidade cardiovascular (CV) em pacientes com DRT em hemodiálise são alarmantes, com uma taxa de sobrevida em 5 anos de apenas 45%.

Figura 2. O desafio de prever o equilíbrio de cálcio durante a diálise com base no cálcio sérico pré-diálise. Embora exista uma tendência de aumento do influxo de cálcio com o uso de d[Ca] mais alto, existe uma variação interindividual significativa. Além disso, há uma variação intra-individual quando comparamos o mesmo paciente em 3 situações clínicas distintas: antes da paratireoidectomia, durante a fase de fome óssea e, posteriormente, após a paratireoidectomia. Gradiente de cálcio e transferência de massa usando d[Ca] de 1,25 mmol/L (barras azuis), 1,5 mmol/L (barras vermelhas) e 1,75 mmol/L (barras verdes). Dados obtidos de Goldenstein et al.⁹



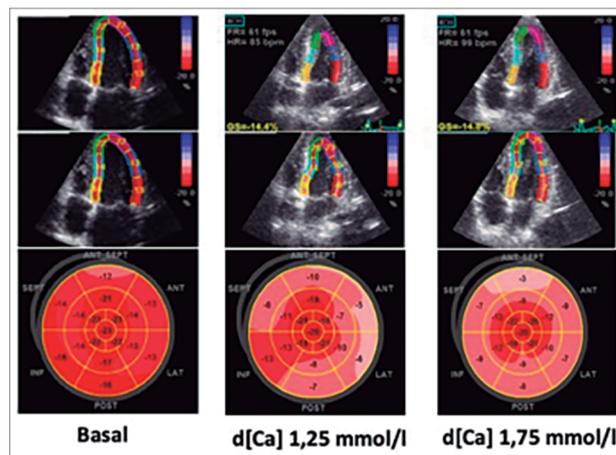
A principal causa de morte são os eventos cardiovasculares²³. Alterações no d [Ca] podem ser um mecanismo plausível para estabilizar a pressão/hemodinâmica arterial, função miocárdica, hemodinâmica e reduzir arritmias, principalmente durante e imediatamente após o tratamento dialítico.

O efeito de d [Ca] na perfusão miocárdica foi estudado por vários métodos. O atordoamento miocárdico é comum durante a diálise e pode ser minimizado pelo uso de um dialisato frio²⁴ e pela redução da taxa de ultrafiltração, que pode ser alcançada mudando para sessões curtas diárias ou noturnas longas de hemodiálise²⁵. A disfunção diastólica, um preditor independente de mortalidade em pacientes em diálise, envolve relaxamento, enchimento e distensibilidade ventricular esquerda anormais. Como o fluxo sanguíneo coronário é maior durante a diástole, a disfunção diastólica pode levar à redução da perfusão coronariana, o que pode levar à isquemia subendocárdica e disfunção sistólica.

Usando ecocardiografia, um estudo mediu a função diastólica em hemodiálise sem ultrafiltração com 1,75 mmol/L d [Ca], não encontrando comprometimento na função diastólica apesar de um aumento no cálcio ionizado²⁶. No entanto, dois outros estudos usando infusão de gluconato de cálcio²⁷ ou um alto d [Ca] de 1,75 mmol/L²⁸ encontraram relaxamento diastólico prejudicado. Portanto, estudos sugerem que o cálcio mais elevado no dialisato pode piorar o relaxamento ventricular avaliado por ecocardiografia.

Recentemente, nosso grupo utilizou um método mais sensível, a imagem bidimensional *speckle* com análise de tensão, para avaliar o impacto do d [Ca] no desempenho miocárdico durante a hemodiálise²⁹. Encontramos hipercalcemia ($11,5 \pm 0,8$ mg/dL) após hemodiálise com d [Ca] de 1,75 mmol/L e melhora da estabilidade hemodinâmica em relação à pressão arterial. No entanto, a tensão longitudinal global (GLS) foi pior durante a última hora de hemodiálise em comparação com o valor basal ($p < 0,001$). Além disso, o GLS foi pior com d [Ca] de 1,75 do que 1,25 mmol/L ($-16,1 \pm 2,6\%$ vs. $-17,3 \pm 2,9\%$, respectivamente; $p < 0,001$). A regressão linear múltipla mostrou que os fatores de risco independentes para GLS foram transferrina, proteína C-reativa, GLS basal, perda de peso durante a hemodiálise e cálcio sérico pós-diálise. A Figura 3 mostra imagens de ecocardiograma, ilustrando GLS no início e no pico da hemodiálise usando d [Ca] 1,25 mmol/L e d [Ca] 1,75 mmol/L (representação gráfica de um alvo).

Figura 3. Diagrama de alvo de visualização de quatro câmaras e valores de tensão longitudinal de pico de todos os segmentos do ventrículo esquerdo. O diagrama representa a análise das quatro câmaras, duas câmaras e eixo longo do ventrículo esquerdo, antes da diálise (valor basal) e no pico da diálise (última hora) usando d[Ca] de 1,25 mmol/L e 1,75 mmol/L no mesmo paciente, com uma semana de intervalo. O mapa codificado por cores denota os valores do pico de tensão sistólica de cada segmento, com a cor mais clara significando pior disfunção ventricular sistólica esquerda, que era evidente com a diálise, e pior usando d[Ca] 1,75 mmol/L.



Estudos anteriores mostraram um aumento da contratilidade miocárdica induzida por cálcio quando um d [Ca] de 1,75 mmol/L foi empregado^{30,31}. Porém, um desses estudos foi realizado em 1984³⁰ e incluiu apenas oito pacientes, utilizando três d [Ca] diferentes para avaliar a contratilidade ventricular esquerda por meio da ecocardiografia bidimensional. Os autores concluíram que o aumento do cálcio ionizado após a diálise foi associado a uma melhora da contratilidade. Outros autores, quatro anos depois³¹, incluíram sete pacientes e testaram 3 d [Ca] diferentes. A contratilidade ventricular esquerda foi avaliada pela relação entre o estresse da parede sistólica final do ventrículo esquerdo e o desempenho sistólico do miocárdio. Eles concluíram que d [Ca] alto teve um impacto positivo no desempenho miocárdico. Um estudo recente avaliou a função cardíaca em um sistema semelhante a Langendorff de um peixe-zebra³². Ao manipular a concentração de cálcio no tampão de perfusão, os autores surpreendentemente descobriram que a fração de ejeção inicialmente aumentou junto com o aumento na concentração de cálcio, de forma semelhante aos estudos mencionados anteriormente, e depois diminuiu. Embora o cenário experimental seja diferente da prática clínica, esse achado deve alertar sobre o efeito deletério da alta d [Ca]. Não há dúvida de que o cálcio é fundamental para a contração ventricular.

Esses achados inconsistentes sugerem que o cálcio é realmente importante para a contração miocárdica efetiva em uma relação quase direta, embora a hipercalcemia possa prejudicar a função ventricular.

A causa mais comum de morte cardiovascular em pacientes em diálise são as arritmias. Em uma análise de um grande conjunto de dados do provedor de diálise, dialisado com baixo teor de cálcio (< 1,25 mmol/L) e gradiente de cálcio no dialisado aumentado, foram associados a uma razão de chances de 2 e 1,4, respectivamente, de parada cardíaca súbita³³. Arritmias podem ser mais comuns com d [Ca] baixo versus alto, mas o aumento da atividade simpática que pode desencadear arritmias pode ser mais comum com d [Ca] alto em comparação com d [Ca] baixo. O efeito da concentração de d [Ca] a longo prazo nos desfechos cardiovasculares não foi bem estudado. No entanto, uma análise secundária recente do estudo EVOLVE descobriu que a concentração basal de cálcio no dialisado, que era geralmente mais alta na Europa e na América Latina, não alterou os resultados do estudo que comparou cinacalcet com placebo no resultado cardiovascular composto³⁴.

EFEITOS DO BALANÇO DO CÁLCIO NA CALCIFICAÇÃO VASCULAR

A calcificação arterial é comum, pois mais de 70% dos pacientes que começam a diálise apresentam calcificação significativa da artéria coronária na TC (35, 36). A patologia da calcificação arterial inclui uma mistura de calcificação aterosclerótica e calcificação medial. Em pacientes em diálise que morreram de um evento cardiovascular, a placa aterosclerótica foi mais calcificada do que controles pareados por idade com causa de morte semelhante³⁷. Da mesma forma, a prevalência de calcificação medial de grandes artérias aumenta com a progressão da doença renal e é maior em pacientes em diálise do que em controles de mesma idade³⁸. A calcificação da aorta pode levar ao aumento da pressão de pulso e aumento da pós-carga cardíaca, resultando em aumento de eventos cardiovasculares e mortalidade³⁹.

O mecanismo de calcificação medial é um processo de várias etapas iniciado pela desdiferenciação das células do músculo liso vascular (CMLV) para se tornarem células semelhantes a osteocondrócitos por meio da supra regulação do fator de transcrição RUNX2. Essas células transformadas então mineralizam de maneira semelhante ao osso, com produção de colágeno e proteínas não colágenas nas quais as vesículas da

matriz secretada (contendo várias proteínas e cálcio e fosfato) se mineralizam. A calcificação vascular é regulada em parte por inibidores da calcificação, incluindo Fetuina-A, uma proteína circulante de fase aguda reversa que atua para se ligar a 'calcioproteínas' circulantes contendo cálcio e fosfato para eliminação, e proteína matriz-gla, um inibidor que é regulado positivamente no sistema de células de músculo liso vascular⁴⁰.

O balanço positivo de cálcio e/ou hipercalcemia estão envolvidos na patogênese da calcificação arterial. As CMLV mudam de um fenótipo contrátil para sintético, um pré-requisito para a desdiferenciação. Em ratos com DRC, as CMLV recentemente isoladas da aorta aumentaram a concentração de cálcio intracelular, indicativo do estado sintético (16). Essas células, então, regulam positivamente o RUNX2, para se tornarem células semelhantes a osteocondrócitos na presença de soro urêmico⁴¹. Shanahan e colegas demonstraram que o cálcio induz a liberação de vesículas da matriz e aumenta a calcificação de forma independente e sinérgica com o fosfato nas CMLV em cultura⁴². O grupo de Giachelli também demonstrou que a calcificação induzida por cálcio era sinérgica com a hiperfosfatemia. Além disso, eles demonstraram que a incubação de CMLV em meio de alto teor de cálcio levou à supra regulação de Pit-1, um transportador de fosfato de sódio importante na supra regulação de RUNX⁴³. In vivo, os ligantes de fosfato contendo cálcio induzem a calcificação arterial em ratos de nefrectomizados em 5/6⁴⁴, modelo Cy/+ de DRC⁴⁵ e ratos LDLR -/- alimentados com alto teor de gordura com DRC⁴⁶, apesar dos níveis mais baixos de fosfato sérico. Em nosso modelo de rato Cy/+ de doença renal progressiva, tratamos ratos com DRC avançada com cálcio administrado na água potável, R-568 calcimimético e R-568 mais cálcio versus nenhum tratamento⁴⁷. O tratamento com cálcio na água potável levou ao aumento de sua concentração na aorta torácica, coração e calcificação da válvula aórtica, independentemente do nível sérico de cálcio, indicando que a exposição/equilíbrio de cálcio positivo pode induzir calcificação arterial, independentemente dos níveis sanguíneos de cálcio. O tratamento com cálcio levou a uma calcificação ainda maior do que a observada com hiperfosfatemia e níveis normais de cálcio⁴⁷. Assim, a hipercalcemia, ou balanço positivo de cálcio, mesmo sem hipercalcemia, pode induzir diretamente a calcificação in vitro e in vivo.

Em pacientes em hemodiálise, a maioria dos estudos randomizados comparando quelantes de fosfato à base de cálcio, em comparação com quelantes de não cálcio, mostram maior progressão da calcificação da artéria coronária⁴⁸. No entanto, os estudos que examinam o papel da carga de cálcio no dialisado são limitados. Um pequeno estudo comparou pacientes dialisados contra três variações agudas de concentrações de cálcio e encontrou aumento da velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral e carotídeo-radial (VOP; uma medida de rigidez aumentada) com cálcio mais alto no dialisado⁴⁹. Outro pequeno estudo randomizou pacientes em diálise noturna para dialisado de baixo cálcio (1,3 mmol/L, n = 24) ou dialisado de alto cálcio (1,6 ou 1,75 mmol/L, n = 26) e não encontrou diferença na calcificação da aorta abdominal por TC em relação a um ano⁵⁰. No entanto, Ok e colegas¹⁷ conduziram um grande ensaio randomizado em pacientes em HD três vezes por semana, com níveis de hormônio intacto da parati-reóide ≤ 300 randomizados para dialisado de 1,25 mmol/L (n = 212) ou dialisado de 1,75 mmol/L (n = 213). Os resultados mostraram um aumento significativo na calcificação da artéria coronária nos pacientes randomizados para dialisado de 1,75 mmol/L de Ca em comparação com o dialisado com menos cálcio. É importante ressaltar que a hiperfosfatemia também aumentou a calcificação da artéria coronária, e a combinação de hiperfosfatemia e alto cálcio no dialisato foi aditiva na indução do aumento da calcificação da artéria coronária. Assim, o cálcio aumentado no dialisato, especialmente no contexto de hiperfosfatemia, parece aumentar a calcificação arterial em pacientes em hemodiálise, semelhante às observações de culturas de CMLV in vitro e in vivo em modelos de roedores com DRC.

CONCLUSÃO

A d [Ca] pode causar hipercalcemia aguda em um determinado paciente, dependendo do volume de ultrafiltração e do status de remodelação óssea. No entanto, o papel de d [Ca] causando um balanço positivo de cálcio como causa primária de dano sistêmico a órgãos não está bem avaliado. Esta revisão abordou possíveis associações entre d [Ca] e alterações sistêmicas no esqueleto, miocárdio e vasos. O melhor d [Ca] permanece desconhecido, pois tanto o d [Ca] baixo quanto o alto podem melhorar ou deteriorar a função do órgão.

Por exemplo, enquanto d [Ca] baixo pode ser uma boa escolha para pacientes com doença óssea adinâmica para evitar calcificação vascular, ele também pode induzir hipocalcemia e estimular a secreção de PTH, levando a alto risco de arritmias e parada cardíaca. Por outro lado, d [Ca] elevado pode levar a melhor estabilidade hemodinâmica, embora possa aumentar o risco de calcificação, suprimir a secreção de PTH e causar disfunção ventricular durante a hemodiálise^{9,10,29,51}.

É difícil distinguir entre o efeito direto de d [Ca] e o efeito indireto de d [Ca] na hipercalcemia. No entanto, uma vez que d [Ca] é um determinante principal dos níveis de cálcio sérico, ou pelo menos alterações agudas durante a diálise, há uma necessidade de mais pesquisas para elucidar completamente o impacto de d [Ca] no dano sistêmico de órgãos e estabelecer uma relação direta de causa-efeito. No entanto, os dados acumulados até o momento suportam que o bombeamento central de d [Ca] específico em unidades de diálise ambulatorial não é uma boa prática, já que um tamanho único não serve para todos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Lucas Meloque Luconi pelas ilustrações.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores participaram da concepção, redação, revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

1. Chesnaye NC, Schaefer F, Bonthuis M, Holman R, Baiko S, Baskin E, et al. Mortality risk disparities in children receiving chronic renal replacement therapy for the treatment of end-stage renal disease across Europe: an ESPN-ERA/EDTA registry analysis. *Lancet*. 2017 May;389(10084):2128-37.
2. Vautour L, Goltzman D. Regulation of calcium homeostasis. In: Bilezikian JP, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 9th ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2018.
3. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA*. 2011 Jun;305(23):2432-9.
4. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, McCabe GP, Moe SM, Weaver CM, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013 May;83(5):959-66.
5. Spiegel DM, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. *Kidney Int*. 2012 Jun;81(11):1116-22.

6. Ramalho JPEM, Takeichi APM, Moyses RMA, Titan SM. Calcitriol and FGF-23, but not PTH nor sclerostin, are associated with calciuria in CKD. *Int Urol Nephrol*. 2019 Oct;51(10):1823-9.
7. Nordin BE. Calcium homeostasis. *Clin Biochem*. 1990 Feb;23(1):3-10.
8. Goransson LG, Skadberg O, Bergrem H. Albumin-corrected or ionized calcium in renal failure? What to measure?. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Oct;20(10):2126-9.
9. Goldenstein PT, Gracioli FG, Antunes GL, Dominguez WV, Reis LM, Moe S, et al. A prospective study of the influence of the skeleton on calcium mass transfer during hemodialysis. *PLoS One*. 2018 Jul;13(7):e0198946.
10. Karohl C, Paschoal JP, Castro MC, Elias RM, Abensur H, Romão Junior JE, et al. Effects of bone remodelling on calcium mass transfer during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Apr;25(4):1244-51.
11. Bacchetta J, Sellier-Leclerc AL, Bertholet-Thomas A, Carlier MC, Cartier R, Cochat P, et al. Calcium balance in pediatric online hemodiafiltration: beware of sodium and bicarbonate in the dialysate. *Nephrol Ther*. 2015 Nov;11(6):483-6.
12. Argiles A, Kerr PG, Canaud B, Flavier JL, Mion C. Calcium kinetics and the long-term effects of lowering dialysate calcium concentration. *Kidney Int*. 1993 Mar;43(3):630-40.
13. Basile C, Giordano R, Montanaro A, Maio PD, Padova FD, Marangi AL, et al. Effect of acetate-free biofiltration on the anaemia of haemodialysis patients: a prospective cross-over study. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Sep;16(9):1914-9.
14. Grundstrom G, Christensson A, Alquist M, Nilsson LG, Segelmark M. Replacement of acetate with citrate in dialysis fluid: a randomized clinical trial of short term safety and fluid biocompatibility. *BMC Nephrol*. 2013 Oct;14(1):216.
15. Zhang YB, Smogorzewski M, Ni Z, Massry SG. Altered cytosolic calcium homeostasis in rat cardiac myocytes in CRF. *Kidney Int*. 1994 Apr;45(4):1113-9.
16. Rodenbeck SD, Zarse CA, McKenney-Drake ML, Bruning RS, Sturek M, Chen NX, et al. Intracellular calcium increases in vascular smooth muscle cells with progression of chronic kidney disease in a rat model. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Mar;32(3):450-8.
17. Ok E, Asci G, Bayraktaroglu S, Toz H, Ozkahya M, Yilmaz M, et al. Reduction of dialysate calcium level reduces progression of coronary artery calcification and improves low bone turnover in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Aug;27(8):2475-86.
18. Di Filippo S, Carfagna F, La Milia V, Bellasi A, Casagrande G, Bianchi C, et al. Assessment of intradialysis calcium mass balance by a single pool variable-volume calcium kinetic model. *Hemodial Int*. 2018 Jan;22(1):126-35.
19. Gotch FA, Kotanko P, Thijssen S, Levin NW. The KDIGO guideline for dialysate calcium will result in an increased incidence of calcium accumulation in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2010 Aug;78(4):343-50.
20. Messa P. The ups and downs of dialysate calcium concentration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jan;28(1):3-7.
21. Talmage RV, Matthews JL, Mobley HT, Lester GE. Calcium homeostasis and bone surface proteins, a postulated vital process for plasma calcium control. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2003 Sep;3(3):194-200.
22. Kurz P, Monier-Faugere MC, Bognar B, Werner E, Roth P, Vlachojannis J, et al. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int*. 1994 Sep;46(3):855-61.
23. Wheeler DC, London GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R, Dehmel B, et al. Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: the Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) trial. *J Am Heart Assoc*. 2014 Nov;3(6):e001363.
24. Jefferies HJ, Burton JO, McIntyre CW. Individualised dialysate temperature improves intradialytic haemodynamics and abrogates haemodialysis-induced myocardial stunning, without compromising tolerability. *Blood Purif*. 2011;32(1):63-8.
25. Jefferies HJ, Virk B, Schiller B, Moran J, McIntyre CW. Frequent hemodialysis schedules are associated with reduced levels of dialysis-induced cardiac injury (myocardial stunning). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jun;6(6):1326-32.
26. Ie EH, Vletter WB, Cate FJ, Weimar W, Zietse R. Increase in serum ionized calcium during diffusive dialysis does not affect left ventricular diastolic function. *Blood Purif*. 2004;22(5):469-72.
27. Virtanen VK, Saha HH, Groundstroem KW, Seppala ES, Pasternack AI. Calcium infusion and left ventricular diastolic function in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Feb;13(2):384-8.
28. Nappi SE, Saha HH, Virtanen VK, Mustonen JT, Pasternack AI. Hemodialysis with high-calcium dialysate impairs cardiac relaxation. *Kidney Int*. 1999 Mar;55(3):1091-6.
29. Silva VB, Macedo TA, Braga TMS, Silva BC, Gracioli FG, Dominguez WV, et al. High dialysate calcium concentration is associated with worsening left ventricular function. *Sci Rep*. 2019 Feb;9(1):2386.
30. Henrich WL, Hunt JM, Nixon JV. Increased ionized calcium and left ventricular contractility during hemodialysis. *N Engl J Med*. 1984 Jan;310(1):19-23.
31. Lang RM, Fellner SK, Neumann A, Bushinsky DA, Borow KM. Left ventricular contractility varies directly with blood ionized calcium. *Ann Intern Med*. 1988 Apr;108(4):524-9.
32. Zhang H, Dvornikov AV, Huttner IG, Ma X, Santiago CF, Fatkin D, et al. A Langendorff-like system to quantify cardiac pump function in adult zebrafish. *Dis Model Mech*. 2018 Sep;11(9):dmm034819.
33. Pun PH, Horton JR, Middleton JP. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 May;8(5):797-803.
34. Pun PH, Abdalla S, Block GA, Chertow GM, Correa-Rotter R, Dehmel B, et al. Cinacalcet, dialysate calcium concentration, and cardiovascular events in the EVOLVE trial. *Hemodial Int*. 2016 Jul;20(3):421-31.
35. 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 Sep;21(9):2464-71.
36. Barreto DV, Barreto FC, Carvalho AB, Cuppari L, Draibe SA, Dalboni MA, et al. Association of changes in bone remodeling and coronary calcification in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis*. 2008 Dec;52(6):1139-50.
37. 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 Feb;15(2):218-23.
38. Biyik Z, Selcuk NY, Tonbul HZ, Anil M, Uyar M. Assessment of abdominal aortic calcification at different stages of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2016 Dec;48(12):2061-8.
39. Niu Q, Hong Y, Lee CH, Men C, Zhao H, Zuo L. Abdominal aortic calcification can predict all-cause mortality and CV events in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Sep;13(9):e0204526.
40. Lomashvili KA, Wang X, Wallin R, O'Neill WC. Matrix Gla protein metabolism in vascular smooth muscle and role in uremic vascular calcification. *J Biol Chem*. 2011 Aug;286(33):28715-22.
41. 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 Mar;63(3):1003-11.
42. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Nov;15(11):2857-67.

43. Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int.* 2004 Dec;66(6):2293-9.
44. Cozzolino M, Staniforth ME, Liapis H, Finch J, Burke S, Dusso A, et al. Sevelamer hydrochloride attenuates kidney and cardiovascular calcifications in long-term experimental uremia. *Kidney Int.* 2003 Nov;64(5):1653-61.
45. Moe SM, Chen NX, Newman CL, Gattone VH, Organ JM, Chen X, et al. A comparison of calcium to zoledronic acid for improvement of cortical bone in an animal model of CKD. *J Bone Miner Res.* 2014 Apr;29(4):902-10.
46. Davies MR, Lund RJ, Mathew S, Hruska KA. Low turnover osteodystrophy and vascular calcification are amenable to skeletal anabolism in an animal model of chronic kidney disease and the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Apr;16(4):917-28.
47. Moe SM, Seifert MF, Chen NX, Sinderson RM, Chen X, Duan D, et al. R-568 reduces ectopic calcification in a rat model of chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD). *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Aug;24(8):2371-7.
48. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int.* 2005 Oct;68(4):1815-24.
49. LeBeouf A, Mac-Way F, Utescu MS, Chbinou N, Douville P, Desmeules S, et al. Effects of acute variation of dialysate calcium concentrations on arterial stiffness and aortic pressure waveform. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Dec;24(12):3788-94.
50. Masterson R, Blair S, Polkinghorne KR, Lau KK, Lian M, Strauss BJ, et al. Low versus high dialysate calcium concentration in alternate night nocturnal hemodialysis: a randomized controlled trial. *Hemodial Int.* 2017 Jan;21(1):19-28.
51. Jimenez ZN, Silva BC, Reis LD, Castro MC, Ramos CD, Costa-Hong V, et al. High dialysate calcium concentration may cause more sympathetic stimulus during hemodialysis. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(6):978-85.
52. Ogden DA, Holmes JH. Changes in total and ultrafilterable plasma calcium and magnesium during hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1966;12:200-4.
53. Wing AJ. Optimum calcium concentration of dialysis fluid for maintenance haemodialysis. *Br Med J.* 1968 Oct;4(5624):145-9.
54. Goldsmith RS, Furszyfer J, Johnson WJ, Fournier AE, Arnaud CD. Control of secondary hyperparathyroidism during long-term hemodialysis. *Am J Med.* 1971 May;50(5):692-9.
55. Strong HE, Schatz BC, Shinaberger JH, Coburn JW. Measurement of dialysance and bi-directional fluxes of calcium in vivo using radiocalcium. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1971;17:108-15.
56. Skrabal F, Dittrich P, Gabl F. Calcium uptake and phosphate removal during hemodialysis with varying dialysate calcium. *Klin Wschr.* 1974 May;52(6):266-71.
57. Carney SL, Gillies AH. Effect of an optimum dialysis fluid calcium concentration on calcium mass transfer during maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1985 Jul;24(1):28-30.
58. Hou SH, Zhao J, Ellman CF, Hu J, Griffin Z, Spiegel DM, et al. Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. *Am J Kidney Dis.* 1991 Aug;18(2):217-24.
59. Malberti F, Corradi B, Tetta C, Imbasciati E. Calcium balance and serum ionized calcium fluctuations in on-line haemodiafiltration in relation to ultrafiltration rate and dialysate calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(12):1759-64.
60. Argiles A, Mion CM. Calcium balance and intact PTH variations during haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 1995 Nov;10(11):2083-9.
61. Fabrizi F, Bacchini G, Di Filippo S, Pontoriero G, Locatelli F. Intradialytic calcium balances with different calcium dialysate levels. Effects on cardiovascular stability and parathyroid function. *Nephron.* 1996;72(4):530-5.
62. Ding F, Ahrenholz P, Winkler RE, Ramlow W, Tiess M, Michelsen A, et al. Online hemodiafiltration versus acetate-free biofiltration: a prospective crossover study. *Artif Organs.* 2002 Feb;26(2):169-80.
63. Al-Hejaili F, Kortas C, Leitch R, Heidenheim AP, Clement L, Nesrallah G, et al. Nocturnal but not short hours quotidian hemodialysis requires an elevated dialysate calcium concentration. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Sep;14(9):2322-8.
64. Sigrist M, McIntyre CW. Calcium exposure and removal in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2006 Jan;16(1):41-6.
65. Basile C, Libutti P, Di Turo AL, Tundo S, Maselli P, Casucci F, et al. Calcium mass balances during standard bicarbonate hemodialysis and long-hour slow-flow bicarbonate hemodialysis. *J Nephrol.* 2011 Nov/Dec;24(6):742-8.
66. Bosticardo G, Malberti F, Basile C, Leardini L, Libutti P, Filiberti O, et al. Optimizing the dialysate calcium concentration in bicarbonate haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Jun;27(6):2489-96.
67. Basile C, Libutti P, Di Turo AL, Vernaglione L, Casucci F, Lo-surdo N, et al. Effect of dialysate calcium concentrations on parathyroid hormone and calcium balance during a single dialysis session using bicarbonate hemodialysis: a crossover clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2012 Jan;59(1):92-101.
68. Safranek R, Moucka P, Vavrova J, Palicka V, Pavlikova L, Sulkova SD. Changes of serum calcium, magnesium and parathyroid hormone induced by hemodialysis with citrate-enriched dialysis solution. *Kidney Blood Press Res.* 2015;40(1):13-21.
69. Tiranathanagul K, Tangvoraphonkchai K, Srisawat N, Susantitaphong P, Tungsanga K, Praditpornsilpa K, et al. Acute intradialytic cardiac function and inflammatory cytokine changes during high-efficiency online hemodiafiltration with acetate-free and standard dialysis solutions. *Ther Apher Dial.* 2015 Jun;19(3):250-8.
70. Waniewski J, Debowska M, Wojcik-Zaluska A, Ksiazek A, Zaluska W. Quantification of dialytic removal and extracellular calcium mass balance during a weekly cycle of hemodialysis. *PLoS One.* 2016 Apr;11(4):e0153285.
71. Havlin J, Vankova S. Intradialytic alkalization is a neglected factor affecting calcium mass balance and parathyroid hormone level during haemodiafiltration. *Clin Kidney J.* 2019 Feb;12(1):149-56.