

Progressão da doença cardíaca valvar em coorte de doentes em terapia renal substitutiva

Progression of valve heart disease in a cohort of patients undergoing renal replacement therapy

Autores

Maria Eduarda Cavalcanti
Tompson¹ 

José Arthur Viana de
Oliveira Pimentel² 

Manuella de Amorim Silva² 

Marcelo Antônio Oliveira
Santos-Veloso^{2,3,4} 

Andrea Bezerra de Melo da
Silveira Lordsleem^{4,5} 

Sandro Gonçalves de Lima^{4,5} 

¹Hospital Memorial Jaboatão,
Serviço de Terapia Intensiva,
Recife, PE, Brasil.

²Hospital Alfa, Serviço de Clínica
Médica, Recife, PE, Brasil.

³Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de
Biotecnologias, Recife, PE, Brasil.

⁴Centro Universitário Maurício de
Nassau, Faculdade de Medicina,
Recife, PE, Brasil.

⁵Universidade Federal de
Pernambuco, Hospital das
Clínicas, Serviço de Cardiologia,
Recife, PE, Brasil.

Data de submissão: 29/03/2023.

Data de aprovação: 27/07/2023.

Data de publicação: 13/11/2023.

Correspondência para:

Sandro Gonçalves de Lima.
E-mail: sandrolima2002@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0036pt>

RESUMO

Introdução: Doenças cardiovasculares são uma causa significativa de morte em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC). A calcificação valvar é preditor de mortalidade cardiovascular e doença arterial coronariana.

Objetivo: Avaliar a frequência, fatores associados e progressão de valvopatias em pacientes com DRC. **Métodos:** Coorte retrospectiva com 291 pacientes ambulatoriais no Hospital das Clínicas de Pernambuco. Inclusão: ≥ 18 anos com DRC e valvopatia; exclusão: tratamento conservador ou dados incompletos. Variáveis clínicas e laboratoriais foram comparadas e categorizadas por tempo de terapia dialítica (TTD): < 5 anos, 5–10 anos, > 10 anos. Foram aplicados os testes Qui-quadrado, exato de Fisher, ANOVA, Kruskal-Wallis. Associação entre valvopatia e TTD foi avaliada por regressão binária. Significância foi definida como $p < 0,05$. **Resultados:** A valvopatia mitral foi encontrada em 82,5% (240) dos casos, seguida da aórtica (65,6%; 86). Houve progressão da doença valvar em 106 (36,4%) pacientes. Não houve associação entre valvopatias aórtica, pulmonar, mitral ou tricúspide e TTD. Hiperparatireoidismo secundário foi a única variável explicativa significativa na regressão para valvopatia mitral (OR 2,59 [IC95%: 1,09–6,18]; $p = 0,031$). **Conclusão:** Encontramos alta frequência de valvopatias, especialmente mitral e aórtica, em pacientes com DRC. Não houve associação entre TTD e valvopatia.

Descritores: Valvopatias Cardíacas; Insuficiência Renal Crônica; Calcificação.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular disease is an important cause of death among patients with chronic kidney disease (CKD). Valve calcification is a predictor of cardiovascular mortality and coronary artery disease. **Objective:** To assess heart valve disease frequency, associated factors, and progression in CKD patients. **Methods:** We conducted a retrospective study on 291 CKD patients at Hospital das Clínicas de Pernambuco. Inclusion criteria were age ≥ 18 with CKD and valve disease, while those on conservative management or with missing data were excluded. Clinical and laboratory variables were compared, and patients were categorized by dialysis duration (< 5 years; 5–10 years; > 10 years). Statistical tests, including chi-square, Fisher's exact, ANOVA, and Kruskal-Wallis, were employed as needed. Simple and multivariate binary regression models were used to analyze valve disease associations with dialysis duration. Significance was defined as $p < 0.05$. **Results:** Mitral valve disease was present in 82.5% (240) of patients, followed by aortic valve disease (65.6%; 86). Over time, 106 (36.4%) patients developed valve disease. No significant association was found between aortic, pulmonary, mitral, or tricuspid valve disease and dialysis duration. Secondary hyperparathyroidism was the sole statistically significant factor for mitral valve disease in the regression model (OR 2.59 [95% CI: 1.09–6.18]; $p = 0.031$). **Conclusion:** CKD patients on renal replacement therapy exhibit a high frequency of valve disease, particularly mitral and aortic valve disease. However, no link was established between dialysis duration and valve disease occurrence or progression.

Keywords: Heart Valve Diseases; Chronic Kidney Failure; Calcification.

INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é um problema de saúde pública global, ocasionando alta morbimortalidade e custos ao sistema de saúde. A prevalência da DRC em países desenvolvidos varia entre 10-15%^{1,2}. No Brasil, houve aumento significativo na última década, e em 2019 cerca de 139.691 pacientes realizavam diálise³.

Nos pacientes com DRC, as doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte. Dentre elas, destaca-se a calcificação valvar mitral e aórtica, sendo esta última considerada boa preditora de mortalidade cardiovascular^{4,5}.

A valvopatia aórtica é mais prevalente e grave nos portadores de DRC, em relação à população geral⁶. A calcificação mitral é tão frequente quanto 40% e sua extensão está associada à maior mortalidade por qualquer causa⁷.

Pacientes dialíticos parecem apresentar maior incidência e progressão mais rápida de doença valvar, especialmente aórtica, devido ao estado inflamatório sustentado, estresse oxidativo, disfunção do metabolismo mineral ósseo⁸⁻¹¹. Entretanto, três grandes estudos – Framingham OS, MESA e CRIC – não conseguiram estabelecer associação direta entre disfunção renal e estenose aórtica¹¹⁻¹³.

O principal tratamento disponível para doença valvar é a cirurgia de substituição valvar, com suas limitações: próteses mecânicas indicam anticoagulação vitalícia, enquanto as biológicas possuem vida útil de 10–15 anos¹⁴.

O objetivo primário deste estudo foi avaliar a progressão da doença cardíaca valvar nos pacientes portadores de DRC. Os objetivos secundários foram determinar a frequência das valvopatias e outros fatores associados.

MÉTODOS

Foi realizado estudo de coorte retrospectiva, com pacientes DRC acompanhados no ambulatório de doença cardiorrenal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, acompanhados entre março de 2008 e outubro de 2021.

POPULAÇÃO DO ESTUDO

O estudo incluiu: ≥ 18 anos, portadores de DRC conforme definição da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO)¹⁵, com doença valvar documentada por ecocardiograma transtorácico (ECOTT). Foram excluídos pacientes com dados

de prontuário incompletos e aqueles fora de terapia renal substitutiva (TRS).

COLETA DE DADOS E PROCEDIMENTOS

Todos os prontuários do serviço foram revisados e as seguintes informações foram avaliadas: dados antropométricos, clínicos, exames complementares.

O tempo de terapia dialítica (TTD) foi definido como a diferença, em anos, entre a data do início da terapia dialítica e a data da última diálise, visita clínica, transplante ou óbito. Os pacientes foram estratificados em 3 grupos e comparados de acordo com o TDD: < 5 anos; 5–10 anos; > 10 anos.

O ECOTT era realizado na primeira consulta e repetido durante o seguimento conforme decisão do médico assistente. A gravidade e o mecanismo das disfunções valvares (i.e.: calcificação, estenose e/ou regurgitação) foram avaliados conforme as diretrizes da American Society of Echocardiography¹⁶. Quando presentes, as disfunções valvares foram classificadas em leve, moderada ou grave. A progressão de doença valvar foi definida como aumento de pelo menos um grau entre os exames de acompanhamento.

ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados foram analisados descritivamente por meio de frequências absolutas e percentuais. Para avaliar a associação entre as variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson ou o teste Exato de Fisher. A comparação de variáveis quantitativas foi realizada por ANOVA unidirecional para variáveis com distribuição normal, ou Kruskal-Wallis. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para determinar a normalidade.

A associação entre a ocorrência de determinada valvopatia e TTD foi confirmada a partir de um modelo de regressão logística binária, considerando-se a presença das valvopatias (individualmente) como variável dependente e o TTD categórico como variável independente. No caso de associação positiva, foi realizado ajuste para as variáveis basais com diferenças estatisticamente significantes através de modelo de regressão binário multivariado. Para os modelos de regressão, foram apresentados a *Odds Ratio* (OR) e seu intervalo de confiança 95% (IC95%) como medidas de associação.

As análises estatísticas foram realizadas através do *software Statistical Package for the Social Sciences* versão 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA). A margem de

erro utilizada na decisão de todos os testes estatísticos foi de 5%.

ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê Institucional de Ética em Pesquisa, sob CAAE nº 51098221.7.0000.8807. O início da coleta de dados ocorreu somente após a devida aprovação ética.

A coleta do termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensada por se tratar de estudo retrospectivo.

RESULTADOS

Inicialmente 568 prontuários foram revisados, dos quais 347 pacientes foram elegíveis para inclusão no estudo e, destes, 56 foram excluídos. A amostra final foi composta por um total de 291 pacientes,

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA, ESTRATIFICADAS DE ACORDO COM TEMPO DE TERAPIA DIALÍTICA (TTD)

	TTD < 5 anos (n = 77)	TTD 5-10 anos (n = 113)	TTD > 10 anos (n = 101)	p-valor
Idade (anos)	56,9 ± 13,9	52,7 ± 12,2	52,0 ± 11,5	0,001 [†]
Sexo feminino	49,3% (38)	51,3% (58)	53,4% (54)	0,85 [‡]
TRS				
Hemodiálise	66,2% (51)	73,4% (83)	77,2% (78)	0,01 [‡]
Diálise peritoneal	11,6% (9)	5,3% (6)	1,9% (2)	0,03 [‡]
Transplante	11,6% (9)	15,0% (17)	21,7% (22)	0,004 [‡]
TFG (mL/min/1,73m ²)				
89-60	2,5% (2)	2,6% (3)	0,0% (0)	0,22 [‡]
59-30	0,0% (0)	3,5% (4)	3,9% (4)	
15-29	5,2% (4)	17% (2)	2,9% (3)	
<15	49,3% (38)	53,9% (61)	67,3% (68)	
Comorbidades				
HAS	80,5% (62)	86,7% (98)	82,1% (83)	0,59 [‡]
DM	51,9% (40)	15,0% (17)	9,9% (10)	< 0,001 [‡]
Dislipidemia	19,5% (15)	24,8% (28)	20,7% (21)	0,65 [‡]
Tabagismo	40,3% (31)	31% (35)	96,0% (97)	0,33 [‡]
Obesidade	7,8% (6)	6,2% (7)	2,9% (3)	0,35 [‡]
DAC prévia	13% (10)	6,2% (7)	13,9% (14)	0,14 [‡]
AVC	7,8% (6)	11,5% (13)	11,9% (12)	0,63 [‡]
DAP	6,5% (5)	8,0% (9)	4,0% (4)	0,47 [‡]
Exames laboratoriais				
PTH (pg/mL)	726 ± 1086	1335 ± 924	1357 ± 928	0,002 [§]
Fósforo (mg/dL)	5,3 ± 1,4	5,6 ± 1,5	5,3 ± 1,4	0,37 [†]
Cálcio total (mg/dL)	9,5 ± 1,1	9,8 ± 1,3	10,0 ± 1,4	0,002 [§]
Colesterol total (mg/dL)	171,8 ± 62,0	187,2 ± 120,6	164,1 ± 50,4	0,40 [§]
LDL colesterol (mg/dL)	92,8 ± 50,0	94,0 ± 38,4	80,4 ± 37,1	0,18 [§]
Triglicerídeos (mg/dL)	200,9 ± 232,3	164,8 ± 83,1	148,1 ± 98,9	0,24 [§]
25-Vitamina D (ng/mL)	37,3 ± 11,8	27,8 ± 5,3	-	0,18 [§]
Fosfatase alcalina (U/L)	362,4 ± 337,5	710 ± 1052	505,1 ± 661	0,54 [§]
PCR (mg/L)	1,46 ± 1,49	4,14 ± 8,32	2,33 ± 3,59	0,21 [§]

TTD: tempo de terapia dialítica; TRS: terapia renal substitutiva; TFG: taxa de filtração glomerular; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DAC: doença arterial coronariana; AVC: acidente vascular cerebral; DAP: doença arterial periférica; PTH: paratormônio; LDL: low-density lipoprotein; PCR: proteína C reativa.

[†]ANOVA; [‡]Chi-square; [§]Kruskal-Wallis.

com predomínio do gênero feminino (51,5%) e idade média de 53,5 anos. As características clínicas basais da população estudada estão descritas na Tabela 1.

A valvopatia mitral foi a mais frequentemente (82,5%) observada, seguida pela valvopatia aórtica (65,6%). Durante o seguimento ambulatorial, houve progressão da doença valvar em 106 (36,4%) pacientes. A cirurgia de troca valvar mitral foi realizada em 5 (1,7%) casos, dos quais 4 tiveram implante de prótese biológica. Após a cirurgia, foi observada calcificação em 2 (50%) próteses biológicas. Mais da metade (53,6%; 156) dos pacientes desenvolveu hiperparatireoidismo secundário à DRC, nos quais a paratireoidectomia foi realizada em 11,3%.

Nas análises univariadas, foram encontradas: associação entre maior TTD e o desenvolvimento de doença valvar mitral (74% *vs.* 83,2% *vs.* 88,1%; $p = 0,048$) e tricúspide (22,1% *vs.* 38,1% *vs.* 40,6%; $p = 0,02$) e maior incidência de hiperparatireoidismo secundário (37,6% *vs.* 54,8% *vs.* 64,3%; $p < 0,001$), inclusive com necessidade de abordagem cirúrgica.

Os acometimentos de valva aórtica ($p = 0,09$) e pulmonar ($p = 0,56$) não tiveram associação com o TTD. Progressão de doença valvar ($p = 0,95$) e calcificação valvar ($p = 0,92$) ocorreram independentemente do TTD (Tabela 2).

Após ajustes para variáveis de confusão, não houve associação entre ocorrência de doença valvar mitral ou tricúspide e o TTD. A presença de hiperparatireoidismo secundário foi a única

variável explicativa que permaneceu estatisticamente significativa no modelo de regressão apenas para valvopatia mitral (OR-ajustado 2,59 [IC95%: 1,09–6,18]; $p = 0,031$) (Tabela 3). Apesar disso, não houve diferenças na mediana dos níveis de PTH sérico quanto à presença de doença valvar (Figura 1).

DISCUSSÃO

As valvopatias mitral e aórtica estão presentes em 30% e 15%, respectivamente, dos pacientes com DRC. Embora sejam as mais prevalentes, todas as valvas cardíacas podem ser afetadas^{17–19}. Nesses pacientes, a prevalência de valvopatia mitral varia entre 25% e 59%¹⁸. Em nosso estudo, a frequência de doença valvar foi semelhante à encontrada na literatura, sendo a valvopatia mitral a mais frequente.

Inúmeros fatores podem predispor ao desenvolvimento de valvopatias na DRC: hipertensão, diabetes, dislipidemia e idade estão relacionados à calcificação valvar e aterosclerose, sugerindo que a aterosclerose sistêmica desempenha um papel fisiopatológico na calcificação da DRC²⁰. Analisamos a associação entre a calcificação valvar geral e de cada valva cardíaca específica com TTD, níveis séricos de colesterol, triglicerídeos, idade, presença de comorbidades, contudo somente hiperparatireoidismo foi um preditor de ocorrência de doença valvar mitral.

Diversos estudos correlacionam calcificação valvar e progressão da doença valvar com deposição de fósforo e cálcio^{18,21–23}. Estudos mais atuais sugerem

TABELA 2 COMPARAÇÃO ENTRE FREQUÊNCIAS DE DOENÇAS VALVARES E FATORES ASSOCIADOS DE ACORDO COM TEMPO DE TERAPIA DIALÍTICA (TTD)

	TTD < 5 anos (n = 77)	TTD 5-10 anos (n = 113)	TTD > 10 anos (n = 101)	p-valor [†]
Presença de doença valvar				
Mitral	74% (57)	83,2% (94)	88,1% (89)	0,048
Tricúspide	22,1% (17)	38,1% (43)	40,6% (41)	0,02
Aórtica	67,5% (52)	58,4% (66)	72,3% (73)	0,09
Pulmonar	1,3% (1)	3,5% (4)	4,0% (4)	0,56
Progressão de doença valvar	33,7% (26)	33,6% (38)	41,5% (42)	0,95
Doença valvar sintomática	13,3% (10)	15,6% (17)	20,6% (20)	0,41
Calcificação valvar	47,1% (33)	46,4% (45)	44,2% (42)	0,92
Hiperparatireoidismo	37,6% (29)	54,8% (62)	64,3% (65)	<0,001
Paratireoidectomia [‡]	6,8% (2/29)	16,1% (10/62)	50,7% (33/65)	<0,001

TTD: tempo de terapia dialítica.

[‡]Proporção de indivíduos submetidos a paratireoidectomia relativo ao total de pacientes diagnosticados com hiperparatireoidismo.

[†]Qui-quadrado.

TABELA 3 MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA SIMPLES E AJUSTADO PARA VARIÁVEIS DE CONFUSÃO

Desfecho	Variáveis independente	Regressão simples, OR (IC 95%)	p-valor	Modelo de regressão ajustado, OR (IC 95%)	p-valor
Valvopatia mitral	TTD < 5 anos	Referência	-	Referência	-
	TDD 5-10 anos	1,73 (0,85-3,52)	0,12	1,83 (0,63-5,33)	0,26
	TDD > 10 anos	2,60 (1,18-5,72)	0,018*	2,25 (0,66-7,67)	0,19
	TRS: Hemodiálise	1,47 (0,67-3,24)	0,33	0,99 (0,23-4,24)	0,99
	Idade	0,99 (0,97-1,02)	0,87	1,01 (0,98-1,04)	0,30
	DM	0,88 (0,47-1,65)	0,71	1,44 (0,48-4,24)	0,50
	Hiperparatireoidismo	1,92 (1,05-3,49)	0,032*	2,59 (1,09-6,18)	0,031*
	TTD < 5 anos	Referência	-	Referência	-
Valvopatia tricúspide	TDD 5-10 anos	2,16 (1,12-4,19)	0,021*	1,37 (0,55-3,36)	0,49
	TDD > 10 anos	2,41 (1,23-4,70)	0,010*	1,02 (0,39-2,65)	0,96
	TRS: Hemodiálise	1,70 (0,83-3,47)	0,14	6,66 (0,82-54,1)	0,07
	Idade	1,00 (0,98-1,02)	0,88	1,00 (0,98-1,03)	0,48
	DM	0,63 (0,36-1,08)	0,09	0,56 (0,24-1,31)	0,18
	Hiperparatireoidismo	1,84 (1,10-3,09)	0,019*	1,86 (0,89-3,87)	0,09

OR: odds ratio, IC95%: intervalo de confiança de 95%; TTD: tempo de terapia dialítica; TRS: terapia renal substitutiva; DM: diabetes mellitus.

*Valor de $p < 0,05$.

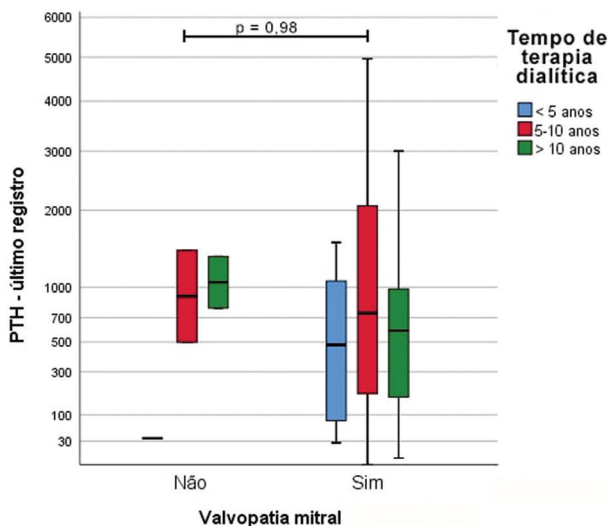


Figura 1. Comparação dos níveis séricos de PTH em relação à existência de doença valvar mitral e tempo de terapia dialítica.

PTH: paratormônio sérico (pg/mL); valor de p calculado pelo teste de Mann-Whitney.

também influência de inflamação e deposição de lipídeos nos mecanismos de calcificação^{21,23,24}. Apesar da alta frequência de alterações nos níveis de cálcio, fósforo e lipídeos evidenciada em nossa pesquisa, não foi identificada associação dessas variáveis com

calcificação valvar. Esse achado é compatível com os estudos de Ikee et al.²¹ e Cui et al.²², nos quais não houve associação entre calcificação mitral e alterações do metabolismo mineral ósseo.

No nosso estudo, a presença de hiperparatireoidismo secundário pareceu ser um preditor para valvopatia mitral. Apesar disto, os níveis séricos de PTH não diferiram entre pacientes com e sem valvopatia mitral, mesmo quando estratificados por TTD. Uma possível explicação é o fato de que mais da metade (50,7%) dos pacientes em terapia dialítica há mais de 10 anos havia realizado paratireoidectomia, de forma a reduzir terapêuticamente os níveis séricos de PTH.

O hiperparatireoidismo secundário à DRC foi descrito anteriormente como um preditor independente de estenose valvar aórtica¹⁷ e níveis elevados de PTH estão associados à extensão da doença valvar aórtica²⁵. A presença de células osteoblasto-like, cristais de hidroxiapatita e superexpressão de proteínas específicas do tecido ósseo podem ser encontradas em valvas calcificadas²⁶. Esses achados reforçam a relevância do mecanismo de calcificação e degeneração cardiovascular, fundamentalmente relacionado à quebra de homeostase cálcio-fósforo,

remodelamento ósseo patológico e redução dos inibidores de calcificação⁴.

O estado pró-calcificante e inflamatório da DRC parece acelerar o desenvolvimento das valvopatias e deterioração das próteses biológicas¹⁹. Em nossa análise não encontramos associação entre progressão da doença valvar e TDD. Dos 4 pacientes submetidos à substituição valvar por prótese biológica, dois apresentaram calcificação da prótese.

Para além dos níveis sérios de PTH, o estado de hiperparatireoidismo depende de uma conjunção de fatores clínicos, tais como: alterações no metabolismo cálcio-fósforo, atividade da vitamina D, estado nutricional e inflamatório. O hiperparatireoidismo secundário na DRC pode ocorrer, também, devido a raquistismo, má-absorção e pseudo-hipoparatireoidismo²⁷.

De forma semelhante, a síndrome de calcificação cardiovascular prematura na DRC depende do estado de hiperparatireoidismo secundário, hiperfosfatemia, doença mineral óssea e alterações cardiovasculares relacionadas à uremia. As TRS influenciam vários fatores de risco cardiovascular de forma diferente, entretanto é especulativo como essas alterações se traduzem em graus distintos de calcificação valvular²⁸.

Este estudo tem algumas limitações: foi realizado de maneira retrospectiva em um único centro com amostra de conveniência; a obtenção de dados foi deficitária devido à ausência na padronização dos registros; os ecocardiogramas foram realizados por diferentes operadores, o que pode ter gerado algumas inconsistências.

Apesar dessas limitações, nosso estudo teve como ponto forte a avaliação de pacientes DRC com valvopatia pulmonar e tricúspide, subtipos pouco estudados na literatura.

CONCLUSÃO

Encontramos elevada frequência de valvopatia nos pacientes com DRC em TRS, sobretudo mitral e aórtica. Não foi encontrada associação entre TTD, ocorrência e/ou progressão da doença valvar e apenas o hiperparatireoidismo secundário esteve associado à ocorrência de valvopatia mitral.

DECLARAÇÕES

Trabalho realizado no: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Av. Prof.

Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife, PE, Brasil, CEP 50670-901

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

MECT: coleta de dados, escrita do manuscrito, edição e aprovação final; JAVOP: coleta de dados, escrita do manuscrito, edição e aprovação final; MAS: coleta de dados, escrita do manuscrito, edição e aprovação final; MAOSV: desenho do estudo, análise de dados, revisão crítica do manuscrito, edição e aprovação final; ABMSL: concepção e desenho do estudo, supervisão do estudo, revisão crítica do manuscrito, edição e aprovação final; SGL: concepção e desenho do estudo, análise de dados, supervisão do estudo, revisão crítica do manuscrito, edição e aprovação final.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver qualquer conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Marinho AWGB, Penha AP, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cad Saude Colet*. 2017;25(3):379–88. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-462x201700030134>.
2. Aguiar LK, Prado RR, Gazzinelli A, Malta DC. Factors associated with chronic kidney disease: epidemiological survey of the National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol*. 2020;23:e200044. PubMed PMID: 32520099.
3. Neves PDMM, Sesso RCC, Thomé FS, Lugon JR, Nascimento MM. Brazilian dialysis survey 2019. *Braz J Nephrol*. 2021;43(2):217–27. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2020-0161>.
4. Rattazzi M, Bertacco E, Del Vecchio A, Puato M, Faggini E, Pauletto P. Aortic valve calcification in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(12):2968–76. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft310>.
5. Hénaut L, Candellier A, Boudot C, Grissi M, Mentaverri R, Choukroun G, et al. New insights into the roles of monocytes/macrophages in cardiovascular calcification associated with chronic kidney disease. *Toxins (Basel)*. 2019;11(9):E529. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/toxins11090529>. PubMed PMID: 31547340.
6. Shuvy M, Abedat S, Eliaz R, Abu-Rmeileh I, Abu-Snieneh A, Ben-Dov IZ, et al. Hyperphosphatemia is required for initiation but not propagation of kidney failure-induced calcific aortic valve disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;317(4):H695–704. doi: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00765.2018>. PubMed PMID: 31398059.
7. 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. PubMed PMID: 28843932.
8. Vavilis G, Bäck M, Occhino G, Trevisan M, Bellocchio R, Evans M, et al. Kidney dysfunction and the risk of developing aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(3):305–14. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.068>. PubMed PMID: 30678761.
9. Mihai S, Codrici E, Popescu ID, Enciu AM, Albulescu L, Necula LG, et al. Inflammation-related mechanisms in

- chronic kidney disease prediction, progression, and outcome. *J Immunol Res.* 2018;2018:2180373. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/2180373>. PubMed PMID: 30271792.
10. Massera D, Kizer JR, Dweck MR. Mechanisms of mitral annular calcification. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(5):289–95. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2019.07.011>. PubMed PMID: 31402089.
 11. Fox CS, Larson MG, Vasan RS, Guo CY, Parise H, Levy D, et al. Cross-sectional association of kidney function with valvular and annular calcification: the Framingham heart study. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(2):521–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2005060627>. PubMed PMID: 16382018.
 12. Kanjanathai S, Nasir K, Katz R, Rivera JJ, Takasu J, Blumenthal RS, et al. Relationships of mitral annular calcification to cardiovascular risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2010;213(2):558–62. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.08.072>. PubMed PMID: 20926076.
 13. 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.02.011>. PubMed PMID: 25791240.
 14. Yutzev KE, Demer LL, Body SC, Huggins GS, Towler DA, Giachelli CM, et al. Calcific aortic valve disease: a consensus summary from the Alliance of Investigators on Calcific Aortic Valve Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2387–93. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.302523>. PubMed PMID: 25189570.
 15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021;99(3S):S1–87. PubMed PMID: 33637192.
 16. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1–64. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2018.06.004>. PubMed PMID: 30282592.
 17. 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.06.025>. PubMed PMID: 31543156.
 18. 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.* 2020;35(12):2046–53. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfz133>.
 19. 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.* 2019;35(9):1195–207. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2019.05.028>. PubMed PMID: 31472817.
 20. Ix JH, Shlipak MG, Katz R, Budoff MJ, Shavelle DM, Probstfield JL, et al. Kidney function and aortic valve and mitral annular calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis.* 2007;50(3):412–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.05.020>. PubMed PMID: 17720520.
 21. 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/hr.2010.44>. PubMed PMID: 20379193.
 22. Cui L, Rashdan NA, Zhu D, Milne EM, Ajuh P, Milne G, et al. End stage renal disease-induced hypercalcemia may promote aortic valve calcification via Annexin VI enrichment of valve interstitial cell derived-matrix vesicles. *J Cell Physiol.* 2017;232(11):2985–95. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.25935>. PubMed PMID: 28369848.
 23. Mohler ER. Mechanisms of aortic valve calcification. *Am J Cardiol.* 2004;94(11):1396–402. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.08.013>.
 24. Rong S, Qiu X, Jin X, Shang M, Huang Y, Tang Z, et al. Risk factors for heart valve calcification in chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(5):e9804. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000009804>. PubMed PMID: 29384880.
 25. 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfv073>. PubMed PMID: 26613033.
 26. Hekimian G, Boutten A, Flamant M, Duval X, Dehoux M, Benessiano J, et al. Progression of aortic valve stenosis is associated with bone remodelling and secondary hyperparathyroidism in elderly patients--the COFRASA study. *Eur Heart J.* 2013;34(25):1915–22. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs450>. PubMed PMID: 23329150.
 27. van der Plas WY, Noltes ME, van Ginhoven TM, Kruijff S. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: a narrative review. *Scand J Surg.* 2020;109(4):271–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/1457496919866015>. PubMed PMID: 31364494.
 28. Brandenburg VM, Schuh A, Kramann R. Valvular calcification in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(6):464–71. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2019.10.004>. PubMed PMID: 31831124.