

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA

**PREVALÊNCIA DE CALCIFICAÇÃO DE ARTÉRIAS CORONÁRIAS E SUA
ASSOCIAÇÃO COM MARCADORES BIOQUÍMICOS, INFLAMATÓRIOS E
MORTALIDADE EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE**

DANIELE MARIA FENSTERSEIFER

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre

2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA

**PREVALÊNCIA DE CALCIFICAÇÃO DE ARTÉRIAS CORONÁRIAS E SUA
ASSOCIAÇÃO COM MARCADORES BIOQUÍMICOS E INFLAMATÓRIOS EM
PACIENTES EM HEMODIÁLISE**

DANIELE MARIA FENSTERSEIFER

Dissertação de mestrado apresentada a Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas: Nefrologia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco V. Veronese

Porto Alegre

2006

AGRADECIMENTOS

- A minha família pelo apoio e compreensão.
- À Dra. Cristina Karhol cujo entusiasmo e curiosidade científica me fez pensar pela primeira vez que este estudo seria interessante.
- Ao Dr. César Amaury Costa que quando questionado não deixou dúvidas de que eu deveria ir adiante.
- Ao Dr. Francisco V. Veronese que com paciência, dedicação e amizade não me deixou desistir.
- Ao Dr. Paulo R. Schwartzman, médico cardiologista do Serviço de Imagem do Mãe de Deus Center, pela importante colaboração na interpretação dos exames de imagem.
- Ao Mãe de Deus Center e aos funcionários do Serviço de Tomografia pelo auxílio na realização dos exames de imagem.
- Aos pacientes pela confiança em participar deste estudo.
- Às equipes de enfermagem dos centros de diálise do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, do Hospital Ernesto Dornelles, do Mãe de Deus Center, do Centro de Diálise e Transplante (CDT) e da Nefroclínica pela colaboração.
- À Suzi Camey e ao Dr. Mário Wagner pelo auxílio na análise estatística dos dados.
- Ao Grupo de Pós-Graduação e Pesquisa (GPPG) e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo suporte financeiro.
- À Genzyme do Brasil pelo suporte financeiro a esta pesquisa
- A todos os professores e amigos do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	6
LISTA DE TABELAS	6
1 INTRODUÇÃO	8
1.1 Definição de doença renal crônica.....	8
1.2 Prevalência e incidência da doença renal crônica	8
1.3 Mortalidade na doença renal crônica.....	8
1.4 Calcificação vascular.....	9
1.4.1 Prevalência na DRC e associação com mortalidade.....	9
1.4.2 Tipos de calcificação vascular.....	9
1.4.2.1 Lesões ateroscleróticas.....	9
1.4.2.2 Calcificação da camada média.....	10
1.4.3 Mecanismos de calcificação vascular.....	11
1.4.3.1 Teoria da perda da inibição.....	11
1.4.3.2 Indução da formação óssea.....	12
1.4.3.3 Complexos nucleares circulantes.....	13
1.4.4 Teoria da morte celular.....	13
1.4.4 Fatores de risco da calcificação cardiovascular.....	14
1.4.4.1 Metabolismo mineral: cálcio e fósforo.....	15
1.4.4.2 PTH e doença óssea.....	17
1.4.4.3 Toxinas urêmicas.....	18
1.4.4.4 Inflamação.....	19
1.4.5 Métodos diagnósticos de calcificação vascular.....	20
1.4.6 Significado clínico da calcificação vascular.....	22
1.4.7 Tratamento e prevenção de calcificação vascular.....	23
2 JUSTIFICATIVA	25
3 OBJETIVOS	26
3.1 Objetivo primário	26
3.2 Objetivos secundários.....	26
4 REFERÊNCIAS	27
5 ARTIGO EM PORTUGUÊS: CALCIFICAÇÃO DE ARTÉRIAS CORONÁRIAS E SUA ASSOCIAÇÃO COM MARCADORES BIOQUÍMICOS, INFLAMATÓRIOS E MORTALIDADE EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE	33
RESUMO	34
INTRODUÇÃO.....	35
PACIENTES E MÉTODOS.....	36
Delineamento.....	36
Pacientes.....	36
Parâmetros demográficos e clínicos.....	36
Dosagens laboratoriais.....	37
Diagnóstico e quantificação da calcificação coronária.....	37
Análise estatística.....	38
RESULTADOS	38

DISCUSSÃO.....	39
CONCLUSÕES.....	53
ANEXOS	54
Anexo 1: Entrevista e revisão de prontuário médico dos pacientes em hemodiálise participantes do estudo.	54
Anexo 2: Termo de Consentimento Informado.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS

DRC	-	Doença renal crônica
DCV	-	Doença cardiovascular
CV	-	Calcificação vascular
MGP	-	Proteína de matris gla
Alfa-2HF	-	glicoproteína - alfa-2-Heremans-Schil-glicoproteína
SM	-	Marcador de célula muscular lisa
Cbfa-1	-	Fator 1 de ligação central
TNF alfa	-	Fator de necrose tumoral alfa
Pit-1	-	Co-transportador sódio dependente
PTH	-	paratormônio
PCR	-	Proteína C reativa
EBCT	-	Tomografia com feixe de elétrons
TCMD	-	Tomografia computadorizada de múltiplos detectores

LISTA DE FIGURAS

Figuras do artigo

- Figura 1 - Idade > 50 anos, cardiopatia isquêmica e óbito conforme o escore de calcificação 51
Figura 2 - Sobrevida do paciente de acordo com o escore de calcificação 52

LISTA DE TABELAS

Tabela da Introdução

Tabela 1 - Fatores de risco para aterosclerose e DCV em pacientes urêmicos.....	14
Tabela 2 - Correlação entre os resultados do EBCT e o risco cardiovascular.....	22

Tabela do Artigo

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos de acordo com o CASC.....	47
Tabela 2 - Dados bioquímicos de acordo com o CASC.....	48
Tabela 3 - Dados do estado inflamatório e nutricional de acordo com o CASC.....	49
Tabela 4 - Análise de regressão linear múltipla tendo como variável dependente logaritmo do escore de calcificação.....	50

1 INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA

Define-se por doença renal crônica (DRC) a perda progressiva e geralmente irreversível da função renal [1]. Os sinais e sintomas urêmicos se manifestam clinicamente no estágio IV e V da DRC, sendo necessário iniciar algum método de substituição de função renal - diálise ou transplante [2].

1.2 PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A incidência e a prevalência da DRC vêm aumentando progressivamente em todo o mundo [3]. No Brasil, a prevalência de pacientes mantidos em programa crônico de diálise triplicou nos últimos doze anos [4]. Em 1994 havia 24.000 pacientes mantidos em programa dialítico (hemodiálise ou diálise peritoneal, já em 2006 eram 70.872 pacientes, com uma prevalência de 383 pacientes/milhão da população. A incidência de pacientes cresce 8,8% ao ano e, em termos absolutos, 32.329 novos pacientes foram registrados em 2005, o que corresponde a uma incidência de 175 pacientes/milhão da população. Com base em dados norte-americanos, estima-se que para cada paciente mantido em programa de diálise existam cerca de 20 pacientes com algum grau de disfunção renal. Projetando estes dados para o Brasil, teríamos 1,4 milhões de brasileiros com DRC [3,4].

1.3 MORTALIDADE NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC permanece sendo uma condição de elevada morbimortalidade, apesar dos avanços no tratamento. Segundo estatísticas americanas, a expectativa de vida para doentes renais crônicos em diálise é reduzida de 60 a 80%, independente da faixa etária, quando comparada com a população geral [5]. Embora o transplante renal possa melhorar essa sobrevivência, em parte por lidar com uma população mais selecionada, não normaliza a expectativa de vida desses pacientes. Em 2005, no Brasil, ocorreram 12.528 óbitos de pacientes em tratamento dialítico, com uma taxa de mortalidade de 13 % ao ano [4].

A principal causa de mortalidade nesta população é a doença cardiovascular (DCV), sendo responsável pelo óbito de mais de 50% dos pacientes submetidos à diálise [6]. O risco calculado para DCV em um paciente renal crônico de 30 anos de idade é o equivalente ao

risco calculado para um indivíduo sem disfunção renal entre 70 e 80 anos de idade. Mesmo após estratificação por idade, sexo e raça os pacientes em diálise têm aproximadamente 10 a 20 vezes maior risco de mortalidade por DCV do que a população geral [7].

1.4 CALCIFICAÇÃO VASCULAR

1.4.1. Prevalência na DRC e associação com mortalidade

Estudos têm demonstrado que 60 a 80 % dos pacientes em diálise, têm calcificação vascular (CV) documentada por algum exame de imagem [8-10].

As publicações referentes à presença de calcificações vasculares já existem desde muito tempo como a de Solberg e Sting [11] que em 1986 demonstraram a presença de placas ateroscleróticas com calcificações em autópsias de indivíduos com mais de 30 anos de idade. Em 2000, Goodman et al. [9] demonstraram a presença de calcificação de artéria coronária em pacientes em hemodiálise com idade inferior a 30 anos. No estudo de Raggi et al. [10], a calcificação de artéria coronária teve prevalência elevada e grau severo em pacientes adultos em hemodiálise, sendo correlacionada com cardiopatia isquêmica. Este estudo e muitos outros [12, 13] demonstram que a CV é um achado prevalente na população de pacientes com DRC e apresenta uma forte associação com mortalidade por DCV. Considerado um marcador de aterosclerose, a CV é um importante fator prognóstico de mortalidade na DRC.

1.4.2. Tipos de calcificação vascular

Há dois tipos de calcificação vascular (CV), uma que acomete a íntima do vaso e ocorre dentro da placa aterosclerótica e outra que envolve a camada média da artéria, comum nos pacientes com DRC e diabetes mellitus [14]. Os processos que levam ao desenvolvimento da doença vascular claramente diferem nestes dois segmentos arteriais.

1.4.2.1 Lesões ateroscleróticas

A calcificação da camada íntima ocorre quando produtos minerais são depositados dentro ou ao redor das placas ateroscleróticas na íntima da parede do vaso. Embora tenha sido previamente sugerido que a calcificação fosse um processo tardio, ocorrendo somente em placas já desenvolvidas, atualmente se sabe que ocorre precocemente no curso da doença

aterogênica. Estudos utilizando ultra-som intravascular têm demonstrado calcificação circunferencial que precede o estreitamento do lúmen decorrente da placa aterosclerótica [15]. A lesão aterosclerótica intimal, com o passar do tempo, poderá comprometer o fluxo de sangue, levando à isquemia e/ou necrose tecidual. Eventos isquêmicos podem ocorrer abruptamente, ou até mesmo em vasos previamente não obstruídos, quando ocorre a ruptura de uma placa, formação de trombo e oclusão arterial. Juntamente com as alterações do metabolismo lipídico e inflamação, hoje a CV é reconhecida como parte do processo aterosclerótico, ocorrendo em 80 a 90% destas lesões. A CV aterogênica é um processo acelerado no diabetes e estudos recentes têm sugerido que a DRC também acelera o desenvolvimento da CV aterogênica [16,17].

1.4.2.2 Calcificação da camada média

A segunda forma de CV é caracterizada por depósitos difusos de minerais na camada média das artérias, algumas vezes referida como esclerose de Monckeberg, podendo ocorrer na presença ou ausência de aterosclerose. Os depósitos de minerais através da túnica média são ricos em colágeno e deste modo aumentam o endurecimento dos vasos e diminuem a complacência vascular. Estas mudanças afetam de modo adverso a circulação arterial, pois provocam o aumento na pressão arterial em cada sístole ventricular. Como resultado, a pressão sanguínea sistólica aumenta, assim como a velocidade da onda de pulso. Estas alterações hemodinâmicas levam à hipertrofia ventricular e poderão comprometer o fluxo de sangue para as artérias coronárias durante a diástole. Estas lesões, denominadas arteriosclerose, têm sido tipicamente descritas em artérias periféricas distais, embora a calcificação da média também contribua para a calcificação e subsequente endurecimento de grandes artérias como a aorta. Este tipo de lesão está associado a altos índices de mortalidade em pacientes em hemodiálise [18]. São lesões características do envelhecimento, embora mais pronunciadas em distúrbios metabólicos como diabetes e DRC.

Vários trabalhos têm demonstrado que a extensão da calcificação arterial em pacientes renais crônicos é muito superior ao que é encontrado na população geral [8, 10, 12]. Nesses pacientes, a extensão da calcificação representa um agregado dos dois tipos de calcificações, a da íntima e a da média. A combinação desses dois processos será determinante dos altos índices de morte por causa cardiovascular.

1.4.3 Mecanismos de calcificação vascular

Durante muito tempo, a CV foi considerada um processo passivo de precipitação não controlada de fosfato de cálcio em vasos ateroscleróticos. Porém este paradigma tem sido revisado nos últimos anos e hoje se sabe que a CV é um processo ativo e altamente regulado de ossificação das estruturas vasculares [19]. Essa regulação é feita por diversos genes e proteínas, muitos deles envolvidos diretamente no metabolismo mineral e ósseo. Características morfológicas de vasos calcificados apresentam similaridades com o tecido ósseo, incluindo a presença de hidroxiapatita (nucleação), formação de matriz e produção de proteínas regulatórias. Tecido ósseo tem sido identificado em humanos com lesões ateroscleróticas ou com calcificações do tipo Monckeberg [20]. Quatro diferentes teorias não necessariamente excludentes têm sido propostas para explicar a etiopatogenia da CV.

1.4.3.1 Teoria da perda da inibição

Tem sido sugerido que a maioria dos fluidos corporais e viscerais contém inibidores do depósito de fosfato de cálcio, motivo pelo qual não ocorre mineralização espontânea destes compostos em diferentes órgãos, mesmo em situações eventuais de supersaturação de fosfato de cálcio. Estudos experimentais em camundongos e em humanos têm demonstrado que vasos sanguíneos normalmente expressam inibidores da mineralização, tais como pirofosfato e proteína de matriz gla (MGP). A perda destes inibidores resulta em calcificação vascular espontânea e aumento da mortalidade [21]. A MGP, uma proteína normalmente presente em níveis elevados nas cartilagens e no músculo liso, expressa um dos primeiros genes a ser descrito. Camundongos com mutações genéticas na MGP morreram em um período de dois meses, devido a rupturas arteriais e insuficiência cardíaca como resultado da ossificação excessiva [22]. Estes mesmos animais também apresentaram uma inapropriada calcificação de cartilagens, e osteopenia. Além dessas propriedades minerais, a MGP também inibe a atividade da proteína 2 morfogênica do osso e conseqüentemente bloqueia a diferenciação osteogênica. Com base nestes mecanismos, é provável que a MGP seja a principal proteína inibidora da calcificação arterial e das cartilagens, constituindo o principal elemento regulador da homeostasia vascular e óssea.

A fetuína, também conhecida como alfa-2 Heremans-Schil-glicoproteína (alfa-2 HS-glicoproteína), é uma proteína com inibição potente sobre a precipitação de fosfato de cálcio, correspondendo a aproximadamente 50% da atividade inibitória circulante. A fetuína está

ligada à MGP e ao fosfato de cálcio precipitado e, por esta razão, tem sido aventada a sua participação no mecanismo de depuração mineral. Camundongos *knockout* para fetuína desenvolveram calcificação vascular e dos tecidos moles [23]. Em um estudo recente que avaliou 312 pacientes estáveis em hemodiálise [24], os níveis séricos de fetuína foram significativamente menores do que em indivíduos normais, o que esteve associado a uma mortalidade cardiovascular aumentada. Essas evidências dão suporte à função inibitória da fetuína sobre a CV.

A osteopontina, outra proteína de especial interesse, é uma fosfoproteína ácida encontrada em tecidos como o osso e os dentes, e que parece estar envolvida na regulação da mineralização por atuar como um inibidor do crescimento de cristais de hidroxapatita [25].

1.4.3.2 Indução da formação óssea

Diferentes grupos de pesquisadores têm confirmado que células isoladas da camada média do vaso arterial podem ser induzidas à mineralização sob determinadas condições experimentais. Um exemplo é o das células musculares lisas dos vasos, que sofrem uma surpreendente transformação fenotípica *in vitro* [26] e *in vivo* [27] para células semelhantes aos precursores osteocondrogênicos sob condições propícias à mineralização. Jono et al. [28] induziram calcificação em cultura de células de músculo liso da aorta de humanos, sugerindo a presença de um mecanismo de co-transporte de fósforo sódio dependente que pode ser inibido pelo ácido fosforofórmico de forma dose-dependente. Nesse experimento, níveis elevados de fósforo induziram células da musculatura lisa a sofrerem transformação fenotípica caracterizada por perda de marcadores da célula muscular lisa (SM), alfa-actina e 22-alfa, e ganho de marcadores osteogênicos, como a osteopontina, o *core-binding factor 1*, (Cbfa-1), a fosfatase alcalina e a osteocalcina. Com base nessas evidências, tem sido proposto que o mecanismo de calcificação vascular deve ser uma recapitulação da embriogênese da formação do osso. Esses dados experimentais contribuem para o melhor entendimento da ocorrência de calcificação vascular em pacientes com insuficiência renal crônica e níveis persistentemente elevados de fósforo sérico.

Outros estimuladores e inibidores da calcificação vascular e da mineralização da célula muscular lisa têm sido identificados *in vitro* [29]. Entretanto mais estudos são necessários para caracterizar estes marcadores em nível molecular para que possam ser desenvolvidos novos agentes terapêuticos, objetivando prevenir e/ou promover regressão da calcificação vascular.

1.4.3.3 Complexos nucleares circulantes

Em um estudo experimental [30], camundongos com deficiência de osteoprotegina, um membro solúvel da família do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), apresentaram excessiva calcificação vascular e osteoporose, o que sugere que essa proteína e seus reguladores podem ser importantes na prevenção da calcificação cardiovascular e também da osteoporose. Já o efeito da osteoprotegina na célula da musculatura lisa vascular é menos conhecido. Price et al. [31] demonstraram que a osteoprotegina, assim como os bifosfanados (alendronato e ibandronato), previnem a calcificação arterial em ratos tratados com warfarina e/ou vitamina D em doses empregadas para inibição da reabsorção óssea. Em um estudo subsequente [32], esses autores testaram outro inibidor específico da atividade osteoclástica (V-H-ATPase, SB-242784), bloqueando tanto a calcificação vascular quanto a reabsorção osteoclástica em ratos tratados com doses tóxicas de vitamina D. Estes achados levantaram a hipótese de que a calcificação vascular está relacionada com a reabsorção osteoclástica quando ocorre deficiência de proteínas reguladoras como a osteoprotegina.

Outra hipótese também foi levantada para explicar a relação entre osteoporose, estado pós-menopausa e calcificação vascular. Complexos nucleares circulantes, constituídos por fosfato de cálcio e fetuína ou proteína MGP, são liberados do osso que, se bloqueados pela inibição da atividade osteoclástica, deverão prevenir o desenvolvimento de osteoporose e calcificação vascular [33]. Os mecanismos pelos quais estes complexos circulantes atravessam a barreira endotelial ainda são desconhecidos. Em mulheres pós-menopausa, sugere-se que o tratamento prolongado com bifosfonados ou outros inibidores osteoclásticos pode prevenir não só a osteoporose, mas também a calcificação vascular, dado que ainda necessita de comprovação em estudos longitudinais [34].

1.4.4.4 Teoria da morte celular

Tem sido sugerido que a morte celular seja um mecanismo adjuvante na etiopatogenia da calcificação vascular, principalmente na calcificação distrófica, que é encontrada em lesões ateroscleróticas com grandes áreas de necrose. Sabe-se que a célula sofrendo o processo de apoptose torna-se altamente permeável ao cálcio e ao fósforo, e a concentração intracelular elevada destes íons facilita a nucleação homogênea desses cristais [35]. Também tem sido demonstrado que a apoptose da célula da musculatura lisa do vaso ocorre em etapas anteriores a essa nucleação. Assim, o estímulo ou a inibição do processo de apoptose resulta em

aumento ou diminuição respectivamente da calcificação nas células envolvidas. Corpos apoptóticos com acúmulo de cálcio em seu interior foram isolados em cultura de células musculares lisas, sugerindo que constituem sítios de nucleação para posterior depósito de cálcio e fósforo [36].

1.4.4 Fatores de risco da calcificação cardiovascular

O desenvolvimento de DCV nos pacientes renais crônicos está associado à alta prevalência de condições que são reconhecidas como fatores de risco na população geral como idade, sexo, dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes mellitus, tabagismo e predisposição genética. No entanto o paciente renal crônico apresenta outros fatores de risco associados, denominados não-tradicionais como inflamação, estresse oxidativo, hiperhomocisteinemia, disfunção endotelial, hipervolemia, anemia e distúrbios do metabolismo mineral (cálcio, fósforo, PTH), entre outros (Tabela 1).

Tabela 1 - Fatores de risco para aterosclerose e DCV em pacientes urêmicos.

Fatores de risco tradicionais	Fatores de risco não tradicionais
Sexo masculino	Duração da terapia dialítica Hipervolemia
Idade: Homens > 45 anos; Mulheres pós-menopausa	Fatores trombogênicos (fator de von Willebrand e outros)
Diabetes mellitus	Distúrbio metabolismo mineral (Produto cálcio X fósforo, PTH)
Dislipidemia	Inflamação crônica
Tabagismo	Hiperhomocisteinemia
Hipertensão arterial sistêmica	Hipercatabolismo, desnutrição
Obesidade	Infecções (<i>Chlamydia pneumoniae</i> , outros)
Sedentarismo	Redução do óxido nítrico Marcadores de estresse oxidativo Atividade do sistema renina-angiotensina
Hereditariedade	Fibrinogênio aumentado
Estilo de vida	Terapia com varfarina

PTH = paratormônio; Adaptado de Shlipak MG, Jama 2005, 293(14):1737-45.

Todos estes fatores podem contribuir para a alta incidência de aterosclerose e eventos de origem cardiovascular.

1.4.4.1 Metabolismo mineral: cálcio e fósforo

A maioria dos dados existentes na literatura que descrevem a associação de alteração no metabolismo mineral e ósseo com calcificação vascular advém de estudos transversais, retrospectivos ou ensaios observacionais prospectivos e, portanto, são limitados para a compreensão de sua real importância como fator de risco. Algumas destas associações são baseadas em mecanismos biológicos plausíveis que ainda necessitam ser validados. Não existem estudos prospectivos randomizados sustentando que intervenções que mantêm adequados os níveis séricos de cálcio, fósforo ou PTH possam modificar a mortalidade. Porém praticamente todas as diretrizes clínicas são baseadas na observação de uma relação direta entre níveis alterados de cálcio, fósforo e PTH e morbi-mortalidade em pacientes com DRC.

Fósforo:

A presença de níveis elevados de fósforo sérico tem sido identificada como um fator de risco para CV, calcificação valvular e todas as causas de hospitalização e mortalidade por DCV. Em 1998, o registro do *United States Renal Data System* (USRDS) reportaram um aumento de 6% na mortalidade para cada 1 mg/dl de aumento no nível sérico de fósforo como uma variável contínua [19]. Resultados semelhantes foram encontrados por outros autores [18,37] e mais recentemente isto também foi demonstrado por investigadores canadenses [38]; mesmo após ajuste para variáveis demográficas, tipo e adequação de diálise, albumina e hemoglobina, os níveis elevados de fósforo sérico é um fator independente de mortalidade, com um risco relativo (RR) de 1,56 para 1 mmol/L de aumento ($p = .004$).

Ainda conforme os dados do USRDS, níveis de fósforo acima de 6,5 mg/dl estão associados com um aumento de 20% no risco de morte súbita e de 41% para morte por doença arterial coronariana [39]. Pacientes com evidência prévia de DCV têm um risco aumentado de morte associado com elevação nos níveis de fósforo, particularmente se associado à hipercalcemia.

Resultados de estudos transversais de pacientes em hemodiálise demonstraram que a extensão da calcificação de coronárias está diretamente associada aos níveis elevados de

fósforo ($p=0.005$), onde um aumento de 1 mg/dl no fósforo sérico resulta em um risco para calcificação equivalente a 2,5 anos de terapia dialítica [10]. Em uma análise de pacientes jovens em hemodiálise, a hiperfosfatemia foi de maior magnitude nos indivíduos com calcificação de coronárias e esteve positivamente correlacionado com os escores de cálcio em artérias coronárias mensuradas por tomografia com feixe de elétrons (EBCT) [9]. Achados similares foram descritos por London et al. [41] relacionando hiperfosfatemia com o número de artérias calcificadas ($p<0,01$). Entretanto os níveis séricos elevados de fósforo isoladamente não são suficientes para prever progressão de calcificação vascular. Mesmo com fósforo sérico adequado, indivíduos recebendo quelantes de fósforo à base de cálcio apresentaram uma maior progressão da calcificação de coronárias e aorta quando comparado a pacientes que receberam sevelamer, um quelante de fósforo livre de cálcio [42].

Até o momento, não existem ensaios clínicos randomizados que demonstrem que a redução nos níveis de fósforo sérico está associada com melhora da sobrevida. Entretanto estudos observacionais sugerem que o controle dos níveis séricos de fósforo é um fator de risco modificável e está associado com uma maior sobrevida de pacientes em diálise [43].

Cálcio:

A associação entre hipercalcemia e mortalidade foi demonstrada pela primeira vez em 2002 por Klassen et al. [18], estudando uma coorte de 37.000 pacientes em hemodiálise com aumento de 16% em sua mortalidade anual. Posteriormente, Block et al. [12] também encontraram a mesma associação em uma coorte de 40.000 pacientes em diálise. Em modelo ajustado, o aumento no nível de cálcio de 1 mg/dl foi associado a um aumento de 20% na mortalidade independente dos níveis séricos basais de fósforo ou PTH.

Os dados do *Dialysis Outcome and Practice Patterns Study* (DOPPS) [37] confirmaram a forte associação entre hipercalcemia e todas as causas de mortalidade por doença cardiovascular, principalmente em indivíduos que já apresentavam doença coronariana prévia. Em estudo randomizado para avaliar a progressão de calcificação vascular em pacientes em hemodiálise, Certow et al. [44] verificaram que o grupo que recebeu quelante de fósforo a base de cálcio e que tinham nível sérico de cálcio acima de 9.5 mg/dl apresentaram uma maior progressão da calcificação de coronárias e da aorta quando comparado a pacientes com cálcio inferior a de 9,5 mg/dl [44].

O aumento do cálcio sérico está implicado nos mecanismos moleculares da calcificação vascular, mas do ponto de vista clínico, a calcemia não é um bom fator preditivo da presença

de calcificação vascular ou do seu índice de progressão. Em um estudo de pacientes jovens em diálise, não houve diferença no nível de cálcio sérico entre aqueles com e sem calcificação [9].

Muitos pacientes em hemodiálise podem apresentar um balanço positivo prolongado de cálcio devido a fatores do tratamento dialítico como cálcio elevado no banho de diálise, uso de quelantes de fósforo a base de cálcio e uso de vitamina D mesmo tendo calcemia normal. Muitas vezes, a terapia calciomimética mantém níveis normais de cálcio sérico, levando a uma interpretação incorreta sobre o balanço total do cálcio. Diversos autores têm demonstrado que a dose de cálcio prescrita (como estimativa indireta do cálcio total) é um fator de risco independente para progressão de calcificação vascular [9, 41, 42]. Dados do DOPPS [37] sugerem que aumentos na concentração de cálcio do dialisado, independente de seus níveis plasmáticos, estão associados com aumento da mortalidade por todas as causas (RR 1.13 por 1 meq/L de aumento, $p=0.01$). Tem sido sugerido que o risco decorrente da dose de cálcio recebido é o resultado da incapacidade do esqueleto em acomodar uma carga maior de cálcio, situação que ocorre quando o paciente apresenta uma elevação transitória do cálcio plasmático por excessiva redução do PTH como na doença óssea adinâmica. Para dar suporte a este mecanismo, Stevens et al. [38] demonstraram uma maior mortalidade nos pacientes que tinham um perfil bioquímico de baixo nível de PTH e elevação dos níveis de cálcio e fósforo plasmáticos.

Produto cálcio x fósforo:

De modo similar ao que ocorre com o cálcio e o fósforo como variáveis individuais, o produto cálcio x fósforo acima de 45 mg/dl está associado com um aumento do RR de morte em pacientes em hemodiálise [12].

De acordo com os dados do DOPPS, houve um aumento de 3% no RR de todas as causas de morte para cada aumento de 5 unidades do produto e de 6% de morte por DCV.

1.4.4.2 PTH e doença óssea

O PTH atua de forma marcante na regulação do metabolismo ósseo e da homeostasia mineral, sendo considerado como o principal biomarcador na evolução da osteodistrofia do paciente com DRC. O cálcio iônico plasmático é o regulador primário da secreção do PTH pela glândula paratireóide. Também a vitamina D e o fósforo podem diretamente afetar a

síntese e a liberação de PTH. Na fase de progressão da DRC, os pacientes podem evoluir com redução da produção da vitamina D, hipocalcemia e retenção de fósforo, desenvolvendo um hiperparatireoidismo secundário, associado à doença óssea de alto *turnover*. Outros pacientes evoluem com doença óssea de baixo *turnover*, denominada doença óssea adinâmica, que está associada a baixos níveis plasmáticos de PTH.

A relação entre nível plasmático de PTH e mortalidade é bastante complexa. Ambos, nível baixo ou elevado, estão associados com aumento da calcemia e da fosfatemia, assim como outros eventos adversos. Em um estudo com 40538 pacientes, houve um aumento significativo da mortalidade nos que tinham níveis de PTH acima de 600 pg/ml, sendo que nos indivíduos com PTH acima de 900 pg/ml o risco de morte atingiu o índice de 18%, sugerindo que nos pacientes com hiperparatireoidismo mais severo esse risco é maior [12]. Também os dados do estudo DOPPS [37] mostraram um aumento significativo de 1% no RR de mortalidade por todas as causas para cada 100 pg/ml de aumento do PTH e 2% de aumento no RR de mortalidade por DCV [45] após ajuste para os níveis de cálcio e fósforo. Entretanto a hipercalcemia e a hiperfosfatemia são consequência direta tanto de níveis elevados ou suprimidos de PTH, o que pode confundir a relação entre severidade do hiperparatireoidismo secundário e os desfechos clínicos. No estudo de Stevens et al. [38], os pacientes com níveis baixos PTH e elevados de cálcio e fósforo tiveram maior mortalidade. Nesse estudo, também foi demonstrado que os RR das várias combinações de cálcio, fósforo e PTH variaram de acordo com a duração da diálise. Pacientes novos em diálise apresentavam maior risco, com altos níveis de cálcio e fósforo e baixos níveis de PTH, enquanto que nos pacientes com mais de 18 meses em diálise, esse risco foi associado apenas ao cálcio sérico elevado, demonstrando o quanto são discrepantes os dados referentes ao efeito do PTH na mortalidade. Em estudo recente, Galassi et al. [46] avaliando calcificação de coronárias em pacientes diabéticos em hemodiálise, demonstraram que o grupo que fazia uso de quelantes de fósforo a base de cálcio apresentou escore de calcificação das coronárias e menor nível plasmático de PTH com alterações sugestivas de doença de baixo *turnover*.

1.4.4.3 Toxinas urêmicas

De relevante importância para IRC nas culturas de células de músculo liso vascular bovino, a expressão das proteínas envolvidas na formação óssea foram também induzidas pelo soro urêmico, independente da concentração de fósforo [47]. Estes achados constituem a primeira demonstração da indução direta de calcificação vascular por toxina urêmica *in vitro*.

Em publicação recente [48], um grupo de pesquisadores avaliou o efeito das toxinas urêmicas na progressão da doença vascular, utilizando o modelo de ratos *Knockout* para apolipoproteína-E (apoE^{-/-}). Os ratos urêmicos tiveram maior progressão da calcificação das camadas íntima e média do vaso quando comparados aos ratos não-urêmicos. Em experimento subsequente, foi administrado sevelamer a ratos apoE^{-/-} com função renal normal *versus* função reduzida. Os ratos urêmicos que receberam sevelamer apresentaram redução da progressão da calcificação vascular e dos níveis de fósforo e produto cálcio x fósforo, assim como um retardo na progressão da aterosclerose em níveis semelhantes dos ratos não-urêmicos. Nesse estudo, também foi observado que o sevelamer diminuiu a expressão de nitrotyrosine na parede da aorta, um marcador do estresse oxidativo, sugerindo a participação deste mecanismo na uremia.

1.4.4.4. Inflamação

A inflamação é um achado consistente em pacientes com DRC e tem sido amplamente reconhecido como um novo fator de risco para a doença arterial coronariana [49]. Pacientes que estão em tratamento dialítico têm marcadores inflamatórios alterados, representados por proteínas de reação de fase aguda, as positivas como PCR e o fibrinogênio que se elevam e as negativas como a albumina que se encontram reduzidas.

A etiologia desse processo inflamatório é multifatorial, tendo-se reconhecido diversos fatores como: uremia, infecções crônicas (*Chlamydia pneumoniae*, citomegalovirus e *Helicobacter pylori*, vírus da hepatite B, infecções estafilocócica e fúngica, assim como periodontais), o sistema extracorpóreo da diálise (linhas, filtros e membranas artificiais), contaminação da água usada no dialisato, desnutrição, doença renal de base e co-morbidades presentes.

A DRC parece estar relacionada ao aparecimento do estado inflamatório, sendo evidente o desenvolvimento de inflamação com a perda progressiva da função renal residual. Panichi et al. [50] demonstraram a relação dos níveis de PCR com a função renal residual (FRR): 25% dos pacientes em fase pré-diálise tiveram níveis de PCR acima de 5 mg/l e quando foram divididos de acordo com a FRR, 56% deles, com a depuração de creatinina inferior a 20 ml/min, tiveram níveis de PCR acima de 5 mg/l enquanto que no outro grupo, com depuração superiores a 20 ml/min, somente 10% tiveram PCR acima deste valor. Comparando-se pacientes em diálise com pacientes em fase pré-dialítica, os primeiros parecem ter uma resposta inflamatória exacerbada [51].

A PCR é uma proteína produzida pelos hepatócitos sob controle de citocinas pró-inflamatórias, principalmente a interleucina-6, mas também a interleucina-1 e o TNF-alfa. Inicialmente a elevação dos níveis da PCR foi associada aos fatores de risco cardiovasculares tradicionais: idade, tabagismo, índice de massa corporal, dislipidemia e diabetes [52]. Posteriormente, níveis aumentados de PCR mostraram forte correlação com doença coronariana, sugerindo envolvimento na formação e progressão da aterosclerose, considerada uma doença inflamatória. A partir de então, a PCR passou a ser um reconhecido marcador inflamatório e um poderoso preditor de risco cardiovascular [53]. Apesar de sua grande variabilidade em um mesmo indivíduo ao longo do tempo (elevação rápida ao estímulo inflamatório: 6-12 horas e meia vida longa de 19 horas), a PCR é preditora de mortalidade global e cardiovascular na população geral e em renais crônicos em diálise. Uma única medida de PCR é considerada um fator de risco consistente [54, 55].

Outra proteína de fase aguda que também tem associação direta com doença vascular é o fibrinogênio [56]. Níveis de fibrinogênio aumentados estão diretamente relacionados com a presença de inflamação e desnutrição e os níveis desta proteína, tal como a PCR, variam ao longo do tempo nos pacientes em hemodiálise [57].

1.4.5 Métodos diagnósticos de calcificação vascular

Considerado um marcador de aterosclerose e, por esta razão, fator de risco para doença cardiovascular, a calcificação vascular pode ser detectada e quantificada através de uma série de métodos diagnósticos não-invasivos [58].

A tomografia com feixe de elétrons (EBCT) e a tomografia computadorizada de múltiplos detectores (TCMD) são os dois métodos mais utilizados para se quantificar CV. O cálcio, em decorrência de seu elevado número atômico, aparece como um ponto brilhante nas imagens da tomografia sendo facilmente distinguível dos tecidos moles sem a necessidade de se administrar um contraste iodado. A carga de cálcio presente nos tecidos e vasos sanguíneos como em artérias coronárias é quantificada pelo score de Agatston. Introduzido em 1990, o score de Agatston [59] é um método que se baseia no coeficiente de máxima atenuação de raio X ou número de tomografia computadorizada e é medido em unidades Hounsfield (HU) de uma área com depósito de cálcio. Inicialmente, as lesões calcificadas são identificadas na imagem da tomografia pela aplicação de um limiar de 130 HU de um campo de imagem, onde tecidos com densidade igual ou superior a 130 HU são considerados positivos para depósitos de cálcio [60]. Para cada artéria coronária, a região de interesse da lesão calcificada é

computada pelo produto do fator peso pela área, determinando o escore Agatston de certa lesão. O escore de todas as lesões em todas as artérias coronárias é somado e determina a carga total de cálcio existente.

Na técnica que utiliza a tomografia com feixe de elétrons, a imagem radiológica é produzida pela desaceleração de um feixe de elétrons rotativos que é focalizado em um dos quatro anéis de tungstênio que ficam sob o paciente. Cada passagem de feixe de elétrons sobre o anel de tungstênio ativa a emissão de um leque cônico de raio X que atravessa o indivíduo. Esses raios X são coletados por detectores que ficam acima do paciente, tendo como resultado uma série de imagens contíguas em corte. As imagens são obtidas com extrema rapidez (cada varredura leva cerca de 100 milissegundos) e são sincronizadas com o ciclo cardíaco [61].

A utilização da tomografia computadorizada mecânica para imagens cardíacas tem sido mais recentemente utilizada a partir da introdução de tomógrafos de múltiplos detectores que são capazes de adquirir diversos cortes de modo simultâneos, introduzindo a TCMD como método de detecção de calcificação de artérias coronárias [62]. Imagens cardíacas são adquiridas através de um tubo de raio X mecanicamente rotativo sobre o paciente, usando uma rotação em espiral trigado ao sinal do eletrocardiograma. Para detecção de cálcio em uma artéria coronária, são realizados cortes de 3 mm e imagens de um coração por inteiro podem ser obtidas durante um único movimento respiratório nesta técnica em espiral. Comparada a EBCT, a MSCT oferece um aumentado índice de sinal em curtos espaços de tempo e maior resolução espacial.

A EBCT e a MSCT são considerados métodos padrão-ouro para determinação do cálcio nas artérias coronárias, porém são exames de alto custo e pouco disponíveis na maior parte dos centros médicos. A utilização de técnicas semiquantitativas de calcificação como o raio X simples e a ultra-sonografia, mesmo sendo métodos menos sensíveis, poderão constituir um excelente rastreamento inicial devido ao baixo custo e a ampla disponibilidade. Em artigo recente, Muntner et al. [63] comparam a calcificação de coronárias de pacientes em hemodiálise, medida através da MSCT, com um novo índice de calcificação cardiovascular (ICC) para prever a presença de calcificação de artérias coronárias usando a técnica do raio X simples. Um raio X lateral de abdômen foi utilizado para identificar calcificação da aorta abdominal e um ecocardiograma para definir calcificação valvular e medir pressão de pulso. Este índice de calcificação cardiovascular foi derivado do peso prevalente em um índice proporcional a $CAC \geq 1000$ Agatston. No presente estudo, o ICC teve uma variação de 0 a 11 pontos e a probabilidade de $CAC \geq 1000$ foi de 26% para ICC de 2-4, 38% para 5, 43% para

6-8 e 50 % para 9-11. Embora limitado por ser um estudo transversal, o uso do ICC poderá ser utilizado pelos nefrologistas para identificar pacientes em hemodiálise sujeitos a alto risco de eventos cardiovasculares com aceitável sensibilidade e especificidade.

Comparativamente aos métodos de EBCT e MSCT, somente a ultra-sonografia intravascular permite diferenciar se a calcificação está presente na camada íntima ou média do vaso. A calcificação da camada média do vaso, uma condição não oclusiva, tem repercussão hemodinâmica diversa da calcificação da camada íntima que ocorre nas placas ateroscleróticas. Alguns estudos têm relatado a importância de se fazer esta distinção, mas a calcificação da camada média também está associada com todas as causas de mortalidade por doença cardiovascular [64, 65].

Em 1999, Rumberger et al. [65] publicaram as diretrizes para a interpretação do escore de Agatston em indivíduos assintomáticos medidos pela EBCT.

Tabela 2. Correlação entre os resultados do EBCT e o risco cardiovascular.

Resultado EBCT	Carga na placa	Risco cardiovascular
<10	Mínima	Baixo
11-100	Definida, leve	Moderado
101-400	Definida, moderada	Alto
>400	Extensiva	Muito alto

Adaptado de Rumberger JA, Mayo Clinic Proc. 1999;74:243-252

1.4.6 Significado clínico da calcificação vascular

Em pacientes sem DRC, a severidade da calcificação coronária correlaciona-se bem com desfechos clínicos adversos [67]. Também em pacientes com diagnóstico de doença coronariana, os escores de calcificação coronária são preditores de eventos cardiovasculares independente do grau de obstrução do lúmen coronariano. O escore de cálcio determinado por EBCT correlaciona-se com a prevalência de angina e de infarto do miocárdio [68]. Em indivíduos assintomáticos sem DRC, a calcificação de artéria coronária determinada por EBCT prediz eventos cardiovasculares independente da presença de fatores de riscos ditos tradicionais [69].

Na população de pacientes com DRC, dois estudos correlacionaram a magnitude da calcificação de artéria coronária com mortalidade em pacientes em hemodiálise [70, 71]. Também foi demonstrado que independente da idade e da presença de hipertensão arterial, nos pacientes com DRC, a calcificação vascular correlaciona-se com maior endurecimento das grandes artérias, maior velocidade da onda de pulso aórtico e é um fator preditor independente de todas as causas de mortalidade cardiovascular [70].

1.4.7 Tratamento e prevenção de calcificação vascular

A prevenção e a estabilização de calcificação já existente devem ser os principais objetivos na população de pacientes com DRC, uma vez que a regressão espontânea da calcificação raramente é observada [72].

As principais medidas preventivas incluem:

- a) manutenção de um adequado nível plasmático de fósforo entre 3,5-5,5 mg/dl;
- b) evitar um balanço positivo de cálcio: utilizando um dialisado com concentração de cálcio de 2,5 meq/l e mantendo uma ingestão total de cálcio elementar (incluindo o uso de drogas quelantes) menor que 2000 mg/dia;
- c) manter os níveis séricos de paratormônio entre 150-300 pg/ml e evitando uma supressão excessiva do PTH e conseqüentemente da doença óssea adinâmica;
- d) controle glicêmico em pacientes diabéticos;
- e) evitar tabagismo;
- f) utilizar medidas para minimizar o estado inflamatório crônico como a utilização de água ultra pura para o dialisado e membranas biocompatíveis;
- g) evitar o uso de warfarina.

A normalização dos níveis séricos de fósforo e cálcio, mantendo um produto cálcio-fósforo menor que 55 mg/dl, deverá ser prioridade. Com relação aos níveis de PTH, deve-se evitar um fenômeno iatrogênico relativamente comum pelo uso excessivo de drogas quelantes de fósforo à base de cálcio associado à vitamina D [73]. Os novos quelantes de fósforo sem cálcio, tais como sevelamer ou carbonato de lantano, controlam de modo efetivo os níveis de fósforo sérico sem causar uma sobrecarga de cálcio, mas o seu custo é elevado [72, 74].

Existem também em estudo, inibidores da calcificação como a fetuína, a osteopontina e a teripatide (PTH 1-34) que estão em fase inicial de desenvolvimento e que poderão, no futuro, trazer benefícios clínicos para a calcificação ectópica [74, 75].

2 JUSTIFICATIVA

A persistência dos elevados índices de morbimortalidade nos pacientes com doença renal crônica (DRC) em hemodiálise são atualmente inaceitáveis considerando os grandes avanços nas técnicas dialíticas e no melhor entendimento dos fatores de risco associados. A doença cardiovascular é responsável por cerca de 50% dessas mortes e ocorre no contexto de aterosclerose acelerada e na presença de fatores de risco como diabetes, hipertensão e dislipidemia; mais recentemente tem sido vinculada a outros fatores denominados não-tradicionais. Estado inflamatório, estresse oxidativo, hiperfosfatemia e calcificação vascular são exemplos desses novos fatores de risco que parecem progredir com a perda da função renal residual e também se agravar com determinados tratamentos; entre esses, o próprio procedimento dialítico, o uso de dialisato com água impura e de quelantes orais à base de cálcio para controle da hiperfosfatemia.

A calcificação vascular, cuja prevalência atinge 60% a 80 % dos pacientes em hemodiálise, hoje tem bem reconhecida a sua associação com mortalidade na DRC. A fisiopatologia da calcificação envolve mecanismos complexos em nível celular e molecular, e os fatores de risco para depósitos de cálcio na parede arterial, como em coronárias, são principalmente as alterações do metabolismo mineral e ósseo (cálcio, fósforo e paratormônio) e o estado inflamatório persistente desses pacientes.

Pela atualidade e importância desse tema e pelo fato de não se conhecerem em pacientes urêmicos em hemodiálise no sul do Brasil a prevalência de calcificação coronária e suas potenciais associações com distúrbios do metabolismo mineral, inflamação e mortalidade, realizou-se um estudo transversal seguido do acompanhamento da coorte, com pacientes em hemodiálise crônica, avaliando a calcificação coronária através de tomografia computadorizada com múltiplos detectores.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a prevalência e a gravidade de calcificação de artérias coronárias em pacientes renais crônicos em hemodiálise, correlacionando a sua presença com parâmetros clínicos, laboratoriais e mortalidade.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Avaliar a associação entre gravidade de escore de cálcio e características demográficas, clínicas e parâmetros bioquímicos.
2. Avaliar a associação entre gravidade de escore de cálcio e o estado inflamatório crônico.
3. Verificar a associação entre gravidade de escore de cálcio e índice de mortalidade em 1 ano por todas as causas, no seguimento da coorte do estudo transversal.

4 REFERÊNCIAS

1. Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LF. Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento. 3 ed. Porto Alegre: Editora Artes Médicas Sul Ltda. 2006.
2. 3 K-DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evolution, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl1): S1-266.
3. Coresh J, Astor BC, Greene t, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic Kidney Disease and decrease kidney function in the adult US populacion.: third Nacional Health and Nutricion Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12.
4. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo – Dezembro 2002. Disponível em: <http://www.sbn.org.br>. Acesso em julho de 2006.
5. United States Renal Data Systems, USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, MD, 2003.
6. Foley RN, Parfrey OS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9: S16-S23.
7. Clinical Epidemiology of cardiovascular Disease in Chronic renal Disease. *Am J Kidney Dis*, Vol 32, n 05, suppl3 (November), 1998; S112-S119.
8. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam caomputed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;27: 394-401.
9. Goodman WG, Goldin J, Kuison BD, Yoon C, Gales B, Sider B, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N England J Med* 2000;342:1478-83.
10. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amim N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 695-701.
11. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions: a review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983;3:187-98.
12. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Losthun N, Lowrie EG, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
13. Guerin A, London G, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(7):1014-21.
14. Goodman WG. Vascular calcification in end-stage renal disease. *J Nephrol* 2002;15:S82-S85.

15. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Lomond AM: Arterial calcifications, Arterial Stiffness and cardiovascular risk in End Stage Renal Disease. *Hypertension* 2001;38:938-42.
16. Davies MR, Hruska KA: Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end stage renal disease. *Kidney Int* 2001;60:472-9.
17. Wexler L, Brundage B, Crouse J et al. Coronary artery calcification: pathology, epidemiology, imaging methods and clinical implication. A statement for health professionals from the American Heart Association Writing Group. *Circulation* 1996;94: 1175-1179
18. Klassen PS, Lowrie EG, Redden DN, DeLong ER, Coladonato JA, Szczech LA, et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Jama* 2002;27:287(12):1548-55.
19. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:607-17.
20. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmermann R, Keane RG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001;103:1522-8.
21. Luo G, Mckee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, G Karsenty. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix gla protein. *Nature* 1997;386: 78-81.
22. Price PA, Thomas GR, Pardini AW, Figueira WF, Caputo JM, Williamson MK. Discovery of a high molecular weight complex of calcium, phosphate, fetuin and matrix Gla protein in the serum of etidronate-treated rats. *J Biol Chem* 2002;277:3926-34.
23. Schafer C, Heiss A, Schawars A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein alpha₂ macroglobin-glycoprotein/fetuin is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003;112:357-66.
24. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnen AH, Bohm R, et al. Association of low fetuin concentration in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross section study. *Lancet* 2003;361:827-33.
25. Steitz AS, Speer MY, Mckee MD, Liaw L, Almeida M, Yang H, et al. Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol* 2002;161:2035-46.
26. Steitz AS, Speer MY, Mckee MD, Liaw L, Almeida M, Yang H, et al. Smooth muscle phenotypic transition associated with calcification-upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. *Circ Res.* 2001;89:1147-54.
27. Watson KE, Bostrom K, Ravindranath R, Lam T, Norton B, Demer LL. TGF-beta 1 and 25 hydroxycholesterol stimulates osteoblast-like vascular cells to calcify. *Clin Invest* 1994;93:2106-13.

28. Jono S, Mckee MD, Murry CE, Shio A, Nishizawa Y, Mori K, Giachelli C. Phosphato regulation of vascular mooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000;87:10-7.
29. Shioi A, Nishizawa Y, Jono S, Koyama H, Hosoi M, Morii H. Beta-glycerophosphate accelerates calcification in cultured bovine vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1995;159:2003-9.
30. 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.
31. Prince PA, Faus SA, Williamson MK. Biphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses caomparable to tose that inhibit bone resorption. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2001;21:817-24.
32. Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK. SB 242784, a selective inhibitor of the osteoclastic V-H+ATPase, inhibits arterial calcification in the rat. *Circ Res* 2002;91:547-52.
33. Price PA, Caputo JM, Williamson MK. Bone orgin of the serum complex of calcium, phosphate, fetuin and matrix Gla protein: biochemical evidence for the cancellous bone-remodeling compartment. *J Bone Miner Res* 2002;17:1171-9.
34. Byington RP, Furberg CD, Herrington DM, Herd JA, Hunninghake D, Lowery M, et al. Effect of estrogen plus progestin on progression of carotid atherosclerosis in postmenopausal women with heart disease: HERS B-mode study. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2002;22:1692-7.
35. Schoen FJ, Tsao JW, Levy RJ. Calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprotheses. *Am J Pathol* 1986;123:134-45.
36. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, Bennett MR, Shanahan CM, Weisberg PL. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Cisc Res* 2000;87:1055-62.
37. Young EW, Akiba T, Albert J, McCarthy J, Kerr PG, Mendelsshn DC, et al. Magnitude and Impact os Abnormal Mineral Metabolism in Hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes nad pratice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004;44:S34-S38.
38. Stevens LA, Djurdejev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and Parathyroid Hormone Levels in Combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:770-9.
39. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon TE, Port FK. Association Of elevated serum PO4, CaxPO4 product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131-8.
40. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evolution of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;27(3):394-401.

41. London GM, Marthy C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Vermeijoul M-C. Arterial Calcifications and bone histomorphometry in end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1943-51.
42. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245-52.
43. Okechukwu CN, Lopes AA, Stack AG, Feng S, Wolfe RA, Port FK. Impact os years os dialysis therapy on mortality risk and the characteristic of longer term dialysis survivors. *Am J Kidney Dis* 2002;39:533-8.
44. Chertow GM, Raggi P, Chasan-Tabar, Bommer J, Holzer H, Burke SK. Determinats of progressive vascular calcification in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1489-96.
45. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the dialysis outcomes and practice patterns study. *Kideny Int* 2005;67:1179-87.
46. Galassi A, Spiegel DM, Bellsi A, Block GA, Raggi P. Accelerated vascular calcification and relative hipoparathyroidism in incident haemodialysis diabetic receiving calcium binders. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3215-22.
47. Chen NX, O'Neill KD, Duan D, Moe SM. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidnet Int* 2002;62:1724-31.
48. Nikolov I, Joki N, Drueke T, Massy Z. Beyond phosphate-role of uraemic toxins in cardiovascular calcification. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3354-7.
49. Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif* 2001;19:53-61.
50. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Giovannini L, et al. C-reactive protein and interleukin-6 levels are related to renal function in predialytic chronic renal failure. *Nephron* 2002;91(4): 594-600.
51. Cavalion JM, Poignet JL, Fitting C, Delons S. Serum interleukin-6 in long term hemodialysed patients. *Nephron* 1992;60:307-13.
52. Kaysen GA. Markers of chronic inflammation in CRF and factors that influence this chronic inflammatory state. Symposium, American Society of Nephrology Annual Scientific Meeting, November 1999. Disponível em: <http://www.HDCN.com>
53. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in womem. *N Engl J med* 2000; 342(12):836-43.
54. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(3):469-76.

55. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Sea MM, Lui SF, et al. Is a single time point C-reactive protein predictive of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 2003;14(9):1871-9.
56. Irish A. Cardiovascular disease, fibrinogen and acute phase response. Associations with lipids and blood pressure in patients with chronic disease. *Atherosclerosis* 1998;137:133-9.
57. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Espinola-Klein C, Schlitt A, Rippin G, et al: Relation of markers of inflammation (C-reactive protein), fibrinogen, Von Willbrand Factor and Leukocyte count) and statin therapy to long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002;89(8):901-8.
58. Halliburton SS, Stillman AE, White, RD. Noninvasive quantification of coronary artery calcification: methods and prognostic value. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* vol 60 Supplement 3 S6-11.
59. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(4):827-32.
60. Becker CR, Kleffel T, Crispin A, Knez A, Young J, Schoepf UJ, Haberl R, Reiser MF. Coronary artery calcium measurement: agreement of multirow detector and electron beam CT. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(5):1295-8.
61. Hong C, Becker CR, Schoepf UJ, Ohnesorge B, Bruening R, Raiser M. Coronary artery calcium: absolute quantification in nonenhanced and contrast-enhanced multi-detector row CT studies. *Radiology* 2002; 223:474-0.
62. 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* 2006;1-7.
63. Gérard M, London AP, Guérrin SJ, Marchais FM, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality *Nephrology dialysis transplantation* 2003;18:1731-40.
64. Hujairi NM, Afzali B, Goldsmith DJ. Cardiac calcification in renal patients: what we do and don't know. *Am J Kidney Dis* 2004;43:234-3.
65. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(5):243-52.
66. Detrano R, Hsias T, Wang S, Puentes G, Fallavollita J, Shields P, et al. Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary angiographic. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:285-90.
67. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:158-65.

68. Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M, Fujimoto N, Higa N, Touma T, et al. Impact of high coronary artery calcification score(CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2004;8:54-8.
69. Moe SM, O'Neill KD, Resterova M, Fineberg N, Persohn S, Meyer CA. Natural history of vascular calcification in dialysis and transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2387-93.
70. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434-9.
71. Chertow AY, Raggi P, McCarthy JT, Schulman G, Silberzweig J, Khlik A, et al. The effects of sevelamer and calcium acetate on proxies of atherosclerotic and arteriosclerotic vascular disease in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2003;23:307-14.
72. Galassi A, Spiegel DM, Bellasi A, Block GA, Raggi P. Accelerated vascular calcification and relative hypoparathyroidism in incident haemodialysis diabetic patients receiving calcium binders. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3215-22.
73. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, Hutchison A, Freemont TJ, Sulkova S, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate(fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003;573-8.
74. Jahnen-Dechent W, Schafer C, Heiss A, Grotzinger T. Systemic inhibition of spontaneous calcification by the serum protein alpha 2-HS glycoprotein/fetuin. *Z Kardiol* 90 suppl 3: 47-56, 2001.
75. Shao JS, Cheng SL, Charlton-Kachigian N, Loewy AP, Towler DA. Teriparatide (human parathyroid hormone (1-34) inhibits osteogenic vascular calcification in diabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Biol Chem* 2003;278(50):50195-202.

5 ARTIGO EM PORTUGUÊS: CALCIFICAÇÃO DE ARTÉRIAS CORONÁRIAS E SUA ASSOCIAÇÃO COM MARCADORES BIOQUÍMICOS, INFLAMATÓRIOS E MORTALIDADE EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Daniele Maria Fensterseifer¹

Cristina Karohl¹

Paulo Schwartzman²

César Amauri Ribeiro Costa¹

Francisco José Veríssimo Veronese¹

¹ Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia e Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Médico do Serviço de Imagem da Clínica Mãe de Deus Center, Porto Alegre, RS, Brasil.

Endereço para correspondência:

Francisco José Veríssimo Veronese
Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2030. CEP 90035-003
Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.
Fone +55.51.21018295; Fax: +55.51.21018121
E-mail: fveronese@hcpa.ufrgs.br

Unitermos: calcificação vascular, hemodiálise, tomografia computadorizada de múltiplos detectores, inflamação, paratormônio.

Título resumido: calcificação coronária em renais crônicos em hemodiálise

RESUMO

Introdução - A calcificação de artérias coronárias tem sido associada a distúrbios do metabolismo mineral e ósseo, conferindo maior morbimortalidade cardiovascular em urêmicos. O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência e o grau de calcificação coronária em pacientes em hemodiálise, correlacionando o escore de cálcio com parâmetros bioquímicos, inflamatórios e mortalidade.

Pacientes e Métodos - Estudo transversal com 59 pacientes adultos com doença renal crônica em hemodiálise, os quais apresentavam ritmo sinusal ao eletrocardiograma. O escore de cálcio em artérias coronárias foi determinado por tomografia computadorizada com múltiplos detectores e definido em unidades Agatston (U) como: Casc <10 U, sem calcificação; Casc 10-400 U, leve a moderado; Casc >400 U, severo. Foram avaliados os efeitos da idade, tempo de hemodiálise, índice de massa corporal (IMC), cálcio (Ca), fósforo (P), produto Ca x P, paratormônio (PTH), perfil lipídico, proteína C reativa (PcR) e fibrinogênio sobre o logaritmo do Casc em modelo de regressão linear múltipla. A curva de sobrevida em dois anos dessa coorte, estratificada de acordo com o grau de severidade do Casc, foi calculada pelo método de Kaplan Meier.

Resultados - A média de idade dos 59 pacientes foi 48,8±15,2 anos, com uma mediana de duração da hemodiálise de 31 meses. Calcificação em artérias coronárias foi detectada em 64,5% dos pacientes, com uma mediana de Casc de 31,7 (0-589,7), variando de 0 a 5790 U. Vinte e um (35,5%) pacientes tinham Casc leve a moderado e 17 (29%) Casc severo. Pacientes com Casc severo eram mais idosos e tinham maior prevalência de cardiopatia isquêmica; nenhum paciente do grupo sem calcificação era tabagista. A proteína C reativa tendeu a ser mais elevada nos pacientes com Casc severo: 8,5 [5,4-17,3] mg/dL vs. 4,0 [3,2-12,3] mg/dL (Casc ausente) vs. 4,6 [3,2-10,0] mg/dL (Casc leve a moderado), p=0,06, e o IMC também foi maior nesse grupo (p=0,04). Apenas a idade mais avançada influenciou o valor do logaritmo do Casc. Pacientes com Casc >400 U tiveram uma sobrevida significativamente menor em comparação àqueles com Casc ≤400 U (54% vs. 89%, p=0,002).

Conclusões - Neste estudo com renais crônicos em hemodiálise, a prevalência de calcificação de artérias coronárias foi elevada. O escore de cálcio de grau severo presente em quase um terço dos pacientes avaliados, foi associado com idade mais avançada, história de cardiopatia isquêmica e maior índice de massa corporal. A sobrevida desse subgrupo foi significativamente menor em dois anos de seguimento, sugerindo que a severidade do Casc pode resultar em maior morbimortalidade em urêmicos sob tratamento dialítico.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica permanece sendo uma condição de elevada morbimortalidade, sendo a doença cardiovascular (DCV) responsável por essa mortalidade prematura em cerca de 50% dos pacientes submetidos à diálise (1).

Os fatores de risco tradicionais, embora freqüentes nos pacientes com doença renal crônica terminal como diabetes melito, hipertensão e dislipidemia, não explicam o risco 10 a 20 vezes maior de eventos cardíacos nesta população. Outros fatores mais recentemente associados com DCV como inflamação crônica, estresse oxidativo e hiperfosfatemia, também contribuem para a aterosclerose acelerada característica da DRC. Nesse contexto, a calcificação vascular (CV) passou a ser reconhecida como um fator de risco fortemente associado com mortalidade por DCV, atingindo uma prevalência de 60% a 80% nos urêmicos em diálise (2-4). Alterações do metabolismo mineral e ósseo como a hiperfosfatemia e os distúrbios do paratormônio (PTH), entre outros marcadores, têm sido correlacionados com calcifilaxia e depósitos difusos de cálcio na camada média das artérias (esclerose de Mönckeberg), na presença ou na ausência de lesão aterosclerótica (5). Essa condição difere da calcificação da camada íntima que se localiza dentro ou adjacente às placas ateroscleróticas, também encontrada em renais crônicos (6).

A etiopatogênese da CV é complexa e envolve mecanismos celulares e moleculares em que participam proteínas reguladoras do osso com função inibitória como a proteína de matriz *gla* (MGP) (7, 8), a fetuína (9, 10) e a osteopontina (11) e as promotoras de calcificação como a *core-binding factor 1*, *cbfal* (12) e a proteína morfogênica do osso, BMP-2 (13).

Métodos de imagem não invasivos têm sido utilizados para localizar e quantificar a CV através de um escore de calcificação, que no caso das artérias coronárias é denominado Escore de Calcificação de Artéria Coronária, ou *Casc*. A tomografia com feixe de elétrons (EBCT) (14) e mais recentemente a tomografia com múltiplos detectores (15) são os métodos mais utilizados. Dados obtidos destes estudos são alarmantes porque, além de estabelecer a alta prevalência da CV em urêmicos, demonstram que a calcificação não é um fenômeno estático e sim um processo dinâmico que progride com o tempo de terapia dialítica. A calcificação das artérias coronárias ocorre já em idade precoce nos pacientes com DRC terminal, o que foi documentado por Goodman et al. (3) que identificaram calcificação coronária em pacientes em hemodiálise com idade entre 20 e 30 anos. No estudo de Raggi et al. (4), a calcificação coronária teve prevalência elevada e grau severo, correlacionando-se positivamente com cardiopatia isquêmica.

O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência e o grau de calcificação coronária em uma população de pacientes em hemodiálise através da tomografia com múltiplos detectores e correlacionar o Calc com parâmetros bioquímicos, inflamatórios e mortalidade.

PACIENTES E MÉTODOS

Delineamento

Estudo transversal seguido de estudo de coorte contemporânea para análise de mortalidade.

Pacientes

Foram incluídos 59 pacientes com DRC estágio 5, em hemodiálise crônica, procedentes da Unidade de Diálise do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e de outros quatro centros de diálise da cidade de Porto Alegre. Os critérios de inclusão foram: idade acima de 18 anos, estar em tratamento dialítico há pelo menos três meses, ter eletrocardiograma de repouso com ritmo sinusal e aceitar em participar do estudo mediante a assinatura do termo de consentimento informado. Foram excluídos do estudo pacientes com doença arterial coronariana aguda, arritmia cardíaca, neoplasias, doenças inflamatórias crônicas (colagenoses) ou infecciosas (infecção de acesso vascular, hepatite B, hepatite C e HIV). O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA com registro no Comitê Revisor Institucional (IRB), número 00000921.

Parâmetros demográficos e clínicos

Através da revisão de prontuário médico, foram avaliados a idade, o sexo, a raça, a etiologia da doença renal crônica terminal, o tempo de tratamento dialítico e a presença de hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, dislipidemia, tabagismo e cardiopatia isquêmica. Para análise de estado nutricional, foi utilizado o índice de massa corporal ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$, em kg/m^2), calculado com base no peso seco atual e a albumina sérica. A sobrevivência dos pacientes em hemodiálise foi registrada em uma mediana de dois anos de seguimento.

Dosagens laboratoriais

Uma amostra de sangue foi coletada pré-hemodiálise para medida do hematócrito e hemoglobina e dosagem sérica de albumina, colesterol total, LDL colesterol e triglicerídeos (método colorimétrico, cinético/automação). Os valores de cálcio, fósforo, produto cálcio x fósforo e PTH séricos foram obtidos da média das últimas seis dosagens realizadas na rotina da unidade de diálise. O estado inflamatório foi determinado pela dosagem sérica de proteína C reativa ultra-sensível (PcR) pelo método de nefelometria e de fibrinogênio pelo método coagulométrico (cinético/automação). Inflamação foi definida quando o valor da PcR era superior a 5 mg/L, associado ou não a fibrinogênio acima de 400 mg/dL.

Diagnóstico e quantificação da calcificação coronária

Como método de imagem não-invasivo para diagnóstico de calcificação coronária foi utilizada a tomografia computadorizada com múltiplos detectores (MSCT), aparelho *Siemens Somatom Emoeion Dual Slice*. Através deste método, o coração é mapeado por um período de 20 a 30 segundos, sincronizado ao eletrocardiograma, com uma distância de 3 mm entre cada corte. Um *software* construído especificamente para este equipamento detecta lesões de calcificação com uma densidade de pelo menos 130 unidades Hounsfield e com uma área mínima de 0,5 mm². A partir da fase diastólica do ciclo cardíaco, as imagens são reconstruídas e o cálculo da calcificação total é determinado, utilizando a fórmula cujos componentes são as medidas de volume total e da área total da lesão calcificada. As artérias mapeadas foram: artéria coronária direita, tronco da coronária esquerda, artéria descendente anterior e seus ramos e artéria circunflexa e seus ramos. O escore total da calcificação coronária (Casc), medido em unidades Agatston, correspondeu à soma do escore de todas as artérias.

Os pacientes foram estratificados em três grupos de acordo com o escore de cálcio obtido, ou seja, ausente (0-10 Agatston), leve a moderado (11-400 Agatston) ou severo (>400 Agatston).

Análise estatística

As estatísticas descritivas são apresentadas como frequência absoluta e frequência relativa, percentual para dados qualitativos e como média e desvio padrão ou mediana e intervalos interquartis para dados quantitativos. Para comparação dos pacientes estratificados em três grupos com base no escore de cálcio, foram empregados análise de variância ANOVA e o teste de Kruskal-Wallis.

Para a análise multivariada foi feita a transformação logarítmica do Casc com o objetivo de reduzir a sua assimetria, assim aproximando os valores de Casc à distribuição normal. Foram incluídos no modelo de regressão linear com eliminação progressiva de variáveis não significativas (*stepwise backward*), tendo como variável dependente o logaritmo do Casc (logCasc): idade, tempo de hemodiálise, IMC, colesterol total, LDL colesterol, cálcio, fósforo, produto cálcio x fósforo, PTH, PcR e fibrinogênio.

A associação entre escore de cálcio e mortalidade foi avaliada através do método de Kaplan Meier, e diferenças nas curvas de sobrevida foram medidas pelo teste *log rank*. Os dados foram processados e analisados através do software SPSS para Windows, versão 14.0. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

RESULTADOS

A média da idade dos 59 pacientes avaliados foi $48,8 \pm 15,2$ anos (limites, 19 a 77 anos), sendo 35 (59,3%) homens e 24 (40,7%) mulheres, dos quais 45 (76,3%) eram da raça branca. Esses pacientes estavam em hemodiálise há 31 (17-58) meses (mediana e intervalo interquartil). Dezesete (28%) pacientes eram diabéticos e 48 (81,4%) hipertensos. Diagnóstico clínico de cardiopatia isquêmica foi identificado em 14 (23,7%) dos pacientes.

A calcificação em artérias coronárias esteve presente em 64,5% dos pacientes (Casc >10 unidades Agatston). A mediana do Casc foi 31,7 (0-589,7), variando de 0 a 5790 unidades Agatston. Estratificando os pacientes por grau de calcificação, 21 (35,5%) não tinham calcificação, 21 (35,5%) apresentaram Casc leve a moderado e 17 (29%), Casc severo.

Os dados demográficos e clínicos dos pacientes sem calcificação, Casc leve a moderado e Casc severo são apresentados na Tabela 1 e na Figura 1. Pacientes com calcificação severa eram mais idosos e apresentaram uma prevalência mais elevada de cardiopatia isquêmica. Uma história de tabagismo foi mais presente nos pacientes com Casc de qualquer grau comparado ao grupo sem calcificação coronária ($p = 0,005$)

O perfil bioquímico dos três grupos foi semelhante (Tabela 2), exceto o nível de cálcio sérico dos pacientes com Casc severo que foi maior ($p < 0,001$). Embora sem significância estatística, o produto cálcio x fósforo foi mais elevado ($67 \pm 17 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ vs. $59 \pm 16 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ vs. $58 \pm 22 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$) e o nível de PTH menor ($226 [124-770] \text{ pg/mL}$ vs. $384 [187-783] \text{ pg/mL}$ vs. $336 [212-557] \text{ pg/mL}$) nos pacientes com Casc severo comparado aos grupos sem calcificação e Casc leve a moderado respectivamente.

A análise da relação entre grau de Casc e estado inflamatório e nutricional é apresentada na Tabela 3. Houve uma tendência de maior nível sérico de PcR no grupo do Casc severo comparado aos outros dois grupos: $8,5 [5,4-17,3] \text{ mg/dL}$ vs. $4,0 [3,2-12,3] \text{ mg/dL}$ (ausente) vs. $4,6 [3,2-10,0] \text{ mg/dL}$ (leve a moderado), $p=0,06$. Considerando-se a proporção de pacientes com inflamação em cada grupo, $76,5\%$ dos casos com calcificação severa (vs. $47,6\%$ nos outros dois grupos, $p=0,08$) apresentaram $\text{PcR} > 5 \text{ mg/L}$, mostrando uma tendência de associação entre Casc de grau severo e inflamação. O índice de massa corporal foi maior ou igual a 25 kg/m^2 em $76,5\%$ dos pacientes com Casc severo, comparado a $42,9\%$ daqueles sem calcificação ou com Casc leve a moderado ($p=0,04$). Entretanto, o nível sérico de albumina e de fibrinogênio não diferiram entre os três grupos.

A regressão linear múltipla evidenciou que apenas a variável idade teve influência sobre o valor do logaritmo do escore de calcificação (Tabela 4). Para cada ano de idade a mais, ocorreu um aumento de $0,51$ unidades no $\log\text{Casc}$ ($p=0,001$).

A sobrevida dos $42 (71,2\%)$ pacientes que apresentaram ausência de Casc ou Casc leve a moderado (escore ≤ 400 Agatston) foi comparada a dos $17 (28,8\%)$ pacientes com escore de cálcio > 400 Agatston (Figura 2). Em uma mediana de 25 meses de acompanhamento (P25: 18 meses; P75: 28 meses), os pacientes com Casc > 400 Agatston tiveram uma sobrevida significativamente menor em comparação àqueles com Casc ≤ 400 Agatston (54% vs. 89% , $p=0,002$).

DISCUSSÃO

O conteúdo de cálcio de artérias coronárias é um marcador muito sensível de doença aterosclerótica subjacente, aumentando o valor prognóstico para ocorrência de eventos cardiovasculares, além do valor preditivo já descrito para outros fatores de risco tradicionais de doença arterial coronariana (DAC) (16, 17). A forte correlação entre calcificação coronária, infarto do miocárdio e morte foi relatada em indivíduos com DAC, independente do grau da obstrução intraluminal (18, 19). London et al. (20) verificaram em urêmicos

estáveis em hemodiálise que a calcificação da camada média de artérias periféricas é um forte marcador prognóstico de mortalidade cardiovascular e de mortalidade por todas as causas. Também no estudo de Rumberger et al. (21), o grau de calcificação na placa aterosclerótica se correlacionou com o nível de risco cardiovascular.

A calcificação de artérias coronárias, avaliada no presente estudo por tomografia com múltiplos detectores, esteve presente em 65% dos pacientes em acordo com a elevada prevalência descrita em outras séries (2-4). Essa prevalência é muitas vezes superior ao grau de calcificação observado na população normal ajustado para idade e sexo (2, 22) e também em indivíduos com doença coronariana em que a calcificação é descrita em 25% dos pacientes (23).

A distribuição dos valores do Calc foi assimétrica, refletindo a grande variabilidade do escore de cálcio na população de urêmicos, achado que não diferiu do relato de outros autores (2, 3, 24). Nos estudos de Goodman et al. (3) e Raggi et al. (4), as medianas do escore de calcificação coronária foram mais elevadas (297 U Agatston e 595 U Agatston respectivamente) em contraste com os dados de Stompór et al. (24), obtidos de pacientes em diálise peritoneal, cuja mediana do Calc (17,9 U Agatston) foi mais próxima ao observado no presente estudo (31,7 U Agatston). É possível que essas diferenças se expliquem por fatores relacionados às características dos pacientes e do tratamento dialítico. Por exemplo, a média de idade de pacientes desse estudo foi menor se comparada às séries de Braun et al. (2) e Raggi et al. (4), $48,8 \pm 15,2$ anos vs. 55 ± 11 anos vs. $56,8 \pm 14,9$ anos respectivamente; já o tempo em diálise foi maior no estudo de Goodman (3), 84 ± 72 meses comparado a $41,2 \pm 31,7$ meses no presente estudo.

É improvável que essas diferenças observadas no grau de calcificação coronária entre os estudos decorram do método diagnóstico empregado, EBCT ou MSCT, pois a tomografia com feixe de elétrons apresenta maior acurácia que a de múltiplos detectores somente na identificação de calcificações menores que 11 unidades Agatston (25). A proporção de pacientes com essa faixa de escore de cálcio, ou seja, ausência de calcificação, foi semelhante entre o nosso estudo e os demais, variando de 20% a 40% (2-4, 24). Deve-se ressaltar que a EBCT, em relação à MSCT, apresenta um custo mais elevado e atualmente existe uma tendência de ser menos empregada para o diagnóstico e quantificação da calcificação cardíaca e aórtica (25).

Observou-se que o escore de calcificação coronária aumentou com a idade. A idade avançada é um fator de risco de calcificação vascular bem conhecido a partir de estudos de população geral (26), o que se confirmou em diversas publicações com renais crônicos em

diálise (3, 19, 24, 27, 28). Entretanto, a calcificação coronária afeta todas as idades no espectro da doença renal crônica terminal. O achado de Goodman et al. (3) de que 87,5% dos pacientes entre 20 e 30 anos de idade tinham calcificação em artérias coronárias foi impactante e, posteriormente, Oh et al. (29) também descreveram calcificação coronária em 92% dos pacientes adultos jovens com doença renal crônica iniciada na infância.

Não houve correlação entre o tempo de terapia dialítica e o escore de calcificação, diferentemente do encontrado por outros autores (3, 4, 30). Como já mencionado, os pacientes deste estudo estavam há pouco tempo em hemodiálise, o que significa menor tempo de exposição a fatores de risco inerentes a DRC terminal e ao seu tratamento como a sobrecarga de cálcio por uso de quelantes, hiperfosfatemia, PTH elevado ou baixo, inflamação e dislipidemia, entre outros.

Poucos estudos analisaram a associação entre tabagismo e DCV nos pacientes com DRC terminal. Spiegel et al. (31) compararam o escore de cálcio mensurado em urêmicos tabagistas atuais ou ex-tabagistas *versus* não tabagistas, obtendo 213 (0-691) U Agatston e 8 (0-397) U Agatston, respectivamente ($p=0,03$). No presente estudo, é de interesse a ausência de história de tabagismo, atual ou passada, nos pacientes sem calcificação coronária. Embora na análise de variância o tabagismo foi associado com calcificação coronária de qualquer grau; esta interação não se confirmou na regressão múltipla.

Uma história de cardiopatia isquêmica esteve presente em 64% dos pacientes com escore de calcificação superior a 400 U Agatston. Esse achado era esperado, pois a presença e a severidade da CV é um fator de risco consistente para DCV. A correlação entre Casc e doença coronariana sintomática foi demonstrada na população geral (32). Urêmicos em diálise com calcificação coronária e história de cardiopatia isquêmica apresentam um pior perfil metabólico, representado por dislipidemia e maior IMC (24, 26). Níveis elevados de triglicerídeos e redução do HDL colesterol foram associados com maior velocidade de progressão do escore de cálcio em pacientes em hemodiálise crônica (33).

O estado inflamatório medido pela proteína C reativa é um forte fator preditivo de eventos cardiovasculares e de morte por causa cardíaca. O envolvimento de proteínas de fase aguda da inflamação como a PCR, mediando calcificação da parede vascular, tem sido enfatizado (34) e estudos clínicos em urêmicos têm confirmado uma associação positiva entre escore de cálcio e nível de PCR e de outros marcadores do estado inflamatório (24, 28, 29). Entretanto essa associação não foi evidenciada na população geral (35). Neste estudo, pacientes com maior escore de cálcio apresentaram uma tendência de maior nível de inflamação, mas a PCR não teve influência sobre o logCasc na análise multivariada.

Anormalidades do metabolismo mineral e ósseo, secundários à doença renal crônica, são comuns nos pacientes em diálise e incluem alterações do cálcio, do fósforo, do PTH e de vitamina D, do crescimento, do remodelamento e da mineralização do osso, resultando em calcificação vascular e de outros tecidos (36). *In vitro*, a participação do cálcio e do fósforo no processo de CV foi demonstrada em células musculares lisas de aorta. Quando estas células eram colocadas em cultura na presença de elevada concentração de fósforo ou de cálcio, ocorria mineralização, e quando ambos os elementos estavam elevados, o processo de mineralização era ainda mais intenso (12, 37).

A associação entre mortalidade e alterações do metabolismo mineral vem sendo intensamente investigada desde a publicação em 1998 do estudo de Block et al. (38), baseado em duas coortes americanas do *United States Renal Data System* (USRDS). Neste estudo, os autores demonstraram que hiperfosfatemia e produto cálcio x fósforo elevado foram independentemente associados com mortalidade nos pacientes em hemodiálise. Posteriormente, vários estudos observacionais confirmaram esta associação e, além disso, a principal causa de mortalidade foi a doença cardiovascular (39-42). Por outro lado, os resultados de estudos associando níveis elevados de cálcio com mortalidade são discordantes. Alguns estudos não evidenciaram esta associação (37), mas publicações recentes demonstram que a hipercalcemia está associada com mortalidade (38, 39).

O risco de morte também foi avaliado em outra coorte de 39530 pacientes em hemodiálise (38). A combinação de hiperfosfatemia (fósforo igual ou superior a 5,0 mg/dL), hipercalcemia (cálcio superior a 10 mg/dL) e hiperparatireoidismo secundário moderado a severo (PTH igual ou maior do que 600 pg/mL) mostrou um risco mais elevado de morte, de 17,5%, quando comparado à diálise inadequada (URR <65%) e anemia (hemoglobina <11 g/dL, que foram 5,1% e 11,3% respectivamente).

No presente estudo não se encontrou associação entre os níveis de cálcio, fósforo e PTH séricos com a presença e severidade do Casc. Apesar da média do cálcio sérico ter sido maior no grupo do Casc severo como demonstrado na análise univariada, essa interação não se confirmou na análise de regressão múltipla. Estes achados estão em concordância com outros estudos (2, 30, 33). Braun et al. (2), por exemplo, analisaram 49 pacientes renais crônicos e não observaram associação de CV com níveis de cálcio, fósforo ou PTH, o que também foi descrito Guerin et al. (30). Por outro lado, outros autores relataram uma correlação significativa entre a presença de CV e níveis elevados de cálcio, fósforo e do produto cálcio x fósforo (3, 38, 39). Nesse contexto, deve-se mencionar que a calcemia não reflete o balanço metabólico de cálcio, pois apenas 0,1% do cálcio corporal total encontram-se no espaço

extracelular. No entanto um balanço positivo de cálcio é comum nos pacientes em diálise decorrente da ingestão dietética de cálcio, do uso de quelantes de fosfato a base de cálcio e também do uso de dialisato com concentrações altas de cálcio (43).

A sobrecarga de cálcio, a qual pacientes em diálise estão submetidos, tem sido associada com CV (3, 30, 43). Goodmann et al. (3) e também Guerin et al. (30) observaram associação entre CV e quantidade ingerida de quelante de fósforo contendo cálcio. Chertow et al. (44) avaliaram a progressão de calcificação coronariana e de aorta em pacientes em hemodiálise randomizados para receber como quelante de fósforo contendo cálcio ou sevelamer, um quelante isento de cálcio. Pacientes que utilizaram sevelamer apresentaram menor progressão das calcificações vasculares. Em outro estudo, pacientes incidentes em hemodiálise randomizados para receber quelante de fósforo contendo cálcio apresentaram progressão mais rápida de calcificação coronariana comparado ao grupo que recebeu sevelamer (45). No presente estudo a associação entre tipo e dose de quelante de fósforo com grau de Casc não foi avaliada, mas no período em que esses dados foram coletados a maioria dos pacientes fazia uso de carbonato de cálcio (dados não mostrados).

É interessante ressaltar que pacientes com Casc severo apresentaram níveis mais baixos de PTH comparado aos outros grupos, mas essas diferenças não foram estatisticamente significativas. A doença óssea adinâmica, caracterizada por apresentar níveis mais baixos de PTH tem sido associada com maior grau de CV (46). É provável que níveis mais baixos de PTH na doença óssea adinâmica resultem na incapacidade do osso em tamponar o excesso de cálcio proveniente do uso de quelantes ou de dialisato com maior concentração de cálcio. Desta forma, o excesso de cálcio se depositaria em outros tecidos como no sistema vascular. Steven et al. (47) observaram que pacientes com níveis mais baixos de PTH e níveis mais elevados de cálcio e fósforo apresentaram maior mortalidade. É importante comentar que a ausência de associação entre PTH e escore de cálcio coronário em nosso estudo pode estar relacionada ao pequeno número de pacientes incluídos.

Em conclusão, esse estudo com pacientes renais crônicos em hemodiálise mostrou uma elevada prevalência de calcificação de artérias coronárias. O escore de cálcio de grau severo em quase dois terços dos pacientes avaliados foi associado com idade mais avançada, cardiopatia isquêmica e maior índice de massa corporal. A sobrevida desse subgrupo foi significativamente pior em dois anos de seguimento, sugerindo que a severidade do Casc pode resultar em maior morbimortalidade em urêmicos.

REFERÊNCIAS

1. Foley RN, Parfrey OS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S16-S23.
2. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam caomputed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;27:394-401.
3. Goodman WG, Goldin J, Kuison BD, Yoon C, Gales B, Sider B, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N England J Med* 2000; 342:1478-83.
4. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amim N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 695-701.
5. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintence hemodialysis. *Jama* 2002;287(12):1548-55.
6. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Landom AM. Arterial calcifications, Arterial Stiffness and cardiovascular risk in End Stage Renal Disease. *Hypertension* 2001; 38:938-42.
7. 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(6620):78-81.
8. Price PA, Thomas GR, Pardini AW, Figueira WF, Caputo JM, Williamson MK. Discovery of a hight molecular weight complex of calcium, phosphate, fetuin and matrix Gla proteina in the serum of etidronate-trated rats. *J Biol Chem* 2002;277:3926-34.
9. Schafer C, Heiss A, Schawars A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein alpha e heremans-schil glycoprotein/fetuin is a systemically acting inhibitor os ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003;112:357-66.
10. Ketteler M, Bongartz P, Weatenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Bohm R, et al. Associotion of low fetuin concentration in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross section study. *Lancet* 2003;361:827-33.
11. Steitz AS, Speer MY, Mckee MD, Liaw L, Almeida M, Yang H, et al. Osteopontina inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol* 2002;161:2035-46.
12. Jono S, Mckee MD, Murry CE, Shio A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphato regulation of vascular mooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000;87:10-7.
13. Shioi A, Nishizawa Y, Jono S, Koyama H, Hosoi M, Morii H. Beta-glycerophosphate accelerates calcification in cultured bovine vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1995;159:2003-9.

14. Becker CR, Kleffel T, Crispin A, Knez A, Young J, Schoepf UJ, et al. Coronary artery calcium measurement: agreement of multirow detector and electron beam CT. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(5):1295-8.
15. Hong C, Becker CR, Schoepf UJ, Ohnesorge B, Bruening R, Raiser M. Coronary artery calcium: absolute quantification in nonenhanced and contrast-enhanced multi-detector row CT studies. *Radiology* 2002; 223:474-80.
16. Wong ND, Hsu JC, Detrano RC, Diamond G, Eisenberg H, Gardin JM. Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events. *Am J Cardiol* 2000;86:495-8.
17. Raggi P, Cooil B, Callister TQ. Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events. *Am Heart J* 2001;141:375-82.
18. Detrano R, Hsiai T, Wang S, Puentes G, Fallavollita J, Shields P, et al. Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:285-90.
19. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron beam computed tomography. *Circulation* 2000;101(8):850-5
20. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda Hasan. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial transplant* 2003;18:1731-40.
21. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74(5):243-52.
22. Hujairi NM, Afzali B, Goldsmith DJ. Cardiac calcification in renal patients: What we do and don't know. *Am J Kidney Dis* 2004;43:234-43.
23. Oliver MF, Samuel E, Morley P, Young GB, Kapur PL. Detection of coronary artery calcifications during life. *Lancet* 1964;1:891-5.
24. Stompor T, Pasowicz M, Sulłowicz W, Dembinska-Kiec A, Janda K, Wojcik K, et al. No association between coronary calcification score, lipid profile and selected of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis *Am J Kidney Disease* 2003;203-11.
25. Stanford W, Thompson BH, Burns TL, Heery SD, Burr MC. coronary artery calcium quantification at multi-detector row helical CT versus electron-beam CT. *Radiology* 2004;230(2):397-402.
26. Kronenberg F, Mundle M, Langle M, Neyer U. Prevalence and progression of peripheral arterial calcifications in patients with ESRD *Am J kidney Disease* 2003;41:140-8.
27. Moe SM, O'Neill KD, Resterova M, Fineberg N, Persohn S, Meyer CA. Natural history of vascular calcification in dialysis and transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2387-93.

28. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002;106:100-5.
29. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1014-21.
30. Spiegel DM, Raggi P, Mehta R, Lindberg JS, Chonchol M, Ehrlich J, et al. Coronary and aortic calcifications in patients new to dialysis *Hemodialysis International* 2004;8:265-72.
31. Chen LC, Ding PY, Chen JW, Wu MH, Liu JC, Lan GY, et al. Coronary artery calcium determined by electron beam computed tomography for predicting angiographic coronary artery disease in moderate-to-high-risk Chinese patients. *Cardiology* 2001;95(4):183-9.
32. Tamashiro M, Iseki K, Sunagawa O, Inoue T, Higa S, Afuso H, Fukiyama K. Significant association between the progression of coronary artery calcification and dyslipidemia in Patients on Chronic Hemodialysis *Am J Kidney Dis* 2001;38(1):64-9.

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos de acordo com o CASC

Calcificação	Ausente (n=21)	Leve a moderada (n=21)	Severa (n=17)	P
Idade (anos)	42±15 ¹	46±14	61±10	<0,001 ²
Diabete	3 (18) ³	7 (41)	7 (41)	0,17
Tabagismo	0 (0)	8 (73)	3 (27)	0,005 ⁴
Tempo de HD (meses)	44±30	31±26	51±36	0,15
Cardiopatía isquêmica	1 (7)	4 (29)	9 (64)	0,0042
Óbito	4 (36)	0 (0)	7 (64)	0,0042

¹média ± DP; ²severa vs. aus, leve-mod; ³n (%); ⁴severa, leve-mod vs. aus

Tabela 2 - Dados bioquímicos de acordo com o CASC

Calcificação	Ausente (n=21)	Leve a moderada (n=21)	Severa (n=17)	P
Cálcio (mg/dl)	9,3±0,6 ¹	8,9±0,7	9,7±0,7	<0,001 ²
Fósforo (mg/dl)	6,4±1,6	6,6±1,8	6,9±1,8	0,74
Produto CaxP	59±16	58±22	67±17	0,35
PTHi (pg/ml)	384(187-783) ³	336(212-557)	226(124-770)	0,21
Coolest total (mg/dl)	182±48	166±48	172±38	0,52
LDL colest (mg/dl)	108±30	91±33	94±24	0,13

¹média ± DP; ²severa vs. leve-mod; ³mediana e IIQ

Tabela 3 - Dados do estado inflamatório e nutricional de acordo com o CASC

Calcificação	Ausente (n=21)	Leve a moderada (n=21)	Severa (n=17)	P
Proteína C reativa (mg/l)	4,0(3,2-12,3) ¹	4,6(3,2-10,0)	8,5(5,4-17,3)	0,06 ²
Fibrinogênio (mg/dl)	409±114 ³	432±81	449±89	0,44
Albumina (g/dl)	4,3±0,4	4,3±0,3	4,1±0,4	0,24
IMC (kg/m ²)	24,2±4,8	24,6±4,8	27,0±3,7	0,16

¹mediana e IIQ; ² severa vs. ausente, leve-mod; ³média ± DP

Tabela 4 - Análise de regressão linear múltipla tendo como variável dependente logaritmo do escore de calcificação

Variável	Coefficiente Beta	P
Idade (anos)	0,51	0,001
Tempo em HD (meses)	- 0,09	0,54
IMC (kg/m ²)	0,07	0,68
Cálcio (mg/dL)	- 0,23	0,34
Fósforo (mg/dL)	- 0,65	0,35
Produto Ca x Fósforo (mg/dL ² /mg/dL ²)	0,90	0,24
PTH	- 0,20	0,20
Colesterol total (mg/dL)	0,29	0,35
LDL colesterol (mg/dL)	- 0,46	0,11
PcR (mg/L)	- 0,04	0,82
Fibrinogênio (mg/dL)	- 0,04	0,82

HD: hemodiálise; IMC: índice de massa corporal; PTH: paratormônio; PcR: proteína C reativa

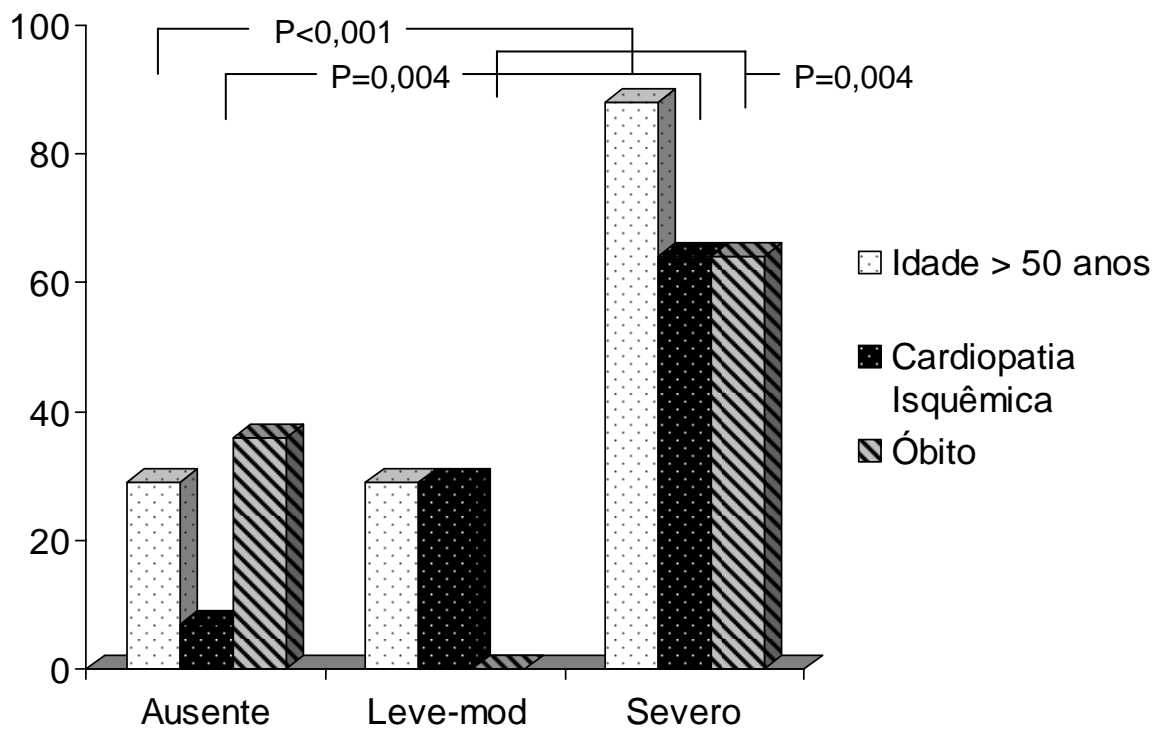


Figura 1 - Idade > 50 anos, cardiopatia isquêmica e óbito conforme o escore de calcificação

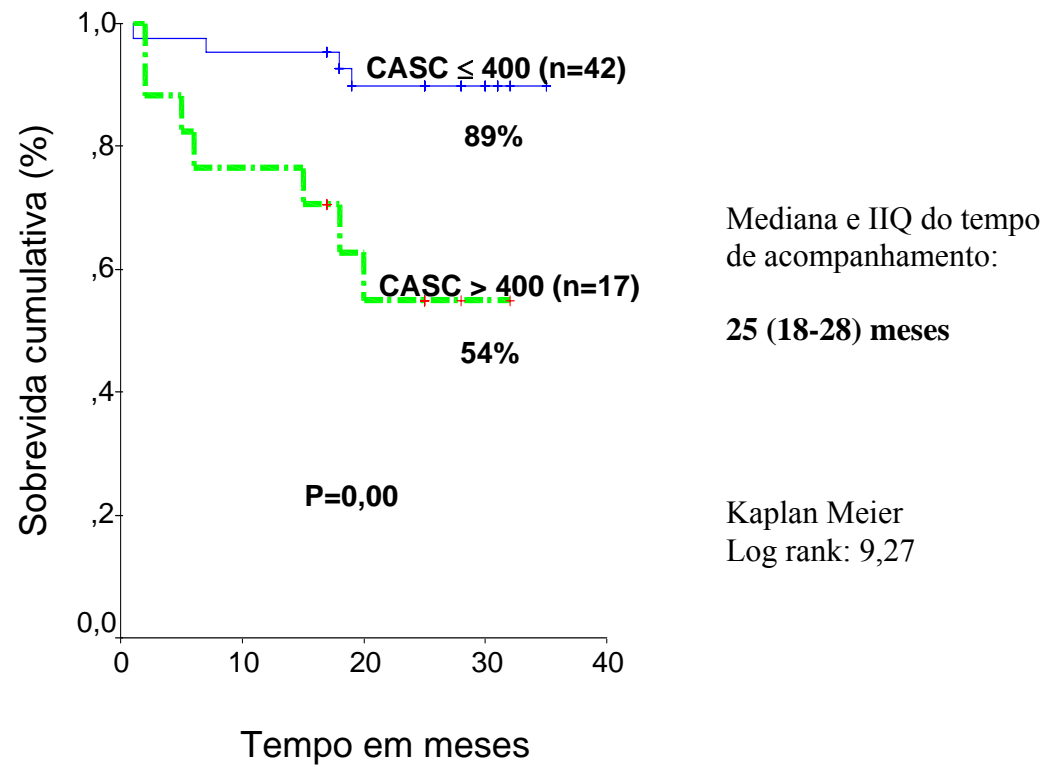


Figura 2 - Sobrevida do paciente de acordo com o escore de calcificação

CONCLUSÕES

Este estudo transversal em pacientes renais crônicos em hemodiálise mostrou que a calcificação de artérias coronárias, medida pelo escore de cálcio (Cac), através de tomografia computadorizada de múltiplos detectores, esteve presente em 65% dos pacientes.

O escore de cálcio de grau severo, presente em quase um terço dos pacientes avaliados, foi associado com idade mais avançada, história de cardiopatia isquêmica e maior índice de massa corporal. Esse subgrupo de pacientes também apresentou uma tendência de maior nível de inflamação, medida pela proteína C reativa, quando comparado aos pacientes sem calcificação ou com Cac leve a moderado.

Idade mais avançada foi a única variável independentemente associada ao escore de calcificação. A cada ano a mais de idade o logaritmo do Cac aumenta em 0,51 unidades.

A sobrevida dos pacientes com Cac severo foi significativamente menor em dois anos de seguimento, sugerindo que o grau de severidade do Cac pode resultar em maior morbimortalidade em urêmicos em tratamento dialítico.

ANEXOS

ANEXO 1: ENTREVISTA E REVISÃO DE PRONTUÁRIO MÉDICO DOS PACIENTES EM HEMODIÁLISE PARTICIPANTES DO ESTUDO.

Dados demográficos:

1. Nome:
2. Sexo:
3. Data de nascimento:
4. Raça:
5. Etiologia da DRC:
6. Tempo em tratamento dialítico (em meses):
7. Fatores de risco associados:
 - a) Hipertensão Arterial Sistêmica: Sim Não
 - b) Diabete Melito: Sim Não
 - c) Tabagismo atual ou passado Sim Não
 - d) Diagnóstico Clínico de Cardiopatia Isquêmica Sim Não
8. Cálculo do IMC: Peso seco: Altura:

ANEXO 2: TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Um grupo de pesquisadores do Hospital de Clínicas de Porto Alegre tem como objetivo avaliar a presença de possíveis calcificações dos vasos do coração, uma complicação que pode acometer pessoas que tem insuficiência renal crônica estão em tratamento de hemodiálise. É muito importante a verificação de calcificações nos vasos sanguíneos do coração através de tomografia, pois estas alterações podem ser uma das causas da doença do coração e dos vasos sanguíneos do organismo que levam a infarto, derrame do cérebro e trombose das pernas e dos pés. Com o entendimento das causas que levam a essas doenças e complicações, torna-se mais fácil a prevenção das doenças do coração nas pessoas que fazem hemodiálise e que tem uma chance maior de ter esses problemas.

Com esta finalidade estamos solicitando a sua participação na pesquisa: Prevalência de Calcificação de Coronárias e sua Associação com Marcadores Bioquímicos e Inflamatórios em Pacientes em Hemodiálise. Se você decidir participar, você será solicitado a responder um questionário sobre os seus problemas de saúde (doenças que já tenha há mais tempo e as recentes, causa da sua DRC, tempo em tratamento, entre outras) e também sobre seus hábitos (fumo, atividade física). Será coletada uma única amostra de sangue para a realização de exames laboratoriais, utilizando a própria punção da fístula para a coleta de sangue. Será realizado um único exame de tomografia computadorizada múltiplos detectores, sem uso de contraste. O exame de tomografia leva entre 5 a 10 minutos para ser realizado. Você vai ser solicitado a retirar objetos de metal que possam prejudicar o exame, como colares e sutiã, e colocar um avental no lugar da camisa ou blusa durante o exame. Não será feita nenhuma injeção e nem será dado nenhum remédio para tomar. A dose de radiação da tomografia é menor que dois rads. A dose de radiação que você recebe de fontes naturais por ano é de 100 a 200 mrad. Portanto os riscos relacionados pela tomografia são mínimos.

Caso você tenha alguma dúvida sobre seus direitos como participante deste projeto de pesquisa ou quanto a possíveis danos causados pela tomografia, você poderá ligar para o Grupo de Pesquisa e Pós Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo telefone: (51) 33168304 ou se você tiver qualquer outra dúvida relacionada à pesquisa poderá ter acesso ao grupo de pesquisadores (listado abaixo) no setor de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelos telefones: (51) 33168295, (51)33168121 ou (51) 99991503.

É importante que o Sr. (a) esteja ciente que é convidado a participar do estudo, não sendo obrigado a fazê-lo. Todos os resultados deste estudo estarão a sua disposição, assim

como qualquer outra informação adicional. Também é importante ressaltar que o Sr. (a) não terá nenhum benefício direto ou auxílio financeiro pela participação no estudo.

Eu....., declaro que fui informado da finalidade do estudo, assim como dos procedimentos propostos e concordo em participar do mesmo. Estou ciente que a qualquer momento posso mudar de opinião e abandonar esta pesquisa sem prejuízo algum para o meu tratamento

Porto Alegre, de de

.....
Assinatura do paciente

.....
Assinatura o médico responsável pela pesquisa

.....
Assinatura de testemunha