

Distúrbio mineral ósseo e calcificação vascular em pacientes renais crônicos

Mineral and bone disorder and vascular calcification in patients with chronic kidney disease

Autores

Luis Alberto Batista Peres^{1,2}

Pedro Paulo Verona Pécio^{1,2}

¹ Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE.

² Fundação Assis Gurgacz.

RESUMO

Calcificações vasculares têm sido associadas aos distúrbios minerais e ósseos. As alterações nas concentrações séricas de cálcio e fósforo são fatores importantes implicados no processo da calcificação arterial na doença renal crônica. A patogênese da calcificação vascular é um mecanismo complexo e não completamente claro, podendo corresponder a um processo ativo de transformação celular e ossificação heterotópica. Além da hipercalcemia e hiperfosfatemia, estão envolvidos neste processo alterações no metabolismo de substâncias inibidoras e promotoras de calcificação como a fetuína A, osteopontina, osteoprotegerina e proteína de matriz gla. Para o diagnóstico da lesão arterial calcificada, estão disponíveis diversos métodos, um método de estimativa do risco cardiovascular baseado em radiografias simples de coluna lombar e outro método baseado em radiografias simples da pelve e das mãos. Apresentamos, a seguir, uma revisão abordando a relação entre calcificações vasculares e os distúrbios minerais.

Palavras-chave: anormalidades cardiovasculares; doenças ósseas metabólicas; falência renal crônica.

ABSTRACT

Vascular calcifications has been associated with bone and mineral disorders. The alterations in the serum level of calcium concentrations and phosphate are important factors implicated in the arterial calcification in chronic kidney disease. The pathogenesis of vascular calcification is a complex mechanism and not completely clear, being able to correspond to an active process of cellular transformation and heterotopic ossification. Beyond the hypercalcemia and hyperphosphatemia, they are involved in this process changes in the metabolism of inhibitors and promoters of calcification such as fetuin A, osteopontin, osteoprotegerin, and matrix gla protein. For the diagnosis of the calcified arterial injury are available several complementary methods, a method of estimate of the cardiovascular risk based on plain radiographs of the lumbar column and another method based on simple x-rays of the pelvis and hands. Below, we will present a review approaching the link between vascular calcifications and mineral disorders.

Keywords: bone diseases, metabolic; cardiovascular abnormalities; renal insufficiency, chronic.

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Crescentes evidências têm sugerido que as desordens do metabolismo ósseo na doença renal crônica (DRC) estão associadas a calcificações cardiovasculares, sendo esta uma importante causa de óbito, mas os mecanismos desta associação não são completamente conhecidos.¹ Concentrações séricas elevadas de cálcio e fósforo são consideradas principais contribuintes para a calcificação arterial.² Na presença de distúrbios da remodelação

óssea, como o aumento da reabsorção de cálcio e fósforo do tecido ósseo para a corrente sanguínea, ou na baixa remodelação, em que o osso perde a capacidade de tampão para estes minerais, por não incorporá-los ao seu tecido, ocorre sobrecarga dos mesmos favorecendo as calcificações extraósseas, inclusive as calcificações vasculares (CV).^{3,4}

Pacientes com DRC têm 20 vezes mais chance de morrer de causas cardiovasculares quando evoluem para o estágio cinco,

Data de submissão: 08/12/2012.

Data de aprovação: 07/02/2013.

Correspondência para:

Luis Alberto Batista Peres.
UNIOESTE - Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel - PR.
Rua Vicente Machado, nº 2687,
Jardim Vitória, Cascavel, PR,
Brasil. CEP: 85813-250.
E-mail: peres@certto.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20140031

fase em que o paciente está prestes a iniciar ou já está em terapia renal substitutiva.⁵ Go *et al.*⁶ encontraram, numa relação não linear, aumento do risco de morte, eventos cardiovasculares e de internações quando a taxa de filtração glomerular (TFG) foi menor que 60 ml/min/1,73 m² elevando, ainda mais, com TFG menor que 45 ml/min/1,73 m². Pacientes em estágio 4 e 5, na ausência de diálise, têm taxas de mortalidade de 11,4% a 14,1% por ano.

Calcificações de artérias coronárias (CAC) são mais prevalentes e mais graves nos pacientes com DRC do que na população geral. Mais de 50% dos pacientes renais crônicos em tratamento não dialítico e 70% a 90% dos pacientes em tratamento dialítico apresentam CAC significantes.⁷

FISIOPATOLOGIA DA CALCIFICAÇÃO VASCULAR

Existem dois padrões de CV: a aterosclerose e a arterioesclerose. A aterosclerose ocorre na camada íntima da artéria e está associada à inflamação, ao desenvolvimento de placas de ateroma, tendo como consequência a lesão oclusiva. É localizada, permanecendo normais as áreas do vaso adjacentes à placa. Por sua vez, a arterioesclerose compromete a camada média da artéria e é caracterizada pela deposição difusa de mineral através do vaso. Pode ser entendida como um fenômeno fisiológico do envelhecimento. Suas consequências são a dilatação, o espessamento difuso e o enrijecimento do vaso, ocasionando alterações hemodinâmicas como o aumento isolado da pressão sistólica e/ou redução da pressão diastólica, elevando-se, assim, a pressão de pulso.^{8,9} O comprometimento da camada média foi classicamente descrito como calcificação de Monckenberg e é o padrão mais comum na DRC.⁷

As CV iniciam-se pela formação de vesículas de matriz de maneira semelhante ao que ocorre fisiologicamente no tecido esquelético, tendo sido também detectadas nas células musculares lisas.¹⁰ Aparentemente, são formadas pelos produtos de degradação celular originados de vacúolos citoplasmáticos autofágicos. Os cristais de hidroxiapatita são gerados no interior destas vesículas que se rompem, expondo seu conteúdo para o meio extracelular.¹¹

Os fatores de riscos para as CV são divididos em tradicionais, que envolvem a idade avançada, hipertensão, diabetes, tabagismo, dislipidemia, dentre outros, e os não tradicionais, que incluem inflamação, estresse oxidativo e os distúrbios minerais e ósseos (DMO) da DRC, dentre outros fatores.⁹

FISIOPATOLOGIA DA CALCIFICAÇÃO VASCULAR NO DISTÚRPIO MINERAL E ÓSSEO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A patogênese da CV na DRC é complexa e, em vez de ocorrer através da simples precipitação de cálcio e fosfato na parede do vaso decorrente da hipersaturação destes íons, é resultante de um processo ativo de transformação das células musculares lisas em células semelhantes aos osteoblastos.⁹ Células musculares lisas e osteoblastos compartilham uma célula tronco progenitora em comum.¹² Estruturas idênticas ao tecido ósseo, ocasionalmente, encontradas em lesões ateroscleróticas, sugerem que as CV sejam um processo ativamente regulado em que a célula vascular adquire funções de célula osteoblasto-símile, inclusive secretando matriz osteoide.^{7,13} Em outras palavras, este padrão de CV equivale a uma ossificação heterotópica.¹⁴

A presença de precursores e de fatores de diferenciação de osteoclastos (sistema RANK/RANKL) em placas calcificadas sugere a atividade osteoclástica na parede arterial. A coexistência tanto de osteoblastos quanto de osteoclastos reforça a hipótese de que o processo de calcificação seja similar ao que ocorre no tecido ósseo. O desequilíbrio neste processo, como o aumento da diferenciação em osteoblasto e declínio na diferenciação de osteoclasto, pode acarretar a calcificação, mas o exato papel da redução na diferenciação de osteoclasto ainda necessita ser avaliado.¹⁵

FATORES ENVOLVIDOS NA CALCIFICAÇÃO VASCULAR DOS DISTÚRBIOS MINERAIS ÓSSEOS

Existem diversos fatores envolvidos na relação entre os DMO e as CV. Entre eles, os mais significantes são as anormalidade no remodelamento ósseo, as alterações nos níveis séricos de minerais e o próprio tratamento para o DMO.¹⁶ Pacientes com DRC têm a homeostase seriamente comprometida, dando origem a mudanças adaptativas nas concentrações séricas de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, PTH, vitamina D e fator de crescimento fibroblasto 23 (FGF23).¹⁷ Dentre estes, a hiperfosfatemia e a hipercalcemia talvez sejam os mais importantes na patogênese das CV.⁹

HIPERFOSFATEMIA E CALCIFICAÇÃO VASCULAR

Diversos estudos associam hiperfosfatemia às CV e à doença vascular.¹ Níveis séricos de fosfato podem, diretamente, induzir lesão vascular ou, indiretamente, estimular a diferenciação osteoblástica das células musculares da camada média arterial.² Kambay *et al.*,³

em uma revisão sistemática de estudos publicados entre 1985 e 2008, encontraram associação gradativa e independente entre a concentração sérica de fosfato e eventos cardiovasculares, mortalidade e progressão da DRC, definindo o fósforo como uma verdadeira toxina vascular. Não encontraram, porém, a mesma associação em relação ao cálcio. Jono *et al.*,⁴ avaliando cultura de células musculares lisas humanas, obtidas em autópsias fetais ou em transplantes cardíacos, encontraram maior deposição de cálcio nas células expostas ao fósforo, numa relação dose e tempo dependente, mediada por cotransporte de sódio e fósforo.

HIPERCALCEMIA E CALCIFICAÇÃO VASCULAR

Em relação ao cálcio, Yang *et al.*,⁵ em um estudo com cultura de células humanas de músculo liso, obtidas em autópsias, concluíram que, quando estas células foram expostas a concentrações de cálcio equivalentes à hipercalcemia e concentrações de fósforo equivalentes à normofosfatemia, houve aumento da sua mineralização. Quando esta exposição foi associada a concentrações de fósforo elevadas, houve aumento da velocidade e da extensão da mineralização. No mesmo estudo, houve redução da mineralização pela exposição ao ácido fosfonofórmico, um inibidor do cotransporte de fosfato e sódio, sugerindo que a mineralização provocada pela hipercalcemia ocorra através deste tipo de transporte celular, da mesma forma como ocorre com o fosfato.

O hiperparatireoidismo secundário (HPS), pela alta taxa de remodelação óssea, propicia elevada capacidade de incorporação do cálcio, em situações de hipercalcemia, através da deposição deste mineral no osso neoformado não mineralizado. Porém, esta capacidade pode ser superada quando a atividade dos osteoblastos é reduzida pela deficiência de vitamina D ou outros efeitos tóxicos da uremia, resultando em desequilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea. Nos distúrbios de baixo *turnover*, a incapacidade de incorporar o excesso de cálcio por este mesmo mecanismo resulta em acentuação da hipercalcemia, favorecendo o desenvolvimento de calcificações extraósseas.⁶

CONSEQUÊNCIAS DO TRATAMENTO DAS ALTERAÇÕES DO METABOLISMO MINERAL E ÓSSEO

Quanto ao papel do tratamento dos DMO no desenvolvimento de CV, estão envolvidos o uso dos quelantes de fosfato a base de cálcio e a suplementação

de vitamina D. Os quelantes do fosfato usados para combater a tão deletéria hiperfosfatemia, quando são à base de cálcio, fornecem um aporte ainda maior deste último mineral, podendo gerar hipercalcemia.⁷ Receptores de vitamina D estão presentes em células musculares lisas vasculares e, em estudos *in vitro*, doses suprafisiológicas desta vitamina induziram a mineralização destas células.⁸ Além disso, o uso de análogos da vitamina D para o tratamento do HPS pode provocar uma exacerbada supressão do PTH com consequente mudança gradativa no padrão de DMO para doença adinâmica, de reduzido remodelamento ósseo, que tem suas implicações sobre a calcemia, fosfatemia e calcificações em partes moles.^{9,10}

INIBIDORES E PROMOTORES DE CALCIFICAÇÃO

Substâncias que participam na regulação do processo de formação óssea estão envolvidas também no processo das CV no DMO e DRC atuando como promotores e inibidores fisiológicos da calcificação de tecidos moles. O fósforo é o mais significativo e estudado promotor de CV e, além dele, algumas proteínas morfogenéticas ósseas e fatores de transcrição também foram descritos como promotores de CV. Fetuína A, osteopontina, osteoprotegerina e proteína de matriz gla (MGP) são substâncias com propriedades fisiológicas de inibição de calcificações dos tecidos moles, o que explica a razão de não haver mineralização espontânea mesmo em tecidos expostos a fluídos supersaturados de cálcio e fosfato.^{11,12}

A osteopontina é uma proteína da matriz óssea com ação fisiológica inibitória sobre a calcificação. É uma glicoproteína ácida fosforilada que foi primeiramente descoberta no osso. Não é encontrada na maioria dos tecidos normais, porém, é abundante em sítios de calcificação ectópica como as CV da DRC. O mecanismo pelo qual inibe a mineralização não é completamente claro, mas, é provável que seja pela inibição física da deposição e acúmulo de hidroxiapatita.^{13,14}

Apesar de fisiologicamente ser um inibidor de calcificação, níveis elevados de osteopontina estão relacionados com risco cardiovascular, especialmente em pacientes com DRC. Lorenzen *et al.*¹⁵ foram os primeiros a descrever a associação de níveis plasmáticos circulantes de osteopontina com a função renal numa correlação inversa com a TFG, sugerindo que esse aumento seja decorrente, em parte, da excreção renal reduzida pela insuficiência renal. Concentrações

plasmáticas elevadas de osteopontina também estão associadas à hiperfosfatemia e ao produto cálcio-fosfato elevados, ressaltando sua relação no desenvolvimento de CV.⁵ Giachelli *et al.*,¹⁶ em um estudo com ratos comparando grupos com e sem lesão arterial, consideraram a osteopontina como um novo componente da aterosclerose humana, sobretudo quando associada à deposição de cálcio.

A osteoprotegerina, uma glicoproteína membro da superfamília do fator de necrose tumoral, inibe a maturação dos osteoclastos, protegendo o tecido ósseo da ação reabsortiva destas células.¹⁷ Juntamente com a MGP e fetuína A, é um importante inibidor das CV. Bucay *et al.*,¹⁸ avaliando ratos com deficiência genética provocada de osteoprotegerina, encontraram redução na densidade óssea caracterizada por grave osteoporose e alta incidência de fraturas, bem como calcificações da aorta e das artérias renais.

Moe *et al.*¹⁹ encontraram, paradoxalmente, níveis elevados de osteoprotegerina associados a aumento das calcificações coronarianas e da aorta ao avaliarem um grupo de 30 pacientes em hemodiálise e um grupo de 38 pacientes submetidos a transplante renal. Explicaram que a razão para a associação entre níveis elevados de osteoprotegerina e aumento das CV seria decorrente do efeito primário da osteoprotegerina sobre o *turnover* ósseo. Quando a osteoprotegerina está elevada, existe baixo *turnover* ósseo provocado pela inibição osteoclástica, reduzindo-se a capacidade do osso em incorporar cálcio e fosfato, provocando calcificações ectópicas e vasculares.

Kazama *et al.*,²⁰ ao compararem pacientes nefrológicamente saudáveis, pacientes em fase pré-dialítica e em hemodiálise crônica há mais de cinco anos, encontraram níveis séricos elevados de osteoprotegerina no grupo em tratamento dialítico. Sugeriram que o aumento dos níveis de osteoprotegerina devia-se ao *clearance* renal reduzido pela falência renal, suportando estes resultados com o trabalho de Sato *et al.*, no qual houve regressão de níveis séricos de osteoprotegerina duas semanas após o transplante renal. Como outra possível explicação para a elevação da osteoprotegerina na DRC, estes mesmos autores cogitaram a elevação na sua produção estimulada pelo HPS.

Os indutores da diferenciação da célula de músculo liso em osteoblasto símile (inclusive o fosfato inorgânico) parecem atuar através do *transcription factors core binding factor 1* (Cbfa1), um fator de transcrição expressado por células precursoras mesenquimais da

medula óssea. Este processo pode ser acentuado pela redução de inibidores de calcificação como a fetuína A, MGP, osteopontina e osteoprotegerina.²¹

O Cbfa1 é uma das chaves da regulação da diferenciação dos osteoblastos e da produção de componentes da matriz óssea como o colágeno tipo I, a osteocalcina e a osteopontina, formando uma matriz pró-mineralização.^{4,22} Komori *et al.*,²³ pesquisando ratos com deficiência genética induzida de Cbfa1, encontraram completo bloqueio na ossificação do esqueleto destes espécimes que morriam logo após o nascimento, sem mesmo terem respirado, em decorrência da fragilidade dos arcos costais não ossificados.

Jono *et al.*⁴ especularam que o aumento do fósforo no interior da célula muscular lisa aumenta a expressão do Cbfa1. Moe *et al.*²² sugeriram que outras toxinas, ainda desconhecidas, além da hiperfosfatemia, estejam associadas ao aumento da regulação do Cbfa1, com subsequente aumento da expressão de matriz óssea nos tecidos vasculares, resultando em calcificações nos pacientes em tratamento dialítico.

PMG é uma proteína de matriz inibidora da mineralização da matriz extracelular. É produzida pelas células musculares lisas e pelos condrócitos, dois tipos de célula que produzem matriz extracelular não calcificada. Luo *et al.*²⁴ observaram que ratos com deficiência de PMG apresentaram extensa calcificação da aorta e seus ramos, bem como calcificações inadequadas em cartilagens de crescimento. Estes espécimes tiveram óbito precoce devido à hemorragia provocada por ruptura da aorta torácica. Consideraram, então, a MGP como o primeiro inibidor da calcificação de artérias e cartilagens caracterizado *in vivo*.

A MGP exerce seu efeito diretamente inibindo a formação do cristal de cálcio, em conjunto com outros inibidores da calcificação como a fetuína A ou, indiretamente, influenciando a transcrição de outros fatores que inibem a diferenciação das células vasculares em osteoblasto-símile, num processo de carboxilação mediado pela vitamina K.²⁵

Parker *et al.*,²⁵ avaliando 842 pacientes com FR variando de normal para DRC moderada, encontraram associação entre o decréscimo da FR e os baixos níveis séricos de MGP não carboxilada (o precursor da forma ativa da MGP). Propuseram que as causas desta associação seriam: a deficiência de vitamina D, reduzindo a produção do precursor da MGP; em segundo lugar, a redução da FR levaria diretamente à CV que, quando abundante, reduziria os níveis de

MGP não carboxilada pela grande afinidade desta pela hidroxiapatita depositada no interior dos vasos num mecanismo de consumo.

A fetuína A foi originalmente descrita como a maior globulina fetal e neonatal em bezerros. O homólogo humano α_2 -Heremans-Schmid glycoprotein ou fetuína-A inibe a formação e precipitação da hidroxiapatita, transitoriamente, sendo capaz de inibir as CV indesejáveis sem inibir a mineralização óssea.²⁶

Ketteler *et al.*²⁷ encontraram níveis séricos reduzidos de fetuína A em pacientes em tratamento dialítico. Sugeriram que esta redução seria devido ao estado de microinflamação crônica observada na DRC, indicado pelo aumento da proteína C reativa em pacientes em diálise, uma vez que a fetuína A é regulada negativamente pela inflamação. Schafer *et al.*²⁶ encontraram calcificações graves em diversos órgãos de ratos com deficiência genética de fetuína A em comparação com o grupo controle.

Em pacientes com DRC, os níveis de FGF23 elevam-se à medida que a FR declina. Em um estudo de *coorte* com 142 pacientes com DRC, os níveis elevados de FGF23 relacionaram-se com graves calcificações aórticas e coronarianas, sendo considerado, então, um importante marcador de CV em pacientes com DRC.²⁸ Apesar de todos estes dados já conhecidos, os mecanismos pelos quais o FGF23 promove CV não são exatamente claros até o presente momento.²⁹

MORTE CELULAR E CALCIFICAÇÃO VASCULAR

A apoptose das células musculares lisas é outro mecanismo de iniciação de CV que é desencadeada pela interação destas células com células inflamatórias, as quais expressam ligantes de morte de superfície ou secretam citocinas proapoptóticas como, por exemplo, o fator de necrose tumoral α . Os corpos apoptóticos destas células são similares às vesículas de matriz presentes nas células da cartilagem da epífise de ossos longos que fazem parte do processo de ossificação fisiológica do esqueleto.³⁰ Reynolds *et al.*,³¹ avaliando cultura de células de aorta humanas, constataram que os níveis elevados de cálcio e fósforo, como ocorrem na DRC, aumentaram substancialmente a calcificação induzida pela nucleação de fosfato de cálcio nas vesículas de matriz das células musculares lisas vivas e também nos corpos apoptóticos de células mortas. Observaram ainda que, quando estas células foram

expostas ao soro humano não urêmico, que continha MGP e fetuína A, houve inibição da calcificação.

DIAGNÓSTICO DA LESÃO ARTERIAL

Para o diagnóstico por imagem da aterosclerose, estão disponíveis métodos invasivos, como a angiografia coronariana e a ultrassonografia intravascular, e métodos não invasivos como a ultrassonografia, a tomografia computadorizada (TC) de multidetector, a ressonância nuclear magnética e a cintilografia.³² Para a investigação de lesões vasculares calcificadas, sobretudo lesões coronarianas, o padrão ouro é a TC cardíaca por feixe de elétrons ou a TC cardíaca “*multi-slice*”.³³ Entretanto, ambas as técnicas são caras, demandam uma substancial dose de radiação e não podem ser facilmente executadas em regime ambulatorial.³⁴ Para a avaliação radiográfica das CV, os métodos de Kauppila e Adragão têm sido utilizados.

Moldovan *et al.*³⁵ encontraram significante relação entre a presença de sinais radiológicos de DMO e CV ao avaliarem, por meio de radiografias simples, uma *coorte* de 81 pacientes em tratamento dialítico. Neste estudo, os pacientes com DMO tiveram escore de Adragão mais elevado.

London *et al.*³⁶ compararam dados histomorfométricos, obtidos por meio de biópsia óssea, e CV avaliadas por ultrassonografia e encontraram associação destas e doença óssea de baixo remodelamento.

O grupo de estudos do KDIGO, em seu guia prático clínico para o diagnóstico, avaliação, prevenção e tratamento dos DMO na DRC, sugere a radiografia simples em perfil da coluna lombar como uma razoável alternativa à tomografia para a avaliação da CV.³⁷

MÉTODO DE KAUPPILA

Kauppila *et al.*³⁸ desenvolveram um índice de classificação quanto à localização, gravidade e progressão da CCA, avaliada por radiografia simples na incidência de perfil da coluna lombar, ao pesquisarem 617 indivíduos do estudo Framingham com seguimento de 25 anos. Posteriormente, pesquisaram a associação entre este índice e distúrbios cardiovasculares em 2515 participantes do estudo Framingham com seguimento de mais de 20 anos. Concluíram com este estudo que a CAA investigada por meio de radiografia em perfil lombar é um marcador subclínico da doença aterosclerótica e um preditor independente de subsequente morbidade e mortalidade cardiovascular.³⁹

Honkanen *et al.*⁴⁰ pesquisaram a CAA, por meio deste método em 913 pacientes em tratamento dialítico. Encontraram calcificações em 81% dos indivíduos pesquisados e uma significativa relação direta com o tempo de tratamento dialítico.

Bellasi *et al.*³⁴ compararam o método de Kauppila e colaboradores utilizando a radiografia de coluna com a TC, considerado padrão ouro, encontrando muito boa correlação entre os dois métodos na avaliação da calcificação coronariana.

Desde que a calcificação da aorta abdominal (CAA) correlaciona-se com calcificações em outros sítios como, por exemplo, as artérias coronarianas e tem sido mostrada como significativa no prognóstico de eventos cardiovasculares e mortalidade, este método barato e de fácil execução pode ser uma alternativa útil às técnicas que utilizam TC em pacientes com DRC.⁴⁰

MÉTODO DE ADRAGÃO

Adragão *et al.*⁴¹ desenvolveram uma graduação a qual denominaram de escore simples de calcificação vascular baseando-se em radiografias simples de mãos e pelve. Avaliaram este escore em 123 pacientes em tratamento dialítico por um intervalo de tempo de 37 meses, encontrando incidência de 61% de CV em algum destes sítios. Compararam seus dados com a mortalidade cardiovascular, hospitalização por causas cardiovasculares, diagnóstico de doença vascular, eventos cardiovasculares fatais e não fatais, encontrando frequente associação entre estes e escore maior que 3.

Até o nosso conhecimento, não há relatos de estudos comparativos entre o método de Adragão e a TC coronariana, o que poderia fornecer novas perspectivas de métodos menos dispendiosos e isentos de riscos relacionados aos contrastes radiológicos na avaliação de CV periféricas, preditoras de CV coronarianas, na avaliação do risco cardiovascular.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sendo a CV uma prevalente consequência da DRC e uma importante causa de morbidade e mortalidade dos pacientes em tratamento dialítico, a busca por um recurso de avaliação que seja rápido, simples, barato e de fácil aplicabilidade no tratamento de rotina dos pacientes renais crônicos em diálise, porém comprovadamente seguro e eficiente, permanece como objetivo de pesquisas sobre este assunto.

O entendimento do *link* entre os DMO e a CV certamente trará novas perspectivas de abordagem destes distúrbios e, consequentemente, redução do risco cardiovascular em pacientes com DRC em estágio avançado.

REFERÊNCIAS

- Alfrey AC, Ibels LS. Role of phosphate and pyrophosphate in soft tissue calcification. *Adv Exp Med Biol* 1978;103:187-93. PMID: 213949
- Covic A, Kanbay M, Voroneanu L, Turgut F, Serban DN, Serban IL, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin Sci (Lond)* 2010;119:111-21.
- Kanbay M, Goldsmith D, Akcay A, Covic A. Phosphate - the silent stealthy cardiorenal culprit in all stages of chronic kidney disease: a systematic review. *Blood Purif* 2009;27:220-30.
- Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000;87:E10-7.
- Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int* 2004;66:2293-9. PMID: 15569318
- 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;46:855-61.
- Cozzolino M, Dusso AS, Liapis H, Finch J, Lu Y, Burke SK, et al. The effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on kidney calcification in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2299-308.
- Moe SM. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2006;36 Suppl 2:51-62.
- Lewis R. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease: new insights into mechanism and management. *Ann Clin Biochem* 2012;49:432-40.
- González EA, Martin KJ. Renal osteodystrophy. *Rev Endocr Metab Disord* 2001;2:187-93.
- Speer MY, Giachelli CM. Regulation of cardiovascular calcification. *Cardiovasc Pathol* 2004;13:63-70.
- Mejía N, Roman-García P, Miar AB, Tavira B, Cannata-Andía JB. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a complex scenario. *Nefrologia* 2011;31:514-9.
- Speer MY, McKee MD, Guldberg RE, Liaw L, Yang HY, Tung E, et al. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo. *J Exp Med* 2002;196:1047-55. PMID: 12391016
- Giachelli CM, Speer MY, Li X, Rajachar RM, Yang H. Regulation of vascular calcification: roles of phosphate and osteopontin. *Circ Res* 2005;96:717-22. PMID: 15831823
- Lorenzen J, Krämer R, Kliem V, Bode-Boeger SM, Veldink H, Haller H, et al. Circulating levels of osteopontin are closely related to glomerular filtration rate and cardiovascular risk markers in patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2010;40:294-300.
- Giachelli CM, Bae N, Almeida M, Denhardt DT, Alpers CE, Schwartz SM. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1993;92:1686-96. PMID: 8408622
- Ossareh S. Vascular calcification in chronic kidney disease: mechanisms and clinical implications. *Iran J Kidney Dis* 2011;5:285-99.
- Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12:1260-8.

19. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J, et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int* 2005;67:2295-304. PMID: 15882271
20. Kazama JJ, Shigematsu T, Yano K, Tsuda E, Miura M, Iwasaki Y, et al. Increased circulating levels of osteoclastogenesis inhibitory factor (osteoprotegerin) in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2002;39:525-32.
21. Chillon JM, Mozar A, Six I, Maizel J, Bugnicourt JM, Kamel S, et al. Pathophysiological mechanisms and consequences of cardiovascular calcifications: role of uremic toxicity. *Ann Pharm Fr* 2009;67:234-40. PMID: 19596096
22. Moe SM, Duan D, Doehle BP, O'Neill KD, Chen NX. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int* 2003;63:1003-11. PMID: 12631081
23. Komori T, Yagi H, Nomura S, Yamaguchi A, Sasaki K, Deguchi K, et al. Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell* 1997;89:755-64.
24. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997;386:78-81. PMID: 9052783
25. Parker BD, Ix JH, Cranenburg EC, Vermeer C, Whooley MA, Schurgers LJ. Association of kidney function and uncarboxylated matrix Gla protein: data from the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2095-101.
26. 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;112:357-66. PMID: 12897203
27. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Böhm R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003;361:827-33. PMID: 12642050
28. Desjardins L, Liabeuf S, Renard C, Lenglet A, Lemke HD, Choukroun G, et al. FGF23 is independently associated with vascular calcification but not bone mineral density in patients at various CKD stages. *Osteoporos Int* 2012;23:2017-25. PMID: 22109743
29. Chen NX, Moe SM. Vascular calcification: pathophysiology and risk factors. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:228-37.
30. Kockx MM. Apoptosis in the atherosclerotic plaque: quantitative and qualitative aspects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1519-22. PMID: 9763521
31. 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;15:2857-67.
32. Ibañez B, Badimon JJ, Garcia MJ. Diagnosis of atherosclerosis by imaging. *Am J Med* 2009;122(1 Suppl):S15-25. PMID: 19110084
33. Muntner P, Ferramosca E, Bellasi A, Block GA, Raggi P. Development of a cardiovascular calcification index using simple imaging tools in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:508-14.
34. 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;70:1623-8. PMID: 16955104
35. Moldovan D, Moldovan I, Rusu C, Racasan S, Patiu IM, Brumboiu A, et al. Vascular calcifications and renal osteodystrophy in chronic hemodialysis patients: what is the relationship between them? *Int Urol Nephrol* 2011;43:1179-86. PMID: 20862543
36. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul MC. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1943-51.
37. 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
38. 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;132:245-50. PMID: 9242971
39. Wilson PW, Kauppila LI, O'Donnell CJ, Kiel DP, Hannan M, Polak JM, et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation* 2001;103:1529-34. PMID: 11257080
40. Honkanen E, Kauppila L, Wikström B, Rensma PL, Krzesinski JM, Aasarod K, et al. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:4009-15.
41. 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;19:1480-8.