



**CURSO DE MEDICINA**

**HAYALA MACHADO CAVALCANTE CONCEIÇÃO**

**PREDITORES CLÍNICOS E LABORATORIAIS DO DESENVOLVIMENTO DE  
VALVOPATIAS NA DOENÇA RENAL CRÔNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Salvador**

**2022**

HAYALA MACHADO CAVALCANTE CONCEIÇÃO

**PREDITORES CLÍNICOS E LABORATORIAIS DO DESENVOLVIMENTO DE  
VALVOPATIAS NA DOENÇA RENAL CRÔNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientador: Ana Marice Teixeira Ladeia.

Salvador

2022

## **AGRADECIMENTOS**

Sou grata a meus pais e à minha família por sempre confiarem em meu potencial e por fazerem de tudo pela minha felicidade e meu sucesso, e por toda a compreensão quando esta trajetória me tornou ausente. Ao meu namorado e às minhas amigas pelo suporte e compreensão durante o desenvolvimento deste trabalho. Minha gratidão a minha orientadora pelo acompanhamento direcionador e tranquilo e por me ter concedido a honra de ser sua orientanda, e à professora Constança Cruz pelo auxílio e por tantas contribuições que fizeram toda a diferença no andamento desta pesquisa.

## LISTA DE ABREVIATURAS

|                |   |
|----------------|---|
| <b>AngioTC</b> | Angiotomografia computadorizada                 |
| <b>APO-E</b>   | Apolipoproteína E                               |
| <b>CA</b>      | Circunferência abdominal                        |
| <b>Ca</b>      | Cálcio  |
| <b>CAA</b>     | Calcificação do anel aórtico                    |
| <b>CAM</b>     | Calcificação do anel mitral                     |
| <b>CAPD</b>    | Diálise peritoneal ambulatorial contínua        |
| <b>CaxP</b>    | Complexo cálcio-fósforo                         |
| <b>CVC</b>     | Calcificação de válvula cardíaca                |
| <b>CVA</b>     | Calcificação de válvula aórtica                 |
| <b>CVM</b>     | Calcificação de válvula mitral                  |
| <b>DM</b>      | Diabetes mellitus                               |
| <b>DMO-DRC</b> | Distúrbio mineral ósseo na doença renal crônica |
| <b>DP</b>      | Diálise peritoneal                              |
| <b>DPA</b>     | Diálise peritoneal automatizada                 |
| <b>DRC</b>     | Doença renal crônica                            |
| <b>EA</b>      | Estenose aórtica                                |
| <b>EAPL</b>    | Estenose aórtica de progressão lenta            |
| <b>EAPR</b>    | Estenose aórtica de progressão rápida           |
| <b>ECO-2D</b>  | Ecocardiograma bidimensional                    |
| <b>EVA</b>     | Esclerose do anel aórtico                       |
| <b>FA</b>      | Fosfatase alcalina                              |
| <b>FGF-23</b>  | Fator de crescimento fibroblástico 23           |
| <b>GCCS</b>    | Sistema global de pontuação de cálcio cardíaco  |
| <b>GPP</b>     | Gradiente de pico de pressão                    |
| <b>GRP</b>     | Proteína Gla-Rich                               |
| <b>HAS</b>     | Hipertensão arterial sistêmica                  |
| <b>Hb</b>      | Hemoglobina                                     |
| <b>HbA1c</b>   | Hemoglobina glicada                             |
| <b>HD</b>      | Hemodiálise                                     |
| <b>HDL</b>     | High density lipoprotein                        |

|                                |                               |
|--------------------------------|-------------------------------|
| <b>IMC</b>                     | Índice de massa corpórea      |
| <b>ITB</b>                     | Índice tornozelo-braquial     |
| <b>LDL</b>                     | Low density lipoprotein       |
| <b>MET</b>                     | Metabolic equivalente of task |
| <b>Mg</b>                      | Magnésio                      |
| <b>OR</b>                      | Odds ratio                    |
| <b>ORa</b>                     | Odds ratio ajustado           |
| <b>P</b>                       | Fósforo                       |
| <b>PAS</b>                     | Pressão arterial sistólica    |
| <b>PCR</b>                     | Proteína C Reativa            |
| <b>PP</b>                      | Pressão de pulso              |
| <b>PTH</b>                     | Paratormônio                  |
| <b>TC</b>                      | Tomografia computadorizada    |
| <b>TFG</b>                     | Taxa de filtração glomerular  |
| <b>TG</b>                      | Triglicerídeos                |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | Fator de necrose tumoral alfa |
| <b>T-PATF</b>                  | Tecido adiposo periaórtico    |
| <b>TRS</b>                     | Terapia renal substitutiva    |

## RESUMO

**Introdução:** A doença renal crônica está associada a uma maior prevalência de valvopatias e a maior mortalidade por causas cardiovasculares. Contudo, os aspectos que constituem fator de risco à calcificação valvar nestes pacientes não estão bem definidos pela literatura atual. **Objetivo:** Determinar fatores de risco e outros aspectos que exerçam influência sobre a gênese da calcificação de valvas cardíacas em pacientes com doença renal crônica. **Métodos:** Esta revisão sistemática incluiu estudos observacionais que avaliam a associação entre aspectos clínicos e laboratoriais e a calcificação valvar em pacientes com doença renal crônica, sob diálise ou não. As pesquisas foram obtidas em bases de dados eletrônicas (MEDLINE; SCIELO; CENTRAL; EMBASE; LILACS/BVS) e selecionadas por dois autores de forma cega; um terceiro atuou nas discrepâncias. Coleta e síntese dos dados foi realizada pela autora principal. A avaliação da qualidade metodológica e risco de viés teve como base o The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). **Resultados:** Encontrados 783 estudos, dos quais 20 foram incluídos segundo os critérios estabelecidos. Os aspectos mais apontados como significantes à gênese da calcificação valvar foram idade superior a 55 anos, estágios avançados da doença, terapia renal substitutiva sendo realizada há mais de 20 meses, hipoalbuminemia, PCR, citocinas IL-6, TNF-  $\alpha$  e outros agentes inflamatórios e os produtos envolvidos no metabolismo do hiperparatireoidismo secundário, como paratormônio, hiperfosfatemia, hipercalcemia, CaxP, FGF-23 e cofator Klotho. Apenas as valvas mitral e aórtica foram estudadas. Não houve diferença significativa entre hemodiálise e diálise peritoneal. **Conclusão:** alterações metabólicas, idade e diálise na doença renal crônica tornam estes pacientes mais susceptíveis à calcificação valvar, e o acompanhamento de tais parâmetros propicia maior efetividade na prevenção e tratamento. Contudo, devido à grande heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, estes resultados devem ser interpretados cuidadosamente.

**Palavras-chave:** Doença Renal Crônica, Calcificação Valvar, Valvopatias

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic kidney disease is associated with a higher prevalence of valvular heart disease and higher mortality from cardiovascular causes. However, the aspects that constitute a risk factor for valve calcification in these patients are not well defined in the current literature. **Objective:** To determine risk factors and other aspects that influence the genesis of heart valve calcification in patients with chronic kidney disease. **Methods:** This systematic review included observational studies that evaluated the association between clinical and laboratory aspects and valvular calcification in patients with chronic kidney disease, on dialysis or not. The articles were obtained from electronic databases (MEDLINE; SCIELO; CENTRAL; EMBASE; LILACS/BVS) and selected by two authors blindly; a third acted on the discrepancies. The principal author performed data collection and synthesis. The assessment of methodological quality and risk of bias was based on The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). **Results:** 783 studies were found, of which 20 were included according to the established criteria. The aspects most pointed out as significant to the genesis of valve calcification were age over 55 years, advanced stages of the disease, renal replacement therapy performed for more than 20 months, hypoalbuminemia, CRP, IL-6 cytokines, TNF- $\alpha$  and other inflammatory agents, and the products involved in the metabolism of secondary hyperparathyroidism, such as parathyroid hormone, hyperphosphatemia, hypercalcemia, CaxP, FGF-23, and Klotho cofactor. Only the mitral and aortic valves were studied. There was no significant difference between hemodialysis and peritoneal dialysis. **Conclusion:** metabolic changes, age, and dialysis in chronic kidney disease make these patients more susceptible to valve calcification, and monitoring such parameters provides greater effectiveness in prevention and treatment. However, due to the great methodological heterogeneity of the included studies, these results must be interpreted carefully.

**Keywords:** Chronic Kidney Disease, Valvular Calcification, Valvular Disease

## SUMÁRIO

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO</b> .....  | <b>9</b>  |
| <b>2</b> | <b>OBJETIVOS</b> .....   | <b>11</b> |
| <b>3</b> | <b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....   | <b>12</b> |
|          | 3.1 Doença Renal Crônica e risco cardiovascular .....                      | 12        |
|          | 3.2 Alterações metabólicas no contexto da DRC.....                         | 13        |
|          | 3.3 Calcificação valvar e valvopatias na DRC .....                         | 14        |
|          | 3.4 Preditores clínicos e laboratoriais à calcificação valvar na DRC ..... | 15        |
| <b>4</b> | <b>MÉTODOS</b> .....   | <b>16</b> |
|          | 4.1 Perfil epidemiológico e amostra.....                                   | 16        |
|          | 4.2 Delineamento da pesquisa .....   | 16        |
|          | 4.3 Estratégias de busca (Instrumentos de coleta de dados) .....           | 16        |
|          | 4.4 Critérios de elegibilidade.....  | 18        |
|          | 4.5 Identificação e seleção dos artigos.....                               | 18        |
|          | 4.6 Extração e síntese dos dados.....                                      | 19        |
|          | 4.7 Análise de qualidade.....  | 19        |
|          | 4.8 Considerações éticas.....  | 19        |
| <b>5</b> | <b>RESULTADOS</b> .....  | <b>20</b> |
|          | 5.1 Seleção dos estudos .....  | 20        |
|          | 5.2 Características dos estudos incluídos .....                            | 20        |
|          | 5.3 Síntese dos resultados .....   | 23        |
| <b>6</b> | <b>DISCUSSÃO</b> .....   | <b>32</b> |
| <b>7</b> | <b>LIMITAÇÕES</b> .....  | <b>36</b> |
| <b>8</b> | <b>CONCLUSÃO</b> .....   | <b>37</b> |
| <b>9</b> | <b>REFERÊNCIAS</b> .....   | <b>38</b> |



## 1 INTRODUÇÃO

A prevalência de valvopatias é significativamente maior nos pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) em comparação à população geral<sup>1</sup>. Causas cardiovasculares correspondem a mais de 50% dos óbitos em pacientes com falência renal<sup>2,3</sup> e, dentre elas, as anormalidades valvulares e perivalvulares são conhecidas como alguns dos principais marcadores de morbidade e mortalidade<sup>3</sup>.

A calcificação de células intersticiais corresponde ao primeiro estágio identificável do desenvolvimento de valvopatias secundárias à DRC<sup>1</sup> e manifesta-se, primordialmente, nas valvas aórtica e mitral<sup>3</sup>, com destaque para os pacientes que necessitam de hemodiálise ou diálise peritoneal<sup>4</sup>. A falência renal implica a alteração da filtragem de diversos elementos séricos, bem como reflete-se no funcionamento alterado do paratormônio<sup>5</sup>, de modo que indivíduos com DRC ainda tendem a apresentar alterações importantes no metabolismo cálcio-fosfato<sup>5,6</sup>.

Acerca das alterações fisiológicas que decorrem da DRC, é sabido que esses pacientes tendem a desenvolver um quadro de acidose metabólica decorrente de menor produção do bicarbonato de sódio e de maior retenção de íons de hidrogênio. As estruturas ósseas desempenham então um papel de sistema-tampão aos ácidos com a liberação de íons de cálcio e fosfato; além disso, a própria perda de néfrons funcionais prejudica a excreção renal desses compostos que, acumulados, formam complexos cálcio-fosfato. A redução do cálcio ionizado circulante e a hiperfosfatemia, então, aumentam a liberação e produção do paratormônio (PTH), culminando no característico hiperparatireoidismo secundário. Concomitantemente, a hiperfosfatemia diminui a produção de 1,25-di-hidroxicolecalciferol (calcitriol), reduzindo a absorção intestinal destes íons<sup>5,7</sup>.

Tais modificações e tentativas de adaptação coadjuvam um cenário fisiológico transmutado que aparenta ser favorável ao desenvolvimento de valvopatias. No entanto, mesmo na ausência de disfunção valvar, a identificação ecocardiográfica de processos calcíficos já está associada a desfechos cardiovasculares adversos<sup>8</sup> nestes indivíduos.

Considera-se então que a patogênese desta condição possa estar relacionada, principalmente, a processos inflamatórios (tanto sistêmicos quanto locais)<sup>9</sup>, à ação

modificada do hormônio paratireoideiano que tende a predispor a um hipertireoidismo secundário<sup>5,7,9</sup>, a desordens no metabolismo cálcio-fósforo<sup>6,7</sup>, entre outros potenciais contribuidores<sup>1</sup>. Idade e índices antropométricos a exemplo do Índice de Massa Corpórea<sup>7</sup>, além do tipo (hemodiálise ou diálise peritoneal) e duração da diálise também aparentaram estarem relacionadas ao aumento da prevalência de valvopatias em alguns estudos<sup>9-11</sup>. Ademais, o papel dos níveis séricos de outros componentes como o colesterol<sup>9,12</sup>, a albumina<sup>9,12</sup> e a volemia<sup>12</sup> também são estudados por diversos pesquisadores. Entretanto, os aspectos que, de fato, favorecem a calcificação e a patogênese das valvopatias não estão bem definidos, de modo que os fatores de risco, a contribuição de cada elemento e as respectivas frequências associadas ao desenvolvimento da calcificação valvar, nos indivíduos renais crônicos, ainda não estão estabelecidos<sup>1</sup>.

O propósito da revisão sistemática é identificar marcadores preditores à calcificação valvar em pacientes com DRC, em diálise ou não; bem como sua associação às valvopatias.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Determinar a influência da Doença Renal Crônica sobre a gênese da calcificação de valvas cardíacas.

### **2.2 Objetivo(s) específico(s)**

Identificar possíveis preditores clínicos e laboratoriais que constituam fatores de risco para a calcificação valvar em indivíduos com Doença Renal Crônica que estejam, ou não, sob a realização de hemodiálise ou diálise peritoneal.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Doença Renal Crônica e risco cardiovascular

Segundo o *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), a Doença Renal Crônica é definida como a presença de anormalidades na estrutura ou função renais que persistem por um período superior a 3 meses, manifestando-se com implicações ao estado de saúde geral e com marcadores de dano renal, incluindo albuminúria  $\geq 30$  mg/24 horas, anormalidades no sedimento urinário ou alterações anatômicas detectadas por meio de exame de imagem, dentre outros fatores<sup>13</sup>. Trata-se de uma enfermidade cuja prevalência estimada é de difícil aferição<sup>14</sup>, mas uma revisão sistemática calculou índices entre 3 e 6 milhões de adultos, no Brasil. Já no que diz respeito ao acesso ao tratamento, aproximadamente 100 mil pacientes realizam algum tipo de diálise<sup>15</sup>.

Dentre diversas recomendações, a diretriz da KDIGO destaca a necessidade de todos os indivíduos com diagnóstico de DRC serem considerados como detentores de um maior risco cardiovascular<sup>13</sup>, mesmo antes de atingirem estágios avançados, como observado em outras publicações<sup>116</sup>. Considera-se que estes pacientes passam a assumir uma classificação como fator de risco moderado, mesmo naqueles com baixo risco cardiovascular geral<sup>17</sup>, uma vez que há aumento de eventos cardiovasculares e o risco aumenta exponencialmente com o decréscimo da função renal<sup>1,12,18</sup>. Isso se dá uma vez que observa-se maior ocorrência de eventos cardiovasculares, hospitalização e óbito nestes pacientes<sup>16</sup>. É importante atentar, ainda, ao fato da redução da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) ter sido associada independentemente a um aumento no risco de tais eventos adversos, tendo como base o valor de corte TFG  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup><sup>16</sup>.

Os primeiros estudos que almejaram investigar a presença de alterações cardíacas em portadores de DRC datam de 1947<sup>19</sup>, no qual buscava-se avaliar, pioneiramente, a influência da intoxicação urêmica na gênese de alterações eletrocardiográficas em uma época em que a diálise clínica não era realizada de modo corriqueiro. Atualmente, a literatura aponta para a contribuição de diversas outras alterações metabólicas para alterações cardiovasculares, como proteinúria, aumento do volume circulante, desbalanço de eletrólitos, anemia e elevação de fatores

trombogênicos, dentre outros; há publicações que apresentam, ainda, uma relação direta entre o sexo masculino e níveis significativos de proteinúria<sup>20</sup>. Porém, estima-se que muitos fatores de risco cardiovascular tradicionais (a exemplo da idade avançada, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo e sedentarismo) também desempenham grande influência no próprio processo de falência renal<sup>1,17</sup>; sendo assim, o tratamento de eventos cardiovasculares neste grupo de pacientes necessita abarcar o manejo de tais fatores de risco desde os estágios iniciais no curso da doença.

### **3.2 Alterações metabólicas no contexto da DRC**

O Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica (DMO-DRC) é uma condição frequente no grupo de pacientes que possuem tal enfermidade, e caracteriza-se por alterações nos níveis séricos de vitamina D, cálcio, fósforo e paratormônio<sup>21,22</sup>, sendo este uma das principais condições relacionadas à etiologia de doenças cardiovasculares<sup>23</sup>. As desordens que aparentam maior associação com a progressão da calcificação valvar são a hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperparatireoidismo secundário e a deficiência de vitamina D<sup>7,21,23</sup>.

Com o decréscimo da Taxa de Filtração Glomerular, ocorre uma produção compensatória de fatores de crescimento de fibroblastos que acabam afetando transportadores de fosfato dependentes de sódio (Npt2a e Npt2c) nos rins, aumentando a excreção renal de fósforo. As glândulas paratireoides, então, respondem com o aumento dos níveis de paratormônio na corrente sanguínea a fim de estimular osteoclastos e a transformação da vitamina D em seu metabólito ativo<sup>22</sup>, o que acaba prejudicando ainda mais o funcionamento dos transportadores supracitados<sup>21</sup>. Entretanto, com a progressão da queda da TFG, há falha na compensação, de modo que as desordens supracitadas se instalam nestes pacientes<sup>7,21</sup>. A liberação de cálcio e fósforo das estruturas ósseas, secundária ao acúmulo de toxinas urêmicas que ativa a osteoclastogênese, é outro fator agravante<sup>21</sup>.

### 3.3 Calcificação valvar e valvopatias na DRC

O aumento do risco cardiovascular na DRC parece intimamente associado a calcificações ectópicas que se dão majoritariamente nas artérias coronárias e em válvulas cardíacas, sendo este processo um preditor de mau prognóstico nos pacientes com DRC, considerando sua associação com doenças isquêmicas e cardiomiopatias<sup>23</sup>. As valvopatias que aparentam serem mais associadas incluem a calcificação aórtica e mitral.

A calcificação valvar, na DRC, parece ocorrer de modo similar ao que já é estabelecido em relação processo que ocorre nos vasos sanguíneos: alterações no fluxo sanguíneo (turbulento com a sobrecarga de volume que pode ser secundária à DRC, principalmente naqueles sob diálise) exercem estresse sobre a parede endotelial próxima às válvulas<sup>22</sup>. Com o acúmulo de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) no endotélio, inicia-se um processo de disfunção inflamatória e infiltrativa<sup>22,23</sup> como mecanismos de proteção, mas que, quando em excesso, associam-se a fibrose das estruturas valvares. A disfunção endotelial, o estresse oxidativo e o depósito de LDL, bem como a uremia sistêmica (com o acúmulo de toxinas a exemplo do sulfato de indoxil) e a hiperfosfatemia, induzem a liberação de citocinas pró-inflamatórias (a exemplo do fator de necrose tumoral, ou TNF- $\alpha$ ). Estas aparentam exercer bastante influência sobre a calcificação valvar quando instala-se um estado de microinflamação crônica, levando a apoptose de células endoteliais. Adicionalmente, níveis séricos elevados de cálcio e fosfato ainda estimulam a microcalcificação a partir de sua influência na liberação de microvesículas de macrófagos<sup>22</sup>. Todo este cenário progride para a formação de uma placa, com posterior depósito de complexos cálcio-fosfato<sup>23</sup>. É importante ressaltar a coexistência da DRC com outras enfermidades cardiovasculares, a exemplo da hipertensão e da doença arterial coronariana, ambas conhecidamente alusivas a lesões endoteliais e calcificação<sup>22,24</sup>.

Diante desse contexto, a avaliação do risco e da probabilidade de desenvolvimento de um processo calcífico em válvulas cardíacas é de grande importância, haja vista corresponderem a fatores predisponentes a alterações na morfologia e função cardíacas, que podem repercutir negativamente no prognóstico dos pacientes portadores de DRC.

### 3.4 Preditores clínicos e laboratoriais à calcificação valvar na DRC

As evidências existentes acerca do processo de calcificação valvar serão motivo de busca do atual trabalho, investigando se repercussões sistêmicas decorrentes da Doença Renal Crônica permitem prever ou não as chances de o paciente vir a desenvolver uma valvopatia. Os aspectos analisados incluem:

(i). Níveis séricos do componente Fósforo (P) bem como o produto Cálcio x Fósforo (CaxP): possivelmente os pacientes sob estudo apresentem redução do cálcio ionizado circulante e a hiperfosfatemia<sup>5,7</sup>, componentes estes que parecem exercer influência independente no processo de calcificação valvar;

(ii). Dosagem de PTH e calcitriol, relativos ao hiperparatireoidismo secundário à DRC e às desordens minerais ósseas<sup>5,7,21</sup>;

(iii). Albumina e creatinina séricas: também há evidências de que possam estar independentemente associadas ao processo de calcificação valvar<sup>25</sup>;

(iv). *Clearance* renal e TFG, além da realização de hemodiálise ou diálise peritoneal: avaliação da função renal, bem como estratificação quanto à gravidade; a necessidade de realização de algum tipo de diálise também aparente possuir relação direta com a calcificação valvar<sup>9,10,26,27</sup>;

(v). Marcadores de inflamação sistêmica: também aparentam exercer influência, a exemplo da proteína C-reativa<sup>9,27,28</sup>.

As evidências desse impacto serão motivo de busca do atual trabalho que entende as diversas alterações clínicas e laboratoriais decorrentes da DRC como fator de exposição - conhecimento este que pode ter como desfecho mudanças no pensamento clínico, em condutas e comportamento relacionados à prática médica no que diz respeito ao manejo de cada um destes indivíduos.

## 4 MÉTODOS

**P:** Pacientes com Doença Renal Crônica.

**E:** Elementos clínicos e laboratoriais passíveis de constituírem fatores de risco ao desfecho.

**C:** Não se aplica.

**O:** Desenvolvimento de calcificação valvar e valvopatias.

**S:** Revisão Sistemática.

### 4.1 Perfil epidemiológico e amostra

Busca-se avaliar indivíduos com Doença Renal Crônica, estando ou não sob a realização de hemodiálise ou diálise peritoneal. A amostra estudada corresponde àquela incluída nos artigos selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos.

### 4.2 Delineamento da pesquisa

O presente estudo corresponde a uma Revisão Sistemática, de cunho descritivo e analítico, com base em uma metodologia sistematizada e construída a partir de artigos selecionados de acordo com critérios específicos.

### 4.3 Estratégias de busca (Instrumentos de coleta de dados)

A estratégia de busca foi desenvolvida com base no DeCS (*Descritores em Ciências da Saúde*) e em MeSH Terms (*Medical Subject Readings*), segundo o método PECOS.

A coleta sistemática de artigos foi realizada nas plataformas MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*), LILACS (*Literatura LatinoAmericana e do*



*Caribe em Ciências da Saúde*), SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*), Biblioteca Cochrane (CENTRAL) e EMBASE.

| <b>Dicionário de descritores em saúde</b>      | <b>Base de dados</b>             | <b>Estratégia de busca</b>   |
|--|----------------------------------|--|
| <i>Medical Subject Headings (MeSH)</i>         | MEDLINE; SCIELO; CENTRAL; EMBASE | ((((((End-Stage Kidney Disease) OR (Chronic Kidney Failure) OR (End-Stage Renal Disease) OR (Chronic Renal Failure) OR (End-Stage Renal Failure)))))) OR (Dialysis AND ((Risk Factor) OR (Risk Factors)) AND ((Heart Valve Disease) OR (Valvulopathy)) AND (Calcification) |
| <i>Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)</i> | LILACS/BVS                       | (Insuficiência Renal Crônica) OR (Doença Renal Crônica) AND (Valvulopatia) OR (Valvopatia)   |

A plataforma EMBASE não foi citada no registro de protocolo devido a problemas de acesso que impossibilitariam seu uso. Entretanto, resolvido tal empecilho, a autora optou por adicioná-la a fim de abarcar da forma mais ampla a literatura atual.

Adicionalmente, a fim de garantir que a maior parte da literatura existente sobre a temática seja acessada, as listas de referências de artigos considerados relevantes foram verificadas, minimizando a probabilidade de trabalhos interessantes não serem incluídos.

#### 4.4 Critérios de elegibilidade

Estudos originais publicados em qualquer ano e escritos em Português, Inglês e Espanhol foram considerados elegíveis. Os estudos selecionados também deveriam preencher os seguintes critérios:

- i. Envolver pacientes com doença renal crônica, sob diálise ou não, de qualquer idade;
- ii. Avaliar a associação entre aspectos clínicos e laboratoriais e a calcificação valvar, nestes pacientes;
- iii. Metodologia transversal, coorte ou caso-controle.

Foram excluídos estudos com dados incompletos ou que não abarcassem todos os critérios supracitados.

#### 4.5 Identificação e seleção dos artigos

A triagem dos artigos foi feita a partir da metodologia de busca supracitada, executando-se as seguintes etapas:

- i. Remoção de duplicatas;
- ii. Análise de títulos e resumos;
- iii. Exclusão de artigos que não preencham todos os critérios de elegibilidade supracitados;
- iv. Análise dos textos completos dos trabalhos restantes.

Dois revisores realizaram a seleção de artigos no programa *Rayyan QCRI*, e um terceiro atuou nos casos em que houve discordância, fornecendo juízo imparcial. O *Teste de Concordância Kappa (K)* avaliou a concordância dos revisores. Ao fim do processo, todas as etapas de seleção foram sumarizadas em fluxograma abreviativo, segundo modelo do *PRISMA Flow Chart*, versão 2021.

#### **4.6 Extração e síntese dos dados**

Organização e leitura dos artigos selecionados a partir da triagem foram realizadas pela autora principal, utilizando o gestor de referências *Mendeley Desktop*.

A coleta de dados foi realizada pela autora principal em um formulário eletrônico de confecção própria, tendo como base o *Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prognostic Factor Studies (CHARMS-PF Checklist)*. Informações adicionais necessárias, caso ausentes nas publicações, bem como incongruências, foram sanadas a partir de contato com os autores dos artigos. Por fim, os dados foram sintetizados na ferramenta *Microsoft Excel*.

#### **4.7 Análise de qualidade**

Para a avaliação da qualidade metodológica e do risco de vieses dos artigos incluídos, foi utilizada a ferramenta *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)*. Um revisor foi responsável pelo processo de aplicação do check-list. Houve uma alteração no protocolo referente a qual ferramenta seria utilizada (*Quality In Prognosis Studies – QUIPS*), devido à consideração da autora de que a que havia sido anteriormente citada seria inadequada aos propósitos da revisão.

#### **4.8 Considerações éticas**

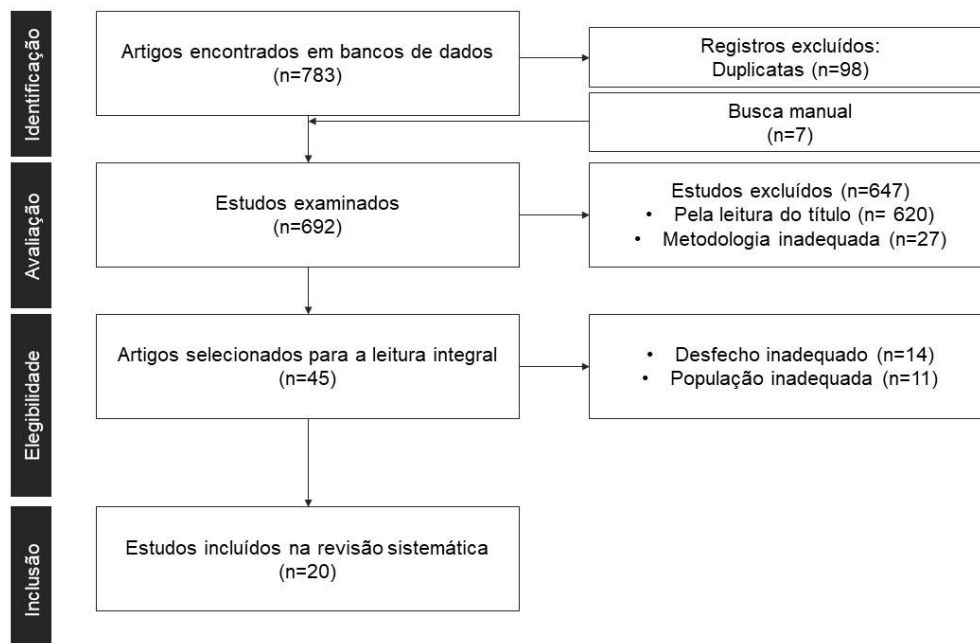
A fim de garantir a transparência e integridade, a revisão sistemática foi conduzida de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* para protocolos (PRISMA-P), além de recomendações do *Cochrane Handbook For Systematic Reviews*, e foi submetido ao registro na base de dados *Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)* sob registro de número CRD42021291576.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Seleção dos estudos

Foram encontrados 783 artigos nos bancos de dados supracitados, além de 7 por meio da busca manual e das listas de referências, somando 790 artigos pré-selecionados. Após remoção de duplicatas, 692 artigos foram avaliados pelos critérios de elegibilidade a partir da leitura inicial dos títulos e resumos e 647 foram excluídos pela leitura do título e 27, pela configuração em metodologias inadequadas. Em relação à concordância entre os examinadores, o valor de Kappa foi acima de 0,758. Seguiu-se a leitura integral, na qual 14 artigos foram excluídos na avaliação de viés por não alcançarem a pontuação mínima pré-determinada de 70% do STROBE Checklist adequado para a metodologia de cada publicação; 9 artigos foram excluídos por possuírem desfecho inadequado aos critérios de seleção; e 2 artigos foram excluídos devido a população inadequada. Por fim, 20 artigos foram selecionados (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma dos estudos avaliados nesta revisão.



### 5.2 Características dos estudos incluídos

A maioria dos estudos (13) possui metodologia em desenho transversal, sendo os demais correspondentes a coortes (6) e caso-controle (1).

Os 20 estudos incluídos englobam um total de 13.314 pacientes e foram conduzidos em 10 países.

Quanto às amostras populacionais incluídas, alguns avaliaram apenas indivíduos com DRC, sendo que pequena parcela realizou a inclusão específica de determinados estágios. Houve estudos que incluíram pacientes sob realização de terapia renal substitutiva e, ainda, alguns que avaliaram os fatores de risco especificamente em hemodiálise ou diálise peritoneal.

A Tabela 1 resume as principais características dos 20 estudos incluídos na revisão sistemática, bem como dados acerca das amostras populacionais e a pontuação obtida por cada um na análise de qualidade realizada a partir do *STROBE*<sup>29</sup>.

**Tabela 1. Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática, amostras populacionais e pontuação na análise de qualidade.**

| <b>Autores, ano e país</b>   | <b>Desenho do estudo</b> | <b>Descrição da amostra (n)</b>                  | <b>Desfecho avaliado</b>      | <b>Sexo Masculino (%)</b> | <b>Média de idade (anos)</b> | <b>Pontuação do estudo no STROBE</b> |
|--|--------------------------|--|-------------------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| Alamir et al, 2015, EUA <sup>29</sup> .                            | Transversal              | Indivíduos com DRC leve a moderada (n=2070)      | CAM; TC não contrastada       | 53,7%                     | 58 (21-74)                   | 86,36%                               |
| Asselbergs et al, 2008, EUA <sup>30</sup> .                        | Coorte retrospectiva     | Indivíduos com DRC (n=3929)                      | CAM, CAA e EVA; ECO-2D        | 60%                       | 74 ± 5                       | 90,9%                                |
| Ávila-Díaz et al, 2013, México <sup>31</sup> .                     | Coorte prospectiva       | DRC sob diálise peritoneal (CAPD ou DPA) (n=124) | CVC geral; ECO-2D             | 68,5%                     | 46 (30-54)                   | 95,45%                               |
| Chen et al, 2021, China <sup>32</sup> .                            | Caso-controle            | Indivíduos com DRC estágios 2 a 5 (n=180)        | CVC geral; ECO-2D com Doppler | 63%                       | 58 ± 14                      | 86,36%                               |
| Di Lullo et al, 2015, Itália <sup>33</sup> .                       | Transversal              | DRC estágios 3 e 4 (n=100)                       | CVC geral; ECO-2D             | 60%                       | 51 (46-56)                   | 72,72%                               |
| Engole et al, 2020, República Democrática do Congo <sup>34</sup> . | Transversal              | DRC sob hemodiálise (n=60)                       | CVC geral; ECO-2D com Doppler | 71,6%                     | 52.5 ± 15.9                  | 72,72%                               |
| Fernandez et al, 2021, Espanha <sup>35</sup> .                     | Coorte prospectiva       | DRC estágios 2 a 5, sob TRS ou não (n=397)       | CVC geral; ECO-2D             | 61%                       | 59.1 ± 11.5                  | 72,72%                               |

Tabela 1. Continuação

| Autores,<br>ano e país                                       | Desenho do<br>estudo    | Descrição da<br>amostra<br>(n)  | Desfecho<br>avaliado  | Sexo                   |                              | Média de idade<br>(anos)    |                                   | Pontuação<br>do estudo<br>no<br>STROBE |
|--|-------------------------|---|---|------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--|
|  |                         |   |   | Masculino<br>(%)       | Feminino<br>(%)              |                             |                                   |  |
| Fox et al,<br>2006,<br>EUA <sup>36</sup> .                   | Transversal             | Indivíduos com<br>DRC<br>(n=3047)   | CVC geral;<br>ECO-2D  | 47,6%                  |                              | 59 ± 10                     |                                   | 90,9%                                  |
| Genctoy et<br>al, 2015,<br>Turquia <sup>37</sup> .           | Transversal             | DRC sob<br>hemodiálise<br>(n=76)  | CVC geral;<br>ECO-2D  | 64,47%                 |                              | 60.5 ± 15.5                 |                                   | 77,27%                                 |
| Guerraty et<br>al, 2015,<br>EUA <sup>38</sup> .              | Transversal             | Indivíduos com<br>TFG 20-70<br>ml/min/1,73m <sup>2</sup><br>e CVA<br>(n=1923) | CVA; TC não<br>contrastada  | 53%                    |                              | 58,45 ± 11,45               |                                   | 90,9%                                  |
| Guo et al,<br>2020,<br>China <sup>39</sup> .                 | Transversal             | DRC sob<br>hemodiálise<br>(n=145)   | CVC geral;<br>ECO-2D com<br>Doppler   | 54,5%                  |                              | 50 (23-74)                  |                                   | 81,81%                                 |
| Hoshina et<br>al, 2011,<br>Japão <sup>40</sup> .             | Coorte<br>retrospectiva | DRC sob<br>hemodiálise<br>(n=30)  | Estenose<br>aórtica;<br>ECO-2D  | EAPR<br>(n=30):<br>40% | EAPL<br>(n=30):<br>53%       | EAPR:<br>73.6 ± 6.1         | EAPL:<br>69.8 ± 7.5               | 81,81%                                 |
| Ikee et al,<br>2010,<br>Japão <sup>41</sup> .                | Transversal             | DRC sob<br>hemodiálise<br>(n=112)   | CVC geral;<br>ECO-2D  | 68,7%                  |                              | 67 ± 10                     |                                   | 86,36%                                 |
| Plytzanopou<br>lou et al,<br>2020,<br>Grécia <sup>25</sup> . | Transversal             | DRC sob<br>hemodiálise<br>(n=42)  | CVC geral;<br>ECO-2D  | 69%                    |                              | 72,97 ± 11,6                |                                   | 95,45%                                 |
| Rong et al,<br>2018,<br>China <sup>42</sup> .                | Transversal             | Indivíduos com<br>DRC<br>(n=288)  | CVC geral;<br>ECO-2D  | 65,9%                  |                              | CV:<br>70.42±11.83          | Sem CV:<br>56.47±15.00            | 81,81%                                 |
| Sayarlioglu<br>et al, 2013,<br>Turquia <sup>43</sup> .       | Transversal             | DRC sob<br>hemodiálise (n-<br>129)  | CVC geral;<br>ECO-2D  | CV:<br>52.3%           | Sem<br>CV:<br>46.5%          | CV:<br>48.2 ±<br>16.8       | Sem CV: 60.3<br>± 13.5            | 77,27%                                 |
| Silva et al,<br>2022,<br>Portugal <sup>44</sup> .            | Transversal             | Indivíduos<br>diabéticos e<br>com DRC<br>estágios 2 a 4<br>(n=80)             | CVC geral;<br>ECO-2D  | 71,3%                  |                              | 56 ± 8.1                    |                                   | 81,81%                                 |
| Tian et al,<br>2016,<br>China <sup>45</sup> .                | Coorte<br>prospectiva   | DRC sob<br>diálise<br>peritoneal<br>(n=194)                                   | CVC geral;<br>ECO-2D  | 54%                    |                              | 61.6 ± 12.5                 |                                   | 90,9%                                  |
| Usuku et al,<br>2019,<br>Japão <sup>46</sup> .               | Coorte<br>retrospectiva | DRC sob<br>hemodiálise<br>(n=95)  | CAM; ECO-<br>2D   | CAM<br>(n=28):<br>54%  | Sem<br>CAM<br>(n=67):<br>54% | CAM<br>(n=28): 65<br>± 10,7 | Sem CAM<br>(n=67):<br>62,6 ± 13,2 | 86,36%                                 |
| Xiong et al,<br>2022,<br>China <sup>47</sup> .               | Transversal             | DRC estágios<br>terminais, sob<br>hemodiálise<br>(n=293)                      | CVC geral;<br>ECO-2D,<br>além de TC<br>e/ou<br>AngioTC em<br>alguns<br>casos. | 54,6%                  |                              | 64 ± 7.0                    |                                   | 77,27%                                 |

*AngioTC: angiotomografia computadorizada; CAM: calcificação do anel mitral; CAA: calcificação do anel aórtico; CVC: calcificação de válvula cardíaca; DRC: doença renal crônica; EAPR: estenose aórtica de progressão rápida; EAPL: estenose aórtica de progressão lenta; EVA: esclerose do anel aórtico; ECO-2D: ecocardiograma bidimensional; TC: tomografia computadorizada; TRS: terapia renal substitutiva.*

### 5.3 Síntese dos resultados

Com base nos objetivos do presente estudo, foi possível identificar, nos artigos incluídos, 38 fatores de risco à calcificação valvar em pacientes com DRC.

A Tabela 2 resume os estudos que avaliaram a existência de fatores de risco em pacientes com DRC em geral, independentemente da realização de terapia renal substitutiva (TRS). A Tabela 3, por sua vez, resume os resultados dos estudos cujas populações incluíram apenas pacientes sob TRS, seja hemodiálise ou diálise peritoneal.

**Tabela 2. Fatores de risco identificados em estudos que incluíram pacientes com DRC em geral**

| <b>Autores, ano e país</b>   | <b>Descrição da amostra (n)</b>              | <b>Desfecho avaliado e método de definição</b>   | <b>Fatores de risco identificados no estudo</b>   | <b>Calcificação valvar e/ou valvopatias encontradas</b>   |
|------------------------------|--|--|---|---|
| Alamir et al, 2015, EUA.     | Indivíduos com DRC leve a moderada (n=2070). | CAM avaliado em duas TCs pela pontuação do algoritmo de Agatston.  | CAM foi independentemente associada a TFG < 50ml/min/1.73m <sup>2</sup> (ORa = 2.30, 95%IC = 1.40-3.79), idade > 55 anos (OR = 4.01, 95%IC = 2.55-6.32), fosfato > 4.1 mg/dl (OR = 3.33, 95%IC = 1.37-8.09) e etnia caucasiana (em comparação com os brancos, todos os grupos étnicos tinham uma razão de chances menor). | Prevalência de CVM: 331 (16%).  |
| Asselbergs et al, 2008, EUA. | Indivíduos com DRC (n=3929).                 | CAM e CAA identificados por hiperecogenicidade em ECO-2D; EVA por espessamento da cúspide aórtica e velocidade de fluxo na válvula <2,0m/s.. | TFG <45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> (OR =1.15, 95%IC = 1.03-1.12, p=0,015) e níveis elevados de cistatina C (OR = 1.12; 95%IC 1.03-1.23, p=0,013) foram associados a maior prevalência de CAM, mas não houve relação com CAA e EVA.  | CAM leve: 1495, moderada: 133 grave: 12. CAA: leve: 1698, moderada: 49, grave: 1. Em 163 pacientes não foi possível avaliar CAA nos ecocardiogramas. Esclerose aórtica em 2114. |
| Chen, 2021, China.           | Indivíduos com DRC estágios 2 a 5 (n=180).   | CVC geral, massas hiperecogênicas de diâmetro ≥1 mm  | CVC foi independentemente associada a TFG, creatinina sérica (maior em DRC5, 845.09 ± 334.18 umol/L, p<0.05), FGF-23 (maior em DRC5, 1039.43 ± 214.83 pg/ml, p<0.05) e a proteína Klotho (maior em DRC2-3, 159.05 ± 27.53 U/L, p<0.05).   | CVCC total: 41 (22,7%); 4 pacientes em DRC 2-3,   |

Tabela 2. Continuação

| Autores, ano e país             | Descrição da amostra (n)   | Desfecho avaliado e método de definição   | Fatores de risco identificados no estudo  | Calcificação valvar e/ou valvopatias encontradas  |
|---------------------------------|--|---|---|---|
|                                 |  | em ECO-2D com Doppler.  | Pacientes em estágio 5 possuíram maiores níveis de Hb ( $90.52 \pm 23.36$ g/L, $p < 0.05$ ), albumina ( $36.61 \pm 4.37$ g/L, $p < 0.05$ ), osteocalcina ( $197.32 \pm 78.88$ ng/ml, $p < 0.05$ ), PTH ( $392.40 \pm 233.88$ pg/ml, $p = 0.05$ ) e FA ósseo-específica ( $86.36 \pm 18.18$ U/L, $p = 0.05$ ) e menores níveis de cálcio sérico corrigido ( $2.06 \pm 0.15$ mmol/L, $p < 0.05$ ).  | 12 pacientes em DRC4, 25 pacientes em DRC5.   |
| Di Lullo et al, 2015, Itália.   | DRC estágios 3 e 4 (n=100).  | CVC geral identificada por Escore de Wilkins em ECO-2D.   | Houve associação entre CVA e PTH ( $r^2 = 0,212$ $p = 0,03$ ) e FGF-23 ( $r^2 = 0,272$ ; $p = 0,01$ ).<br>O escore de CVM foi associado ao cálcio sérico ( $r^2 = 0,565$ ; $p = 0,01$ ).  | CVC total: 100%.<br>CVM: 96; 61 em escore 1, 34 em escore 2, 1 em escore 3. CVA: 100 (100%); extensão moderada em 68 pacientes; no restante, calcificação leve. |
| Fernandez et al, 2021, Espanha. | DRC estágios 2 a 5, sob TRS ou não (n=397).  | CVC geral, massas > 5mm para calcificação mitral e > 2mm para calcificação aórtica, em ECO-2D.  | CVM foi associada a idade (OR = 1.05. 95%IC = 1.03-1.08), doença vascular periférica subclínica analisada via ITB (OR = 4.22, 95%IC = 1.53-13.12) e níveis do produto CaxP (OR = 1.03, 95%IC = 1.01-1.05).<br>CVA foi associada a idade (OR = 1.10, 95%IC = 1.05-1.15), níveis elevados de P (OR = 1.64, 95%IC = 1.16-2.42), aterosclerose e maior área total de placa carotídea (OR = 3.10, 95%IC 1.18-8.80).  | CVM aumentou de 96 (24,2%) para 123 (31%). CVA Aumentou de 119 (30%) para 171 (43,1%).  |
| Fox et al, 2006, EUA.           | Indivíduos com DRC (n=3047)  | CVC geral; CVM se massas hiperecogênicas > 0,3cm no Modo M ou mais de 1/3 do anel na janela paraesternal.<br>CVA se mais de 1/2 do anel hiperecogênico. | Participantes com CVC tinham mais HAS (67%, $p < 0,01$ ), DM (21%, $p < 0,05$ ), maior relação colesterol total/HDL ( $4,8 \pm 1,8$ , $p < 0,01$ ) e IMC ( $29,2 \pm 5,2$ kg <sup>2</sup> , $p < 0,001$ ); TFG significativamente menor nos pacientes com CV (TFG = $78 \pm 25$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> , $p < 0,001$ ).  | CVC total: 284 (9,3%). CVM: 130 (4,3%). CVA: 112 (3,7%). EVA: 188 (6,2%).   |
| Guerraty et al, 2015, EUA.      | Indivíduos com TFG 20-70 ml/min/1,73m <sup>2</sup> e calcificação aórtica (n=1923) | CVA definida pela pontuação do algoritmo de Agatston, TC não contrastada.   | Houve associação independente entre CVA moderada/grave e aumento da idade (respectivamente, $62.26 \pm 7.9$ e $66.53 \pm 7$ $p < 0,001$ ), IMC (respectivamente, $31.73$ e $31.72$ , $p < 0,0007$ ), CA (respectivamente $105.01 \pm 15.53$ e $106.81 \pm 14.31$ , $p < 0,001$ ), PAS (respectivamente $127.75 \pm 21.99$ e $132.28 \pm 21.21$ , $p < 0,001$ ), hipercolesterolemia (respectivamente 463/90% e 401 94%, $p < 0,001$ ), HbA1c (respectivamente, $6.73 \pm 1.52\%$ e $6.64 \pm 1.36\%$ , $p < 0,001$ ), e MET reduzido (respectivamente $198.37 \pm 25.59$ e $178.24 \pm 120.95$ , $p < 0,001$ ) e DM (respectivamente 281/55% e 52/59%, $p < 0,001$ ), HAS (478/93% e 409/96%), $p < 0,001$ ) ou doença cardiovascular (respectivamente, 149/29% e 176/41%, $p < 0,001$ ); PCR ( $4.85 \pm 7.29$ e $5.48 \pm 8.77$ , $p = 0,0100$ ), homocisteína plasmática total ( $14.17 \pm 4.86$ e $16.55 \pm 7.06$ , $p < 0,001$ ) e ALP(a) (respectivamente, $100.84 \pm 34.99$ e $99.7 \pm 34.23$ ), $p = 0,0041$ a TFG média foi de $44,6$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> e foi associada a CVA ( $p < 0,0001$ ). | CVA e calcificação de anel aórtico, leve a moderado: 515 (26,8%)<br>CVA e calcificação de anel aórtico grave: 426 (22,1%).                                      |



Tabela 2. Continuação

| Autores, ano e país          | Descrição da amostra (n)                              | Desfecho avaliado e método de definição  | Fatores de risco identificados no estudo  | Calcificação valvar e/ou valvopatias encontradas                  |
|------------------------------|---|--|---|---|
| Rong et al, 2018, China.     | Indivíduos com DRC (n=288)                            | CVC total, se massas hiperecogênicas > 1mm em ECO-2D com Doppler.  | Pacientes com CVC eram mais velhos (70.42 ± 11.83 anos, p<001; OR = 1.091, 95%IC = 1.048-1.136, p<0,05), níveis menores de pré-albumina (238.44 ± 91.48 g/L, p=0,05), colesterol (OR = 0.488, 95%IC = 0.306-0.780, p=0,03), TG (1.4 ± 0.65 mmol/L, p=0,37) e APO-E (37.3, de 30.2-45.6 mg/L, p=0,09), níveis maiores de LDL (OR = 163.028, 95%IC = 3.796-7002.467, p=0,08), PCR (5.5, de 0.5-16.35 mg/L, p=0,04) e IL-6 (18.76, de 5.95-46.9 pg/ml, p=0,05), e maior espessura do septo interventricular (OR = 1.550, 95%IC = 0.970-2.476, p=0,067). Comparado aos pacientes sem CVC, o grupo com CVC estava em estágios mais avançados da DRC (em estágio 5 sob diálise, 30,3% com CVC vs. 18,9% sem CVC, p=0,048).  | CVC total: 66 (22,9%). CVM: 14 (21,2% dos 66); CVA: 100% dos 66). |
| Silva et al, 2022, Portugal. | Indivíduos diabéticos e com DRC estágios 2 a 4 (n=80) | CVC total; CVM determinada de acordo com Escore de Wilkins e CVA, com Escore de avaliação proposto por Lullo et al, em ECO-2D. | Pacientes com CVM e CVA possuíam níveis significativamente menores de TFGe (p< 0,0001), GRP (p< 0,0001), Mg (p= 0,029 para CVM e p= 0,001 para CVA) e α Klotho (p= 0,002), e níveis mais elevados de P (p= 0,001), PTH (p= 0,025 para CVM e p=0,030 para CVA), FGF-23 (p< 0,0001) e TNF-α (p=0,037). Houve correlação negativa entre GRP e CVM (r = -0,754, p< 0,0001) e níveis baixos são fatores de risco independente para CVM (ORa = 0,268, p= 0,005; aPR = 0,750; IC 95% 0,456–0,976; p= 0,024) e CVA (ORa = 0,202, p= 0,022; aPR = 0,813; IC 95% 0,113–0,937; p< 0,0001).<br>O mesmo para baixos níveis de Mg e CVM (ORa = 0,747, p= 0,003; aPR = 0,762; 95%IC = 0,256–0,963; p = 0,02) e CVA (ORa = 0,580, p= 0,008; aPR = 0,809; 95%IC = 0,391–0,974; p= 0,006).<br>Também são fatores de risco altos níveis de P (para CVM, ORa = 1,078, p= 0,001; aPR = 1,110; 95%IC = 1,001–2,803; p= 0,032; para CVA, ORa = 1,497, p= 0,002; aPR = 1,720; 95%IC = 1,396–3,310; p=0,002) e de FGF-23 (para CVM, ORa = 1,209, p= 0,035; para CVA, ORa = 1,126, p= 0,011). | CVM: 29 (36,2%); CVA: 29 (36,2%).                                 |

ALP: fosfatase alcalina; APO-E: 25 apolipoproteína E; CAPD: diálise peritoneal ambulatorial contínua; CA: circunferência abdominal; CAM: calcificação do anel mitral; CAA: calcificação do anel aórtico; CV: calcificação valvar; CVA: calcificação da valva aórtica; CVM: calcificação da valva mitral; DM: diabetes mellitus; DRC: doença renal crônica; DPA: diálise peritoneal automatizada; ECO-2D: ecocardiograma bidimensional; EVA: esclerose do anel aórtico; FGF-23: fator de crescimento de fibroblástico 23; GRP: proteína Gla-Rich; HAS: hipertensão arterial sistêmica; Hb: hemoglobina; HbA1c : hemoglobina glicada; HDL: high density lipoprotein; IMC: índice de massa corpórea; ITB: índice tornozelo-braquial; LDL: low density lipoprotein; MET: “metabolic equivalente of task”. Mg: magnésio; OR: odds ratio; ORa: odds ratio ajustado; P: fósforo; PAS: pressão arterial sistólica; PCR: proteína C reativa; PTH: paratormônio; TC: tomografia computadorizada; TFG: taxa de filtração glomerular; TG: triglicérides; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa TRS: terapia renal substitutiva.

**Tabela 3. Fatores de risco identificados em estudos que incluíram apenas pacientes com DRC sob terapia renal substitutiva**

| <b>Autores, ano e país</b>                    | <b>Descrição da amostra (n)</b>                  | <b>Desfecho avaliado e método de definição</b>  | <b>Fatores de risco identificados no estudo</b>   | <b>Calcificação valvar e/ou valvopatias encontradas</b>  |
|---|--|---|---|--|
| Ávila-Díaz et al, 2013, México.               | DRC sob diálise peritoneal (CAPD ou DPA) (n=124) | CVC geral, se ecos brilhantes de > 1 mm; ECO-2D.  | Idade (RR=1.051, 95%IC=1.06-1.09, p=0,02), DM (RR=0.287, 95%IC=0.1-0.8, p=0,01), osteoprotegerina (RR=1.15, 95%IC=1.03-1.21, p=0,008), PTH (RR=0.41, 95%IC 1.08-50.5, p=0,04) e PCR (RR=1.09, 95%IC=1.04-1.19, p=0,04) são FR para CVM e iPTH (RR = 2.002, 95%IC=1.052-3.81, p<0,034) para CVA.   | CVC total: 57 (46%); CVM: 15 (26.3%); CVA: 33 (57.8%); calcificação em ambas as válvulas: 9 (15,8%). |
| Engole, 2020, República Democrática do Congo. | DRC sob hemodiálise (n=60)                       | CVC geral, se ecos brilhantes de > 1 mm; ECO-2D com Doppler.  | Grupo com CVC possuía maior quantidade de indivíduos > 60 anos (70% vs. 22%, p<0.0001), maiores fosfato (6.5 ± 1.8 vs. 5.2 ± 1.5 mg/dL, p<0.005), CaxP (49.6 ± 11.9 vs 41.7 ± 14.7 mg/dL2, p <0.035). Idade > 60 anos (ORa = 4.48; 95%IC = 1.67-30.10), tabagismo (ORa=4.57; 95%IC = 1.15-13.36) e níveis elevados de P (ORa=2.17; 95%IC = 1.83-5.65) foram independentemente associados a CVC.   | CVC total: 23 (38%); desses, CVM: 23%; CVA: 64%.   |
| Genctoy, 2015, Turquia.                       | DRC sob hemodiálise (n=76).                      | CVC geral, se ecos brilhantes de > 1 mm; ECO-2D.  | Tecido adiposo periaórtico (T-PAFT), em mm², foi positivamente correlacionado com CVC (OR=1.006, p=0,04).   | CVC total: 50 (65,8%); 18 (23,7%) em uma cúspide e 32 (42,1%) em duas.                               |
| Guo et al, 2020, China.                       | DRC sob hemodiálise (n=145).                     | CVC geral, com grau de calcificação avaliado pelo GCCS; ECO-2D com Doppler.                         | Idade (r = 0,25; p=0,003), duração da hemodiálise (r = 0,27; p=0,001), e iPTH sérico (r = 0,18; p=0,03) e ALP sérica (r = 0,24; p=0,003; OR =3,87, 95%IC = 1,86-8,07, p<0,001; ORa = 3.92, 95%IC =1,37-11,2, p=0,011; em análise por Splines Cúbicos, a probabilidade de GCCS = 1 aumentou significativamente quando FA ultrapassou o valor 232 U/L). Houve correlação negativa com albumina sérica (r = -0,22; p=0,008). ALP>232 U/L e idade > 60 anos são determinantes para alto risco de CV.  | CVC GCCS ≥ 1: 83.  |
| Hoshina, 2011, Japão                          | DRC sob hemodiálise (n=30).                      | Estenose aórtica definida a partir da progressão do GPP entre dois ECO-2D com intervalo de 3 meses. | Pressão arterial sistólica (161 ± 21.5 mmHg, p=0,04; OR = 1.06, 95%IC = 1-1.11, p=0,04) e níveis séricos de cálcio (9.66 ± 1.05 md/dl, p=0,02; OR = 6.08, 95%IC = 1.28-28.8, p=0,02) foram associados à rápida progressão da EA em pacientes em HD crônica.   | Progressão rápida de EAO: 15; progressão lenta de EAO: 15.   |
| Ikee et al, 2010, Japão.                      | DRC sob hemodiálise (n=112).                     | CVC geral, se ecos brilhantes de > 1 mm; ECO-2D.  | Idade foi independentemente associada a CVC geral (para CVA, OR = 1.06, 95%IC = 1.01-1.11, p=0,01. Para CVM, OR = 1.04, 95%IC = 1.01-1.09, p=0,04). Além deste, cálcio foi associado à CVA (OR = 2.16, 95%IC = 1.05-4.44, p=0,03) e B2-microglobulina sérica foi associada à CVM (OR = 1.10, 95%IC = 1.01-1.2, p=0,01). B2-microglobulina sérica correlacionou-se com a duração da HD (r = 0,273, p=0,004), albumina sérica (r = 0,209, p=0,02), colesterol total (r = 0,243, p=0,01), triglicérideo (r = 0,189, p=0,04), HDL-C (r = 0,337, p=0,001), e PCR de alta sensibilidade (r = 0,246, p=0,009). | CVM: 58 (51,7%); CVA: 85 (75%); calcificação em ambas as válvulas: 48 (42,8%).                       |
| Plytzanopoulou, 2020, Grécia.                 | DRC sob hemodiálise (n=42).                      | CVC geral, ECO-2D.  | Idade (AUC 0,734, 95%IC = 0,58-0,89, p=0,011), níveis aumentados de PCR (AUC 0,692, 95%IC = 0,516-0,868, p=0,03) diminuição na albumina sérica (AUC 0,73, 95%IC = 0,57-0,89, p=0,012) são preditores positivos de CVC.  | CVC ausente ou leve em 24 (57,15%); CVC moderada ou grave em 18 (42,85%).                            |

Tabela 3. Continuação

| Autores, ano e país               | Descrição da amostra (n)                         | Desfecho avaliado e método de definição  | Fatores de risco identificados no estudo  | Calcificação valvar e/ou valvopatias encontradas   |
|-----------------------------------|--|--|---|--|
|                                   |  |  | Idade >76,5 anos (OR 9,56, 95%IC = 1,54–59,42, p=0,015) e PCR>3,5 mg/dl (OR 9,26, 95%IC = 1,51–56,83), p=0,016) foram associados a CVC de alto grau.  | CVM: 21 (50%); CVA: 16 (38,10%).   |
| Sayarlioglu et al, 2013, Turquia. | DRC sob hemodiálise (n=129).                     | CVC geral, ECO-2D.   | Idade avançada (60.3 ± 13.5 anos, p<0,001) e baixa albumina sérica (3.7 ± 0.5 mg/dl, p=0,02) foram associadas a calcificação e ambas as válvulas. Diabetes mellitus foi associada a CVM (16,3%, p=0,02). A duração da diálise dos pacientes com CVM e CVA foi significativamente maior do que a de outros grupos (19,6 ± 40,6 meses vs. 7,1 ± 5,8 meses, p=0,01).   | CVC total: 43 (33,3%); CVM: 30 (23,3%); CVA: 28 (21,7%); calcificação em ambas as válvulas: 15 (11,6%).  |
| Tian et al, 2016, China.          | DRC sob diálise peritoneal (n=194).              | CVC geral, se ecos brilhantes de > 1 mm; ECO-2D.   | Houve associação entre CVC e DP crônica (OR=1.039, 95%IC=1.004-1.075, p=0,03), aumento dos níveis séricos de P (OR=2.569, 95%IC=1.227-5.377, p=0,01), diminuição dos níveis séricos de albumina (OR albumina =0.935, 95%IC=0.877-0.997, p=0,01).  | Novos casos de CVC total: 97 (32%).<br>CVM: 7 novos casos; dos que já tinham alguma calcificação, mais 2.<br>CVA: 30 novos casos; dos que já tinham alguma calcificação, mais 2. Calcificação Em ambas as válvulas: 10 novos casos; dos que já tinham alguma calcificação, aumentou para 13.<br>Observação: 50 pacientes tinham CVC no início: CVA: 44, CVM: 3; em ambas as válvulas: 3. |
| Usuku et al, 2019, Japão.         | DRC sob hemodiálise (n=95).                      | CAM, definida como massa ecodensa ≥ 5mm na junção do sulco atrioventricular e folheto posterior da valva mitral; ECO-2D. | A duração da terapia de hemodiálise foi significativamente maior em pacientes com CAM do que naqueles sem (13,4 ± 8,6 anos vs. 7,7 ± 8,4 anos; p<0,01) e houve associação entre duração da HD e CAM (OR-1.09, 95%IC = 1,02–1,16; p<0,01).<br><br>O número de fatores de risco coronariano (HAS, dislipidemia, tabagismo e DM) foi significativamente maior no grupo progressão da CAM do que no grupo não progressão (1,91 ± 0,83 vs. 1,18 ± 0,99; p=0,03) e houve associação entre ambos (OR = 2,67; 95%IC = 1,24–5,76; p=0,01). | CAM: 28 (29%), com diâmetro transverso do anel mitral = 12.4 ± 7.4 mm.   |
| Xiong et al, 2022, China.         | DRC estágios terminais, sob hemodiálise (n=293). | CVC geral, por ECO-2D; 282 também realizaram TC. AngioTC se placa calcificada com mais de 130 na TC,                     | HD há ≥ 36 meses (OR = 2,25; 95%IC = 1.26-4.02, p=0,006), DM (OR = 1,81, 95%IC = 1.04-4.12, p=0,037), níveis baixos de albumina sérica (considerando albumina ≥ 40 g/L vs < 40 g/L com OR = 0,54, 95%IC = 0.29-0.99 p=0,047), cálcio sérico ≥ 2,11 mmol/L (OR = 2,04, 95%IC = 1.01-4.12, p = 0,046) e pressão de pulso > 72 mmHg (OR = 3,22, 95%IC = 1.85-5.59, p<0,001) foram independentemente associados a CVC   | CVC total: 93; CVM: 37; CVA: 68; calcificação em ambas as válvulas: 12.  |

*AngioTC: angiotomografia computadorizada; CAM: calcificação do anel mitral; CAPD: diálise peritoneal ambulatorial contínua; CVC: calcificação de válvula cardíaca; DM: diabetes mellitus; DPA: diálise peritoneal automatizada; FA: fosfatase alcalina; GCCS: sistema global de pontuação de cálcio cardíaco; GPP: gradiente de pico de pressão; HAS: hipertensão arterial sistêmica; HD: hemodiálise; PP: pressão de pulso; PCR: proteína C reativa; T-PAFT: tecido adiposo periaórtico.*

Todos os fatores citados como fator de risco à CVC estão resumidos nas tabelas 4 e 5, a seguir. O aspecto que com maior frequência foi identificado, tanto nos estudos que avaliaram pacientes em geral, quanto naqueles que incluíram apenas indivíduos sob TRS, foi a idade avançada, citada em 10 publicações<sup>25,29,31,34,35,38,39,41,42,48</sup>. Para Alamir et al<sup>29</sup>, houve associação positiva a partir dos 55 anos de idade; para Engole et al, Guo et al, Guerraty et al, e Sayarlioglu et al, acima dos 60; e para Rong et al, acima da faixa dos 70 anos. Alguns estudos não estabeleceram um valor de referência para esta análise<sup>25,31,35,39,41</sup>.

Outro fator associado positivamente foi, na ausência de TRS, a baixa TFG<sup>29,30,36,38,44,47</sup>, sendo valores inferiores a TFG < 50ml/min/1.73m<sup>2</sup> para Alamir et al<sup>29</sup>, ou inferiores a TFG < 45ml/min/1.73m<sup>2</sup> para Asselbergs et al<sup>30</sup> e Guerraty et al<sup>38</sup>. Fox et al<sup>36</sup> obteve associação com uma TFG = 78 ± 25ml/min/1,73m<sup>2</sup>. A Cistatina C, outro método de avaliação da função renal, obteve associação no estudo de Asselbergs<sup>30</sup> com um OR de 1.12, mas apenas para a prevalência de CAM.

De outra maneira, para os pacientes sob hemodiálise/diálise peritoneal, a cronicidade da realização de ambos os procedimentos também foi associado a CVC<sup>39,43,45-47</sup>. Sayarlioglu et al<sup>43</sup> observou, no grupo em que foi identificada CVC, quando comparado ao grupo em que não houve tal desenvolvimento, que esses pacientes estavam há mais tempo realizando a hemodiálise (19,6 ± 40,6 meses vs. 7,1 ± 5,8 meses dos demais grupos). Já para Xiong et al<sup>47</sup>, a realização de hemodiálise há mais de 36 meses obteve associação significativa com a CVC. Usuku et al<sup>46</sup> obteve o mesmo resultado, comparando grupos que iniciaram a TRS há mais tempo (13,4 ± 8,6 anos vs. 7,7 ± 8,4 anos). Apenas Tian et al<sup>45</sup> analisou especificamente a diálise peritoneal, e obteve associação positiva para uma duração superior a aproximadamente 20 meses.

Níveis reduzidos de albumina sérica também foram associados a CVC em diversos estudos<sup>25,32,39,42,43,45,47</sup>, com maior observação nos estudos que avaliaram especificamente os pacientes sob TRS. Rong et al<sup>42</sup> associou a CVC a níveis menores

de pré-albumina, por volta de  $238.44 \pm 91.48$  g/L,  $p=0,05$ . Para Plytzanoupoulou, essa diminuição é um preditor positivo de CVC, considerando a AUC 0,73,  $p=0,012$ . Por outro lado, Chen et al<sup>32</sup> identificou que os pacientes com CVC, que estavam em estágios mais avançados da DRC, possuíam maiores níveis de albumina sérica ( $36.61 \pm 4.37$  g/L,  $p<0.05$ ).

Os marcadores inflamatórios, ademais, foram citados como fatores de risco em diversos estudos, sendo o principal e o único associado à TRS, a PCR<sup>25,31,38,42</sup>. Guerraty et al<sup>38</sup>, cujo foco era o estudo da calcificação aórtica, observou que quanto maiores seus níveis, maior a gravidade da CVA, considerando os níveis  $4.85 \pm 7.29$  mg/L para CVA moderada e  $5.48 \pm 8.77$  mg/L para CVA grave,  $p=0,0100$ . Rong et al<sup>42</sup> estudou a CVC de modo geral, e os pacientes com qualquer CV possuíam níveis superiores da PCR, com valor médio de 5.5, de 0.5-16.35 mg/L,  $p=0,04$ . Já os estudos que abarcaram pacientes sob TRS, Ávila-Díaz et al<sup>31</sup> obteve uma associação de  $RR=1.09$ ,  $p=0,04$ , enquanto Plytzanopoulou et al<sup>25</sup> pôde observar, em suas análises, uma AUC = 0,692,  $p=0,03$ .

As alterações em fatores minerais e hormonais foram os aspectos que apareceram com maior regularidade nos estudos incluídos. Níveis séricos de fosfato<sup>29,34,35,44,45</sup>, cálcio<sup>32,33,40,41,47</sup>, produto  $CaxP$ <sup>34,35</sup>, PTH<sup>31-33,39</sup>, FGF-23<sup>32,33,44</sup> e do cofator Klotho<sup>32,44</sup> foram associados a CVC.

A principal comorbidade associada a CVC em pacientes com DRC, nos estudos incluídos, foi o Diabetes Mellitus (DM), tanto nos estudos que analisaram grupos sob TRS quanto nos que os excluíram<sup>31,36,38,43,46,47</sup>. Guerraty et al<sup>38</sup>, em suas análises, identificou relação com os resultados dos exames de Hemoglobina Glicada (HbA1c) realizados pelos pacientes incluídos. O segundo diagnóstico de comorbidade mais associado à CVC foi a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), mas alguns estudos realizaram suas análises com os valores isolados da Pressão Arterial Sistólica (PAS)<sup>35,36,38,46</sup>.

**Tabela 4. Resumo dos fatores de risco identificados em estudos que incluíram pacientes com DRC em geral**

| <b>Fator de risco</b>                                      | <b>Quantidade de estudos</b> | <b>Estudos que o identificaram</b>             |
|--|------------------------------|--|
| Apolipoproteína a  | 1                            | Guerraty                                       |
| Apolipoproteína e  | 1                            | Rong   |
| ALP óssea  | 1                            | Chen   |
| $\alpha$ Klotho  | 2                            | Chen, Silva                                    |
| Aterosclerose  | 1                            | Fernandez                                      |
| Cálcio sérico  | 2                            | Chen, Di Lullo                                 |
| Circunferência abdominal                                   | 1                            | Guerraty                                       |
| Cistatina C  | 1                            | Asselbergs                                     |
| Creatinina   | 1                            | Chen   |
| Diabetes Mellitus  | 2                            | Fox, Guerraty                                  |
| Doença vascular periférica                                 | 1                            | Fernandez                                      |
| Etnia caucasiana   | 1                            | Alamir   |
| Fator de necrose tumoral $\alpha$ (TNF $\alpha$ ) reduzido | 1                            | Silva  |
| Fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF23)              | 3                            | Chen, Di Lullo, Silva                          |
| Fosfato sérico   | 3                            | Alamir, Fernandez, Silva                       |
| GRP baixo  | 1                            | Silva  |
| Hemoglobina  | 1                            | Chen   |
| Hemoglobina glicada (HbA1C)                                | 1                            | Guerraty                                       |
| Dislipidemias  | 3                            | Fox, Guerraty, Rong                            |
| Hipertensão arterial ou PAS elevada                        | 3                            | Fernandez, Fox, Guerraty                       |
| Hipomagnesemia   | 1                            | Silva  |
| Homocisteína plasmática total                              | 1                            | Guerraty                                       |
| Idade avançada   | 4                            | Alamir, Fernandez, Guerraty, Rong              |
| Índice de massa corpórea (IMC)                             | 2                            | Fox, Guerraty                                  |
| Interleucina-6   | 1                            | Rong   |
| MET reduzido   | 1                            | Guerraty                                       |
| Níveis reduzidos de pré-albumina                           | 1                            | Rong   |
| Osteocalcina   | 1                            | Chen   |
| Outra doença cardiovascular                                | 1                            | Guerraty                                       |
| Paratormônio   | 2                            | Chen, Di Lullo                                 |
| Produto CaxP   | 1                            | Fernandez                                      |
| Proteína C reativa   | 2                            | Guerraty, Rong                                 |
| Taxa de filtração glomerular reduzida                      | 6                            | Alamir, Asselbergs, Chen, Fox, Guerraty, Silva |

**Tabela 5. Resumo dos fatores de risco identificados em estudos que incluíram pacientes com DRC sob terapia renal substitutiva**

| <b>Fator de risco</b>                      | <b>Quantidade de estudos</b> | <b>Estudos que o identificaram</b>                          |
|--|------------------------------|---|
| <b>B2-microglobulina</b>                   | 1                            | Ikee  |
| <b>Cálcio sérico</b>                       | 3                            | Hoshina, Ikee, Xiong  |
| <b>Diabetes mellitus</b>                   | 4                            | Ávila-Díaz, Sayarlioglu, Usuku, Xiong                       |
| <b>Dislipidemias</b>                       | 1                            | Usuku   |
| <b>Duração da TRS</b>                      | 5                            | Guo, Sayarlioglu, Tian, Usuku, Xiong                        |
| <b>FA óssea</b>                            | 1                            | Guo   |
| <b>Fosfato sérico</b>                      | 2                            | Engole, Tian  |
| <b>Hipertensão arterial ou PAS elevada</b> | 1                            | Usuku   |
| <b>Hipoalbuminemia</b>                     | 5                            | Guo, Plytzanoupoulou, Sayarlioglu, Tian, Xiong              |
| <b>Idade avançada</b>                      | 6                            | Ávila-Díaz, Engole, Guo, Ikee, Plytzanoupoulou, Sayarlioglu |
| <b>Paratormônio</b>                        | 2                            | Ávila-Díaz, Guo   |
| <b>Paratormônio intacto</b>                | 1                            | Ávila-Díaz  |
| <b>Pressão de pulso</b>                    | 2                            | Engole, Xiong   |
| <b>Produto CaxP</b>                        | 1                            | Engole  |
| <b>Proteína C reativa</b>                  | 2                            | Ávila-Díaz, Plytzanoupoulou                                 |
| <b>Tabagismo</b>                           | 2                            | Engole, Usuku   |
| <b>TPAF-T</b>                              | 1                            | Genctoy   |

## 6 DISCUSSÃO

Esta revisão buscou identificar estudos que avaliassem o papel de elementos clínicos e laboratoriais associados à calcificação valvar e valvopatias em pacientes com DRC.

Houve expressiva diversidade de fatores preditores identificados. Em ambos os grupos de pacientes renais crônicos, realizando TRS ou não, idade avançada foi um dos fatores mais apontados. Poucos determinaram diretamente um número de corte, mas os valores identificados podem ser resumidos a idades superiores a 55 anos, sendo possível estabelecer que a população idosa possui maiores chances de desenvolver uma CVC, corroborando com achados de outros estudos que incluíram este perfil de pacientes<sup>2,49-52</sup>. O OR variou entre 1.091 e 4.01 e obteve resultados similares nos estudos que calcularam a chance de CVM e CVA separadamente, de forma que se pode concluir que o envelhecimento afeta similarmente ambas as válvulas. É importante destacar, no entanto, que este é um dado esperado, uma vez que mesmo em pacientes que não possuem DRC, a idade é apontada como relevante para o desenvolvimento de calcificação valvar de etiologia degenerativa, com prevalência estimada em 10% da população idosa<sup>53</sup>, além de ser um fator de risco tradicional para condições cardiovasculares em geral<sup>12</sup>.

A redução da TFG constitui um dos critérios para o diagnóstico de DRC, a partir de sua redução progressiva e irreversível, persistente por ao menos três meses, e em níveis inferiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> <sup>5</sup>. É sabido que as chances de CVC aumentam à medida que a TFG declina<sup>3</sup>. Na presente revisão sistemática, os estudos em que esta taxa esteve associada a CVC não apresentaram valores de corte muito divergentes, variando entre 45-50ml/min/1.73m<sup>2</sup> <sup>29,30,38</sup>. Similarmente, o estudo de Silva et al<sup>44</sup> concluiu que os pacientes com CVC possuíam níveis menores de TFG. Em contraste, Fox et al<sup>36</sup> obteve associação em TGF a partir de 78 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, nível considerado reduzido tendo como base os valores de TFG normais de 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> <sup>5</sup>, mas não inferior ao valor determinante de DRC.

Exclusivamente no grupo sob TRS, duração da terapia de substituição renal e hipoalbuminemia também foram identificados em maior frequência.

Dentre estes, apenas Tian et al<sup>45</sup> contemplou a diálise peritoneal, e em seu estudo a duração superior a 20 meses esteve relacionada a CVC. A maioria dos estudos investigou a possibilidade de associação da cronicidade da hemodiálise com CVC<sup>39,43,46,47</sup>, e a duração desta variou entre 19,6 meses e 13,4 anos. Relativamente



à duração da TRS, London et al<sup>51</sup> afirma que essa associação ocorre uma vez que os mecanismos de diálise promovem um ciclo repetitivo de estresse valvar devido à velocidade do fluxo sanguíneo e o grau de turbulência do mesmo. A sobrecarga de volume parece desempenhar significativa influência também na dilatação do átrio esquerdo e do anel mitral, fatores que corroboram com o desenvolvimento de valvopatias<sup>3</sup>. Adicionalmente, o estudo de Mazzaferro et al<sup>54</sup> indicou a duração da diálise como o principal preditor a um maior escore de cálcio. No que diz respeito à comparação entre hemodiálise e diálise peritoneal, Wang et al<sup>50</sup> afirma que condições cardiovasculares se dão de forma similar entre os pacientes de ambas as modalidades. Em contrapartida, Mary Laxton<sup>55</sup>, em seu artigo de revisão, aponta que a DP pode lentificar o processo de calcificação por preservar certa função renal residual, superando a HD neste caso. Não é possível afirmar que a maior frequência de achados em relação à HD, nesta revisão sistemática, deva-se a um maior risco de tal modalidade, uma vez que aproximadamente 90% da população sob alguma TRS a realiza, tanto a nível mundial quanto no Brasil<sup>15,56</sup>, sendo, portanto, mais facilmente estudada. Ademais, a prevalência de valvopatias diagnosticadas varia em apenas 2% entre os que realizam HD (14%) e DP (12%) nos EUA<sup>3</sup>, uma diferença pouco significativa. Por conseguinte, evidencia-se a necessidade de que futuros estudos comparem ambas as modalidades de diálise no que diz respeito à CVC.

No que tange à redução dos níveis de albumina sérica, nesta revisão observou-se maior associação entre baixos níveis séricos de albumina e CV nos pacientes sob TRS. Considera-se níveis normais desta proteína valores entre 3,5 g/dl e 5,0 g/dl<sup>57</sup>. Segundo a International Society of Renal Nutrition and Metabolism, hipoalbuminemia é um forte marcador de risco nutricional<sup>58</sup>. Dos Santos et al conclui, em seu artigo de revisão, que além da desnutrição, diversos fatores favorecem essa redução nos níveis séricos em pacientes sob HD: redução na taxa de síntese devido a acidose metabólica, inflamação e insuficiência na ingestão proteica, a hemodiluição e até a própria membrana utilizada na TRS (principalmente quando esterilizadas com hipoclorito de sódio)<sup>59</sup>. É possível que as correlações encontradas nos artigos incluídos nesta revisão sejam decorrentes do fato de que pacientes em graves estágios da DRC possuam hipoalbuminemia mais frequentemente, e não que este aspecto exerça alguma influência no processo de calcificação valvar. Todavia, Wang et al<sup>27</sup> observou que os pacientes com CVC sob DP eram significativamente mais desnutridos e tinham menores níveis de albumina sérica do que aqueles sem CVC, e

a prevalência de CVC era maior quanto menor fossem tais níveis. Mazzaferro et al<sup>54</sup> identificou correlação negativa entre níveis da proteína e desenvolvimento de estenose aórtica em pacientes sob diálise. Disfunção endotelial e aterosclerose secundários à ação das proteínas de fase aguda e citocinas que são liberadas no estado inflamatório seriam uma explicação para esta gênese<sup>12</sup>. Ademais, não é possível afirmar que uma modalidade de diálise exerça maior influência, conforme Helal et al<sup>60</sup>, que identificou redução dos níveis sérios de forma similar na HD e na DP.

Entretanto, é importante ressaltar que é esperado que os níveis séricos desta proteína se reduzam em até 20% a partir dos 70 anos de idade<sup>59</sup>, população com maior prevalência de CVC como supracitado, podendo este aspecto ser mais um aspecto confundidor na análise dessa associação. Extrapolando a CVC, hipoalbuminemia já é um conhecido preditor independente de eventos cardiovasculares de forma geral<sup>12</sup> e de mortalidade e inflamação sistêmica crônica na DRC, sendo este um possível fator etiológico aos processos de calcificação<sup>61</sup>.

Relativamente aos marcadores inflamatórios, a evidência científica atual aponta para uma relação positiva entre a elevação de seus níveis e DRC, como observado no estudo de Shankar et al<sup>62</sup> que avalia os fatores IL-6, TNF-  $\alpha$ , PCR e contagem das células brancas, sendo que a maior associação ocorreu para o TNF-  $\alpha$ . Nesta revisão sistemática, três marcadores foram associados à CVC: a PCR, IL-6 e TNF-  $\alpha$ , sendo apenas a primeira citada também em pacientes sob TRS. É sabido que a inflamação é um evento comum principalmente nos estágios mais terminais da DRC e que o processo de calcificação tem origem principalmente em áreas sob inflamação crônica, como observado, por exemplo, na gênese de placas ateroscleróticas<sup>63</sup>. A CVC, de forma similar, pode ser considerada um processo imune e inflamatório que, em pacientes com DRC, está associada a condições como a síndrome urêmica, diálise e a comuns comorbidades como DM, síndrome metabólica e dislipidemias. Tais condições favorecem a disfunção endotelial, a liberação de citocinas pró-inflamatórias e a quimiotaxia, e a liberação de endoproteases pelos macrófagos culmina na degradação do colágeno e na desorganização da estrutura valvar normal<sup>64</sup>.

Alterações em fatores minerais e hormonais, como o hiperparatireoidismo secundário, são outras condições secundária à DRC que parece estar relacionada ao desenvolvimento de CVC. As evidências atuais permitem afirmar com segurança que a hiperfosfatemia decorrente da incapacidade de excreção da mesma, nestes

pacientes, está intimamente associada à calcificação de ambas as válvulas mitral e aórtica<sup>7,64</sup>. Outros aspectos como hipercalcemia, níveis elevados de FGF-23 e redução dos receptores Klotho também já foram estudados em pacientes com DRC. Os resultados obtidos nesta revisão sistemática corroboram com tal evidência, uma vez que tais indicadores reiteradamente se associaram a CVC em diversos estudos, como supracitado. Na DRC, a perda de néfrons prejudica a capacidade de o rim excretar fosfatos, que se acumulam e levam à formação aumentada de complexos de cálcio-fósforo. A redução resultante dos níveis de cálcio ionizado estimula os receptores sensíveis ao cálcio existentes nas glândulas paratireoides a secretarem PTH a fim de aumentar a excreção renal destes componentes. Entretanto, o PTH também aumenta o cálcio sérico ao estimular a reabsorção a partir dos ossos e do rim. Concomitantemente, a conversão da vitamina D ao calcitriol ainda aumenta a reabsorção intestinal de ambos os íons. A  $\beta$ -glicuronidase Klotho é um cofator do FGF-23 com especificidade tecidual que atua na paratireoide regulando o PTH<sup>5,7</sup>. Há uma predisposição a todo o processo de degeneração calcifica nas válvulas cardíacas devido a tais desordens no metabolismo, que culmina no depósito extracelular de cálcio.

A consideração dos fatores supracitados e o acompanhamento de tais parâmetros na prática clínica propiciam a identificação precoce dos pacientes sob risco de calcificação valvar e valvopatias, o que pode levar a melhores oportunidades de prevenção e tratamento.

## **7 LIMITAÇÕES**

Alguns dos estudos incluídos possuíam pequenas amostras e curto tempo de seguimento. Apenas estudos de metodologia observacional foram englobados, sendo a maioria deles de corte transversal, que limita inferências acerca de causalidade por não mensurar dados acerca de incidência e risco, sendo possível apenas levantar hipóteses sobre as associações. Os estudos também dispuseram de diferentes grupos comparados, com diferentes critérios de inclusão e exclusão, além possuírem formas de mensuração dos resultados, escores e técnicas estatísticas divergentes entre si, o que constitui um empecilho à adequada comparação dos resultados. É cabível que novos estudos sejam realizados a fim de analisar as publicações de forma mais específica.

## **8 CONCLUSÃO**

Diante dos dados coletados e analisados por esta revisão, conclui-se que há um grande escopo de fatores de risco ao desenvolvimento de calcificação valvar nos pacientes com doença renal crônica, sendo os principais a idade, estágios avançados da doença bem como a duração da terapia renal substitutiva, hipoalbuminemia, citocinas e outros agentes inflamatórios e os produtos envolvidos no metabolismo do hiperparatireoidismo secundário.

## 9 REFERÊNCIAS

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5 SUPPL. 3):112–9.
2. Maher ER, Young G, Smyth-Walsh B, Pugh S, Curtis JR. Aortic and Mitral Valve Calcification in Patients With End-Stage Renal Disease. *Lancet.* 1987;330(8564):875–7.
3. Marwick TH, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Chronic kidney disease and valvular heart disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019;96(4):836–49.
4. Raggi P, Bellasi A, Gamboa C, Ferramosca E, Ratti C, Block GA, et al. All-cause mortality in hemodialysis patients with heart valve calcification. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(8):1990–5.
5. Goldman ADC. *Goldman Cecil: Medicina.* Saunders Elsevier. 2014;24<sup>a</sup> ed. RJ:4064–94.
6. Rostand G, Victor G, Rostand SG. Cardiovascular complications in Renal Failure. *J Am Soc Nephrol.* 1991;1053–62.
7. Umana E, Ahmed W, Alpert MA. Umana, E., Ahmed, W., & Alpert, M. A. (2003). Valvular and perivalvular abnormalities in end-stage renal disease. *American Journal of the Medical Sciences*, 325(4), 237–242. <https://doi.org/10.1097/00000441-200304000-00010> Valvular and perivalvular abnormal. *Am J Med Sci [Internet].* 2003;325(4):237–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-200304000-00010>
8. Services M, Survey NE. *US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States.* 2019;73:8–10.
9. Tian Y, Feng S, Zhan Z, Lu Y, Wang Y, Jiang S, et al. Risk factors for new-onset cardiac valve calcification in patients on maintenance peritoneal dialysis. *CardioRenal Med.* 2015;6(2):150–8.
10. Usuku H, Yamamoto E, Oike F, Tsunoda R, Nishigami K, Sakaguchi T, et al. Development of caseous calcification of mitral annulus after initiation of hemodialysis therapy. *J Cardiol Cases [Internet].* 2019;19(6):190–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2019.02.002>
11. Wang C, Jiang L, Feng S, Shi Y, Shen H, Shi X, et al. Risk factor analysis of calcification in aortic and mitral valves in maintenance peritoneal dialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37(4–5):488–95.
12. Querido S, Quadros Branco P, Silva Sousa H, Adragão T, Araújo Gonçalves P, Gaspar MA, et al. Hypervolemia, hypoalbuminemia and mitral calcification as markers of cardiovascular risk in peritoneal dialysis patients. *Rev Port Cardiol.* 2017;36(9):599–604.
13. Milik A, Hryniewicz E. *KDIGO. IFAC Proc Vol.* 2014;19(1):4477–83.

14. Martin LC, Franco RJDS. A doença renal como fator de risco cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(6):432–6.
15. Marinho AWGB, Penha A da P, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cad Saúde Coletiva.* 2017;25(3):379–88.
16. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C yuan. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296–305.
17. Culeton BF, Larson MG, Wilson PWF, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int.* 1999;56(6):2214–9.
18. Tonelli M, Wiebe N, Culeton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: A systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):2034–47.
19. R. Langendorf CLP. The heart in uremia. *Cardiology.* 1981;66(Suppl. 2):138–45.
20. Tsai WC, Wu HY, Peng Y Sen, Ko MJ, Wu MS, Hung KY, et al. Risk factors for development and progression of chronic kidney disease: A systematic review and exploratory meta-analysis. *Med (United States).* 2016;95(11):1–9.
21. Hou YC, Lu CL, Lu KC. Mineral bone disorders in chronic kidney disease. *Nephrology.* 2018;23:88–94.
22. Ternacle J, Côté N, Krapf L, Nguyen A, Clavel MA, Pibarot P. Chronic Kidney Disease and the Pathophysiology of Valvular Heart Disease. *Can J Cardiol [Internet].* 2019;35(9):1195–207. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.05.028>
23. Fujii H, Joki N. Mineral metabolism and cardiovascular disease in CKD. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21:53–63.
24. Culeton BF, Larson MG, Wilson PWF, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int.* 1999;56(6):2214–9.
25. Plytzanopoulou P, Papatotiriou M, Politis P, Parissis C, Paraskevopoulou P, Kehagias I, et al. Malnutrition as a risk factor for cardiac valve calcification in patients under maintenance dialysis: a cross-sectional study. *Int Urol Nephrol [Internet].* 2020;52(11):2205–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02590-z>
26. Huting J. Mitral valve calcification as an index of left ventricular dysfunction in patients with end-stage renal disease on peritoneal dialysis. *Chest.* 1994;105(2):383–8.
27. Wang AYM, Woo J, Wang M, Sea MMM, Ip R, Li PKT, et al. Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(9):1927–36.

28. Ávila-Díaz M, Mora-Villalpando C, Prado-Uribe M del C, Orihuela-Rodriguez O, Villegas-Antelo E, Gómez-Noriega AM, et al. De novo development of heart valve calcification in incident peritoneal dialysis patients. *Arch Med Res.* 2013;44(8):638–44.
29. Abd alamir M, Radulescu V, Goyfman M, Mohler ER, Gao YL, Budoff MJ, et al. Prevalence and correlates of mitral annular calcification in adults with chronic kidney disease: Results from CRIC study. *Atherosclerosis.* 2015;242(1):117–22.
30. Asselbergs FW, Mozaffarian D, Katz R, Kestenbaum B, Fried LF, Gottdiener JS, et al. Association of renal function with cardiac calcifications in older adults : the cardiovascular health study. 2009;(October 2008):834–40.
31. Ávila-Díaz M, De novo development of heart valve calcification in incident peritoneal dialysis patients.pdf.
32. Chen Y, Chen Y xia. The Clinical Value of Klotho and FGF23 in Cardiac Valve Calcification Among Patients with Chronic Kidney Disease. 2021;857–66.
33. Di Lullo L, Gorini A, Bellasi A, Morrone LF, Rivera R, Russo L, et al. Fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone predict extent of aortic valve calcifications in patients with mild to moderate chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2015;8(6):732–6.
34. Engole Y, Lubenga Y, Nlandu Y, R. Makulo J, Mokoli V, Kahindo C, et al. Prevalence, Location, and Determinants of Valvular Calcifications in Congolese Patients on Chronic Hemodialysis: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2020;31(5):927–36.
35. Martínez Fernández L, Sánchez-Alvarez JE, Morís de la Tassa C, Bande Fernández JJ, María V, Fernández E, et al. Risk factors associated with valvular calcification in patients with chronic kidney disease. Analysis of NEFRONA study. *Nefrol (English Ed.)* 2021;41(3):337–46.
36. Fox CS, Larson MG, Vasan RS, Guo C yu, Parise H, Levy D, et al. Cross-Sectional Association of Kidney Function with Valvular and Annular Calcification : The Framingham. 2006;521–7.
37. Genctoy G, Eldem O, Ergun T, Arikan S. Periaortic Fat Tissue : A Predictor of Cardiac Valvular Calcification , Malnutrition , Inflammation , and Atherosclerosis Components in Hemodialysis Patients. 2015;
38. Guerraty MA, Chai B, Hsu JY, Ojo AO, Gao Y, Yang W, et al. Relation of aortic valve calcium to chronic kidney disease (from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study). *Am J Cardiol.* 2015;115(9):1281–6.
39. Guo J, Zeng M, Zhang Y, Huang H, Yang G, Xu F, et al. Serum Alkaline Phosphatase Level Predicts Cardiac Valve Calcification in Maintenance Hemodialysis Patients. *Blood Purif.* 2020;49(5):550–9.
40. Hoshina M, Wada H, Sakakura K, Kubo N, Ikeda N, Sugawara Y, et al. Determinants of progression of aortic valve stenosis and outcome of adverse events in hemodialysis patients. *J Cardiol [Internet].* 2012;59(1):78–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2011.10.003>



41. Ikee R, Honda K, Ishioka K, Oka M, Maesato K, Moriya H, et al. Differences in associated factors between aortic and mitral valve calcification in hemodialysis. *Hypertens Res.* 2010;33(6):622–6.
42. Rong S, Qiu X, Jin X, Shang M, Huang Y, Tang Z, et al. Risk factors for heart valve calcification in chronic kidney disease. *Med (United States).* 2018;97(5).
43. Sayarlioglu H, Acar G, Sahin M, Altunoren O, Yavuz YC, Nacar AB, et al. Prevalence and risk factors of valvular calcification in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis.* 2013;7(2):129–34.
44. Silva AP, Viegas CSB, Guilherme P, Tavares N, Dias C, Rato F. Gla-Rich Protein, Magnesium and Phosphate Associate with Mitral and Aortic Valves Calcification in Diabetic Patients with Moderate CKD. 2022.
45. Tian Y, Feng S, Zhan Z, Lu Y, Wang Y, Jiang S, et al. Risk factors for new-onset cardiac valve calcification in patients on maintenance peritoneal dialysis. *CardioRenal Med.* 2015;6(2):150–8.
46. Usuku H, Yamamoto E, Arima Y, Takashio S, Araki S, Sueta D, et al. Accumulation of coronary risk factors is associated with progression of mitral annular calcification in patients undergoing dialysis therapy: A long-term follow-up study. *Int J Cardiol [Internet].* 2019;293:248–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.001>
47. Xiong J qiong, Chen X mei, Liang C ting, Guo W, Wu B li, Du X gang. Prognosis and risk factors for cardiac valve calcification in Chinese end-stage kidney disease patients on combination therapy with hemodialysis and hemodiafiltration. Vol. 44, *Renal Failure.* 2022. p. 224–32.
48. Sayarlioglu H, Acar G, Sahin M, Altunoren O, Yavuz YC, Nacar AB, et al. Prevalence and risk factors of valvular calcification in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis.* 2013;7(2):129–34.
49. Strózecki Pawel and Odrowąż-Sypniewska G, Manitius J. Cardiac valve calcifications and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2005;27(6):733–8.
50. Wang AYM, Wang M, Woo J, Lam CWK, Li PKT, Lui S fai, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: A prospective study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(1):159–68.
51. London GM, Pannier B, Marchais SJ, Guerin AP. Calcification of the aortic valve in the dialyzed patient. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(4):778–83.
52. Ribeiro S, Ramos A, Brandão A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: Role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(8):2037–40.
53. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AI de O, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(4):720–75.

54. Mazzaferro S, Pasquali M, Pugliese F, Barresi G, Carbone I, Francone M, et al. Serum levels of calcification inhibition proteins and coronary artery calcium score: Comparison between transplantation and dialysis. *Am J Nephrol*. 2007;27(1):75–83.
55. Laxton MK. Peritoneal dialysis: An effective yet underused renal replacement therapy. *J Am Acad Physician Assist*. 2016;29(5):40–6.
56. Himmelfarb J, Vanholder R, Tonelli M. The current and future landscape of dialysis. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-0315-4>
57. Doweiko JP, Nompleggi DJ. *Role of Albumin in Human Physiology and Pathophysiology*. 1991;
58. Antunes SA, Campos AF. A hipoalbuminemia parece estar associada a uma maior taxa de hospitalização nos pacientes em hemodiálise. 2015;70–5.
59. Santos NSJ dos, Draibe SA, Kamimura MA, Cuppari L. Albumina sérica como marcador nutricional de pacientes em hemodiálise. 2004;17(3):339–49.
60. Helal I, Smaoui W, Hamida F Ben, Ouniss M, Aderrahim E, Hedri H, et al. Cardiovascular risk factors in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010;21(1):59–62.
61. Honda H. Serum Albumin, C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Fetuin A as Predictors of Malnutrition, Cardiovascular Disease, and Mortality in Patients With ESRD. 2006;47(1):139–48.
62. Shankar A, Sun L, Klein BEK, Lee KE, Muntner P, Nieto J, et al. Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: a population-based cohort study. 2012;80(11):1231–8.
63. Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Vascular calcification: Mechanisms and clinical ramifications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(7):1161–70.
64. Ureña-Torres P, D'Marco L, Raggi P, García-Moll X, Brandenburg V, Mazzaferro S, et al. Valvular heart disease and calcification in CKD: More common than appreciated. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;35(12):2046–53.