

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**LUCI CARLA CARVALHO**

**CALCIFICAÇÃO VASCULAR INTRACRANIANA EM PACIENTES IDOSOS COM  
DOENÇA RENAL CRÔNICA: RELAÇÃO COM KLOTHO**

**São Paulo, SP**

**2021**

**LUCI CARLA CARVALHO**

**CALCIFICAÇÃO VASCULAR INTRACRANIANA EM PACIENTES IDOSOS COM  
DOENÇA RENAL CRÔNICA: RELAÇÃO COM KLOTHO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho, para obtenção do título de mestre em ciências

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Rosilene Motta Elias

**São Paulo, SP**

**2021**

## Ficha Catalográfica

Carvalho, Luci Carla.

Calcificação vascular intracraniana em pacientes idosos com doença renal crônica: relação com klotho. / Luci Carla Carvalho. 2021.

56 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2021.

Orientador (a): Profª. Drª. Rosilene Motta Elias.

1. Doença renal crônica. 2. Tomografia de crânio. 3. Hipertensão arterial. 4. Klotho.

I. Elias, Rosilene Motta. II. Título.

CDU 616



São Paulo 10 de dezembro de 2020

**TERMO DE APROVAÇÃO**

Aluna: LUCI CARLA DIAS BATISTA CARVALHO

Título da dissertação: **ACHADOS DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE CRÂNIO EM PACIENTES IDOSOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA.**

Presidente: PROFA. DRA. ROSIENE MOTTA ELIAS

Membro: PROFA. DRA. MARIA APARECIDA DALBONI

Membro: PROFA. DRA. MELANE RIBEIRO CUSTODIO

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Carlos Alberto e Vera Lucia, que sempre me acompanharam em meus sonhos e que compartilharam comigo este objetivo, me ajudando com meus filhos para que eu pudesse me dedicar ao Mestrado. Obrigada por vocês existirem.

Ao meu marido Sergio e meus filhos Antonio Filho e Carlos Miguel, que sempre me apoiaram aceitando por muitas vezes minhas angústias, momentos de ausência e chatices, sem reclamar. Sabiam o momento de me acolher e de me incentivar. Vocês fazem parte da minha vida, amo vocês.

À minha irmã e amigos que sempre torceram por mim e que em algum momento desta caminhada estiveram ao meu lado me auxiliando.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus por ter me concedido o dom da vida, coragem e força para poder realizar meus objetivos.

À Universidade Nove de Julho (UNINOVE) por ter me proporcionado este crescimento acadêmico.

À Força Aérea Brasileira (FAB) por ter entrado em minha vida e me proporcionado esta oportunidade de adquirir conhecimentos.

Agradeço à minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dra. Rosilene Motta Elias, por todo apoio nos momentos difíceis pelos quais passamos durante a confecção dessa Dissertação, pelo seu acolhimento e principalmente por ter dividido seus conhecimentos comigo.

Determinação, coragem e autoconfiança são fatores decisivos para o sucesso. Se estamos possuídos por uma inabalável determinação, conseguiremos superá-los. Independentemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho.

Dalai Lama

## RESUMO

**Introdução:** Diante do aumento da expectativa de vida e da prevalência de diabetes e hipertensão arterial, tem-se observado um aumento da população idosa com doença renal crônica (DRC). Calcificações vasculares são frequentes em idosos e em pacientes com DRC. Estudos experimentais apontam a relação entre concentração da proteína Klotho e calcificação vascular. Este estudo propõe a avaliação de calcificação de vasos intracranianos e sua relação com Klotho.

**Métodos:** Esta é uma subanálise de TCs realizadas em um estudo cujo objetivo é avaliar a relação de cognição com marcadores do metabolismo mineral. Foram avaliadas 60 TCs de pacientes portadores de DRC não dialítica (Estágios 4 e 5). Dados clínicos, bioquímicos e demográficos foram coletados.

**Resultados:** A idade média foi de  $81 \pm 7$  anos (65% homens, 93% com hipertensão arterial e 48% com diabetes). A mediana da concentração de Klotho foi 783 (610, 994) pg/ml. Calcificação vascular foi observada em 18 pacientes (30%). Estes pacientes não se distinguiram dos demais quanto ao sexo, idade, índice de massa corporal, pressão arterial, albumina, creatinina, colesterol, cálcio, fósforo e fator de crescimento de fibroblastos-23. Eles tinham um percentual um menor de hipertensão (83,3 vs. 96,6%,  $p=0,042$ ) e uma menor concentração de Klotho [613 (509 - 805) vs. 824 (704, 1042),  $p=0,009$ ]. Esta diferença permaneceu significativa após ajuste para idade, função renal e fatores clássicos de risco cardiovascular tais como diabetes, pressão arterial e colesterol.

**Conclusão:** Pacientes idosos com DRC moderada a grave apresentam calcificação vascular intracraniana em associação com menor concentração de Klotho.

**Palavras-chave:** doença renal crônica; tomografia de crânio; hipertensão arterial; klotho



## ABSTRACT

**Introduction:** In view of the increase in life expectancy and the prevalence of diabetes and arterial hypertension, an increase in the elderly population with chronic kidney disease (CKD) has been observed. Vascular calcification is frequent in elderly and in patients with CKD. Some experimental studies have been observed a relationship between Klotho and vascular calcification. Thus, it is possible that Klotho is a risk factor for vascular calcification in patients with CKD. This study proposes the assessment of the association between intracranial vessel calcification and serum Klotho.

**Methods:** This is a subanalysis of CTs performed in a study evaluating the association between cognition with markers of mineral and bone metabolism. We evaluated 60 CTs of patients with stages 4 and 5 CKD not on dialysis. Clinical, biochemical, and demographic data were collected. The CT was reported in a structured way, following the same sequence in all patients. Only vascular but not parenchymal calcification was evaluated.

**Results:** Patients aged  $81 \pm 7$  years (65% men, 93% with hypertension, and 48% with diabetes). The median Klotho concentration was 783 (610, 994) pg/ml. Vascular calcification was observed in 18 patients (30%). Patients with intracranial vascular calcification were not distinguished from those without calcification regarding sex, age, body mass index, blood pressure, albumin, creatinine, cholesterol, calcium, phosphorus, and fibroblast growth factor 23. They had a slightly lower percentage of hypertension (83.3 vs. 96.6%,  $p = 0.042$ ), and a lower concentration of Klotho [613 (509 - 805) vs. 824 (704, 1042),  $p = 0.009$ ]. This difference remained significant even after adjusting for age, renal function, and classical cardiovascular risk factors such as diabetes, blood pressure, and cholesterol.

**Conclusion:** Patients with moderate to severe CKD present intracranial vascular calcification in association with lower Klotho concentration.

**Keywords:** chronic kidney disease; skull tomography; arterial hypertension; Klotho

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Doença Renal Crônica.....	2
1.2	Doença Renal Crônica no idoso.....	3
1.3	Calcificação vascular.....	5
1.4	Klotho.....	7
1.5	Tomografia de crânio no idoso com Doença Renal Crônica.....	9
1.6	Justificativa.....	12
2	OBJETIVOS.....	13
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
3.1	Pacientes.....	16
3.2	Coleta de dados clínicos.....	16
3.3	Tomografia computadorizada de crânio.....	17
3.4	Análise Estatística.....	19
4	RESULTADOS.....	20
5	DISCUSSÃO.....	28
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	32
7	REFERÊNCIAS.....	34
8	ANEXOS.....	40

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Avaliação das lesões encontradas na tomografia de crânio.....	18
<b>Tabela 2.</b>	Características dos pacientes .....	21
<b>Tabela 3.</b>	Características dos pacientes conforme a presença de calcificação vascular.....	25
<b>Tabela 4.</b>	Regressão logística multivariada de fatores associados à calcificação vascular.....	27

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Classificação da DRC segundo as diretrizes do KDIGO (KDIGO, 2003).....	3
<b>Figura 2.</b>	Comparação da taxa de fecundidade total do Brasil e São Paulo.	4
<b>Figura 3.</b>	Comparação do índice de envelhecimento no Brasil e São Paulo	4
<b>Figura 4.</b>	Interação entre Klotho e calcificação vascular.....	7
<b>Figura 5.</b>	Esquema ilustrativo das ações do Klotho.....	9
<b>Figura 6.</b>	Achados na tomografia de crânio de acordo com os parâmetros analisados.....	22
<b>Figura 7.</b>	Figura ilustrativa de paciente com hidrocefalia ex-vácuo.....	22
<b>Figura 8.</b>	Lesão expansiva em região temporal esquerda com edema.....	23
<b>Figura 9.</b>	Tomografia computadorizada de crânio mostrando preenchimento de seio maxilar esquerdo.....	24
<b>Figura 10.</b>	Comparação da concentração de Klotho de acordo com a presença de calcificação vascular intracraniana de carótidas e vertebrais.....	26

## ABREVIACOES

CAPpesq	Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
DM	Diabetes mellitus
DRC	Doença Renal Crônica
DRD	Doença renal do diabetes
ESITU	Estudo de Saúde dos Idosos de Tubarão
FGF-23	Fator de crescimento de fibroblasto
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICC	Índice de Comorbidade de Charlson
IMC	Índice de massa corpórea
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
LIM-16	Laboratório de investigação médica
NaP-2a	Cotransportador sódio-fósforo 2a
PTH	Hormônio paratireoidiano
TC	Tomografia computadorizada
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular Estimada
TRPV5	Receptor de potencial transiente vaniloide tipo 5
UH	Unidades Hounsfield
VSMc	Do inglês <i>vascular smooth muscle cell</i>

# 1 Introdução

---

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Doença Renal Crônica

A doença renal crônica (DRC) consiste na presença de lesão renal (geralmente o marcador mais utilizado é a albuminúria) e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina), com duração de pelo menos 3 meses. Em sua fase mais avançada, os rins não conseguem manter a normalidade do meio interno do paciente e há indicação de terapia de substituição renal.

A DRC constitui um importante problema de saúde pública. No Brasil, a prevalência de pacientes mantidos em programa crônico de diálise mais que dobrou nos últimos oito anos. De 24.000 pacientes mantidos em programa dialítico em 1994, alcançamos 59.153 pacientes em 2004 e 123.000 em 2018. A incidência de novos pacientes cresce cerca de 8% ao ano. Em 2018, o número total estimado de pacientes em diálise no país foi de 133.464 e o número de novos pacientes foi de 42.546, um aumento de 54,1% em relação a 2009 (SBN, 2019). O gasto com o programa de diálise e transplante renal no Brasil situa-se ao redor de 1,4 bilhões de reais ao ano e em 2017 tivemos um aumento de 40.000 novos pacientes segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (ROMÃO Jr., 2004).

A detecção precoce da DRC e condutas terapêuticas apropriadas para o retardamento de sua progressão podem reduzir o sofrimento dos pacientes e os custos financeiros associados à DRC. Configuram como as principais causas de DRC a hipertensão arterial e o diabetes mellitus. Os portadores de disfunção renal leve apresentam quase sempre evolução progressiva, insidiosa e assintomática, dificultando um diagnóstico precoce. Assim, a capacitação, a conscientização e vigilância do médico de cuidados primários à saúde são essenciais para o diagnóstico, encaminhamento precoce ao nefrologista e instituição de diretrizes apropriadas para retardar a progressão da DRC, prevenir suas complicações, modificar comorbidades e preparar de forma adequada uma terapia de substituição renal (ROMÃO Jr., 2004).

De acordo com as diretrizes internacionais do *Kidney Disease Improving Global Outcomes - KDIGO* (2013) a DRC é estadiada de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG) e a presença de marcador de lesão, a albuminúria (Figura 1).

Tabela 1. Estágios de taxa de filtração glomerular e albuminúria na doença renal crônica.

				Estágios de albuminúria persistente (mg/g)		
				A1	A2	A3
				Normal a levemente aumentada	Moderadamente aumentada	Severamente aumentada
				< 30	30-300	> 300
Estágios de TFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	1	Normal ou elevada	≥ 90	-	Monitorar	Encaminhar
	2	Redução leve	60-89	-	Monitorar	Encaminhar
	3a	Redução leve a moderada	45-59	Monitorar	Monitorar	Encaminhar
	3b	Redução moderada a grave	30-44	Monitorar	Monitorar	Encaminhar
	4	Redução severa	15-29	Encaminhar	Encaminhar	Encaminhar
5	Falência renal	< 15	Encaminhar	Encaminhar	Encaminhar	

Legenda: Verde: baixo risco (monitorar 1x/ano se presença de DRC); Amarelo: risco moderadamente aumentado (monitorar 1x/ano); Laranja: alto risco (monitorar 2 x/ano); Vermelho: risco muito alto (monitorar 3 x/ano); Vermelho escuro: risco muito alto (monitorar 4x/ano ou mais).

Na ausência de evidências de dano renal, os estágios 1 e 2 não preenchem os critérios para DRC.

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

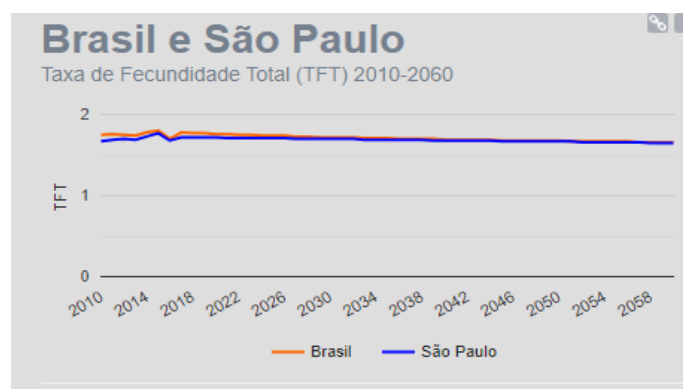
Fonte: Adaptado do KDIGO, 2013.<sup>12</sup>

**Fonte:** Modificado com autorização da Macmillan Publishers Ltd: Kidney International. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17-28

**Figura 1.** Classificação da DRC segundo as diretrizes do KDIGO (KDIGO, 2003).

## 1.2 Doença Renal Crônica no idoso

O processo de envelhecimento faz parte do curso natural da vida. No Brasil, a pirâmide etária tem se modificado de forma radical com a diminuição da taxa de fecundidade (Figura 2) e assim, aumento da população idosa (Figura 3) (IBGE, 2018). Em 2020, projeta-se que o Brasil terá 30 milhões de pessoas idosas, chegando ao ano de 2050 com 253 milhões de pessoas (SAAD, 2016; MENDES et al., 2018).



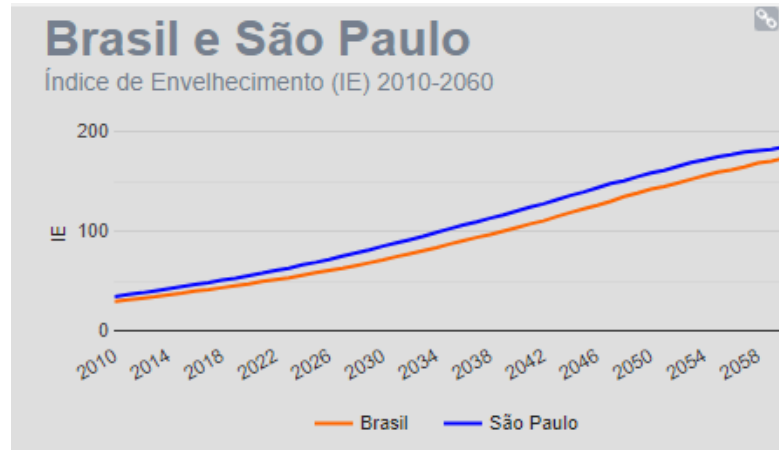
Fonte: IBGE, 2018

Nota: TFT taxa de fecundidade total



**Figura 2:** Comparação da taxa de fecundidade total do Brasil e São Paulo.

A figura 3 compara o índice de envelhecimento no Estado de São Paulo e no Brasil.



**Fonte:** IBGE (2008)

**Nota:** IE: índice de envelhecimento

**Figura 3:** Comparação do índice de envelhecimento no Brasil e São Paulo.

Os gráficos acima permitem a observação de que haverá um real aumento da perspectiva de vida no Brasil, com consequente aumento do número de pessoas idosas.

Neste contexto de envelhecimento, a DRC ganha importância uma vez que a TFG estimada (TFGe) declina com a idade (TONELLI e RIELLA, 2014). Dutra et al. observaram que idosos com TFG normal tinham em média 68 anos e aqueles com TFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> tinham em média 73 anos. Interessante neste estudo foi o achado que mais da metade dos participantes apresentava algum dano renal, o que pode ser atribuída à presença de comorbidades decorrentes do processo de envelhecimento. Desta forma, a idade é fator de risco independente para diminuição da TFG.

Como salientado por Magalhães e Goulart (2015), o tratamento para todos os pacientes com DRC, independentemente da causa, inclui a prevenção de eventos cardiovasculares e a redução da taxa de progressão da doença, retardando ou impedindo a DRC avançada e necessidade de diálise.

Bastos et al. (2011) relatam que no Brasil, a doença renal do diabetes (DRD) é a segunda causa mais frequente de DRC entre os pacientes em tratamento dialítico e já é a mais prevalente em pacientes em diálise peritoneal. A associação do diabetes mellitus (DM) com a DRC aumenta o risco da ocorrência de doença cardíaca, doença vascular periférica, retinopatia, entre outras. A doença cardiovascular, mais que a falência funcional renal na DRD secundária ao DM tipo 2, é o principal fator de risco de mortalidade nestes pacientes.

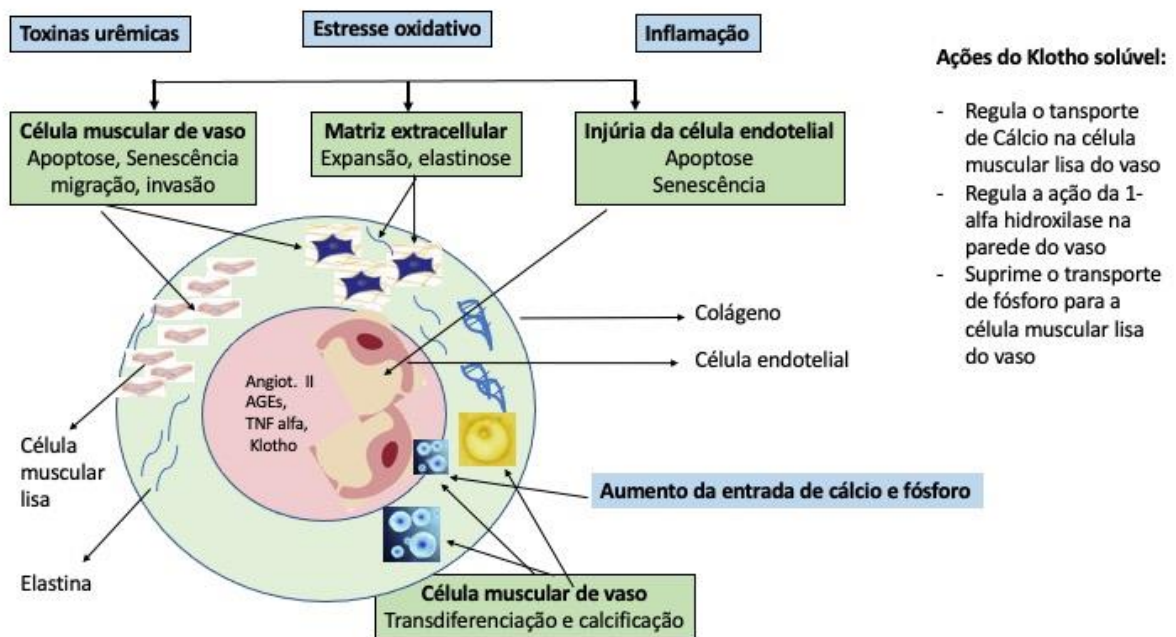
### **1.3 Calcificação vascular**

Calcificação vascular ocorre à medida que envelhecemos e também no contexto da DRC. A calcificação torna o vaso menos complacente (LIBERMAN M. et. al., 2013) e determina um aumento da pressão arterial sistólica, comumente observada em indivíduos idosos (ROBERTS W.C., 1986). Apesar de ter mecanismos fisiológicos, acredita-se hoje que a calcificação, mesmo após ajuste para idade (WILSON P.W. et. al., 2001), leva a um maior risco de doença cardiovascular e mortalidade (WAYHS R et al., 2002).

Em pacientes com DRC a calcificação ocorre tanto na camada média como na camada íntima dos vasos. Além de comorbidades comumente presentes nesta população como o diabetes melitus, outras situações clínicas específicas favorecem a calcificação vascular neste contexto clínico. Neste sentido, desordens do metabolismo mineral e ósseo (DMO-DRC) ganham importância. As DMO-DRC se caracterizam além de alterações laboratoriais tais como aumento da concentração de fósforo, redução de cálcio e vitamina D, aumento do hormônio da paratireoide (PTH), pela presença de calcificação vascular. O aumento do produto cálcio x fósforo, além da ação do PTH e de outros marcadores ósseos propiciam uma mudança nas estruturas da parede do vaso. Assim, em um cenário clínico com presença de toxinas urêmicas, estresse oxidativo e inflamação, comuns em DRC, as células musculares, a matriz extracelular e a célula endotelial sofrem transformações que levam a uma transdiferenciação celular. A entrada de cálcio e fósforo no meio intracelular contribuem fortemente para este desfecho. Neste contexto, o Klotho, proteína identificada com ações nas DMO-DRC também desempenha uma papel importante.

A relação do Klotho com a calcificação vascular foi identificada a partir do reconhecimento de sua participação no metabolismo da vitamina D e da observação que ratos homozigóticos apresentavam, além de todos os aspectos relacionados a senescência, maior grau de calcificação vascular e de tecidos moles. Torres PU et al. (TORRES PU, 2007) salientaram que a prova de conceito da participação do Klotho em fenômenos de calcificação se baseia na recuperação de calcificação ectópica diante da redução de calcitriol, seja pela restrição de fósforo na dieta ou manipulação genética, resultados obtidos em trabalhos experimentais (TSUJIKAWA H, et al., 2003 e RAZZAQUE MS, 2006).

Algumas vias foram identificadas e algumas ainda dependem de comprovação científica mais robusta do envolvimento da proteína Klotho na calcificação vascular. A figura abaixo demonstra as ações envolvidas para explicar a maior chance de calcificação vascular na presença de baixa concentração de Klotho. Na Figura 4 observamos que tanto o envelhecimento como a própria DRC estão relacionados a maior risco de calcificação. As ações ocorrem nas células musculares lisas da parede vascular, que sofrem os fenômenos de apoptose e senescência, na matriz extracelular, que se expande e nas células endoteliais, também suscetíveis à maior apoptose e outros fenômenos de senescência. Desta forma, um cenário de pacientes idosos (desta forma com menor concentração de Klotho) e com DRC é extremamente propenso à calcificação vascular.



**Figura 4.** Interação entre Klotho e calcificação vascular. Em azul fatores que aumentam o risco de calcificação, em verde alterações sofridas pelas estruturas celulares e da parede do vaso.

Acredita-se que o processo de calcificação vascular se assemelha à osteogênese. As células desdiferenciadas a partir de células musculares lisas vasculares (do inglês *vascular smooth muscle cell* – VSMc) foram implicadas no processo de calcificação vascular (SHIOI A et. al. , 1995). Estas células são capazes de promover síntese-reabsorção óssea ao redor dos pontos de calcificação (SHANAHAN C.M. et. al., 1994). Desta forma, a célula muscular lisa se assemelha a uma célula óssea. VSMc expressam receptor de vitamina D, o que fica ainda mais evidente quando são cultivadas com PTH (SMOJEN D. et. al., 2005)

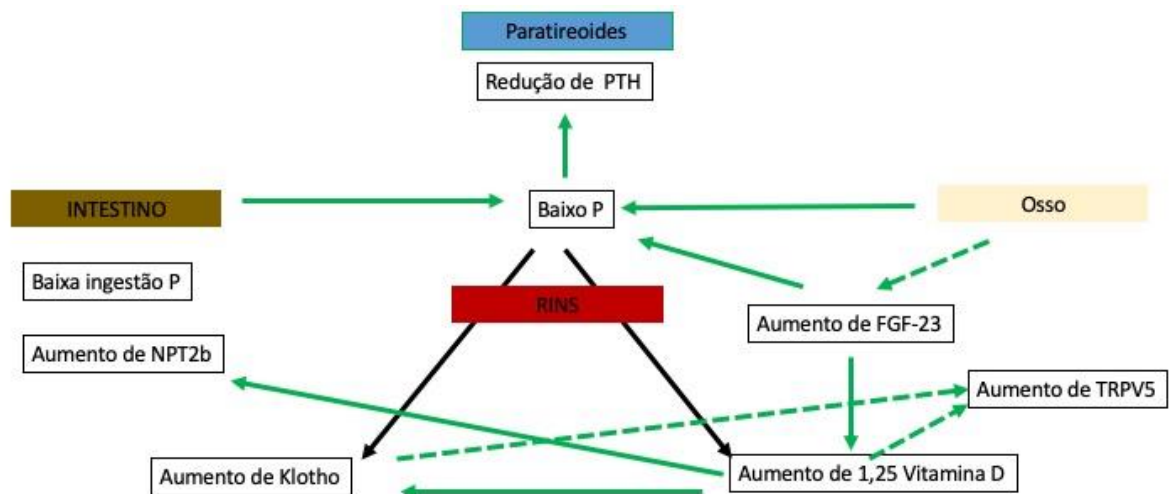
#### 1.4 Klotho

O Klotho, proteína codificada pelo gene do mesmo nome, foi identificado pelo pesquisador japonês Kuro-O e colaboradores em 1997, tendo sido relacionado ao envelhecimento. O nome desta proteína foi inspirado na mitologia grega, pois uma das mulheres que teciam o fio da vida de homens e deuses se chama Klotho, representando, portanto, a longevidade, enquanto suas irmãs Lahkesis e Atropos eram responsáveis, respectivamente pela medida da linha e pelo seu fim.

Vários estudos recentes têm relacionado maiores concentrações de Klotho com proteção contra Alzheimer, Parkinson e doenças cardiovasculares, com menores concentrações nestas doenças e em pacientes com deficiência cognitiva.

A proteína Klotho contém 1012 aminoácidos e está expressa predominantemente no rim (principalmente nos túbulos distais), na paratireoide e no plexo coroide cerebral. No rim esta proteína é expressa na transmembrana e serve como co-receptor do fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF-23). A ligação FGF-23 e Klotho é essencial para a resposta fosfatúrica do FGF-23, com redução dos cotransportadores Na-P. A forma circulante do Klotho é denominada alfa-Klotho, podendo ser identificada na urina e no fluido cérebro-espinhal (MATSUMARA Y et al., 1998). Há ainda a forma secretada do Klotho. O Klotho solúvel é responsável por modular os canais de cálcio receptor de potencial transiente vaniloide tipo 5 (TRPV5), os co-transportadores NaP-2a e o canal de potássio (ROM-K) (HU et al., 2012)

enquanto o secretado age nos canais ROM-K, evitando a sua internalização e promovendo uma maior secreção tubular de potássio (CHA et al., 2009). Na presença de DRC, ocorre uma redução da transcrição renal de Klotho. Estudos em indivíduos saudáveis mostraram que a concentração sérica de Klotho se correlaciona com a creatinina, a ureia e o FGF-23. Sabe-se ainda que a concentração urinária de Klotho diminui em pacientes com DRC (HU et al., 2012). Na figura a seguir estão resumidas as hipóteses das principais ações do Klotho.



1. Uma baixa ingestão de P leva a redução do P sérico, que inibe a produção de paratormônio (PTH) pela paratireoide, que por sua vez age reduzindo a excreção de fósforo (P). 2. O fator de crescimento de fibroblasto (FGF-23) facilita a excreção de P e estimula co-transportadores NPT2 "a" e "c" e facilita síntese de 1,25 vitamina D ativa. O aumento desta vitamina ativa cotransportadores NPT2b e absorção intestinal de P. 3. O Klotho aumenta, em contrapartida, para evitar hiperfosfatemia. O Klotho facilita a ação fosfatúrica do FGF-23 e inibe a síntese de calcitriol. No osso, o Klotho estimula a liberação de P, via TRPV5 (*transient receptor potential vallinoid-5*), que modula a função de osteoclastos, efeito também produzido pelo aumento da vitamina D.

Linha contínua – com comprovação Linha pontilhada: hipótese

Modificado de Torres, PU. *Kidney Int* 2007 71 (8): 730-737

**Figura 5.** Esquema ilustrativo das ações do Klotho.

Na deficiência de Klotho pode haver impacto na sobrevivência, calcificação vascular, remodelação cardíaca e doença óssea em pacientes com DRC (Kooman et al., 2014). Desta forma, uma concentração reduzida de Klotho configura como um fator de risco cardiovascular (FAUL, 2011). A comprovação destas ações do Klotho pode ser obtida a partir da sua inativação, que leva a diversos fenômenos de senescência incluindo enfisema pulmonar, ataxia, perda muscular e osteopenia (KURO-O M, et al., 1997).

### 1.5 Tomografia de crânio no idoso com Doença Renal Crônica

A tomografia computadorizada (TC) tem seu uso reconhecido desde 1972 e é um exame usado mundialmente na avaliação de doenças cerebrais (Beckmann, 2006). A ressonância nuclear magnética, apesar de ser superior no reconhecimento em detalhes da lesão é mais cara, demanda maior tempo e não pode ser usada em caso de próteses, claustrofobia e obesidade. Desta forma, a TC continua sendo empregada amplamente, principalmente nos serviços de emergência (GROSSMAN, 2003).

Ropper et al. (2011) apontam que idosos têm indicação de realizar investigação radiológica por razões diversas, dentre elas:

- Estado confusional
- Mudança no padrão ou aparecimento de cefaleia
- Trauma cranioencefálico
- Convulsões
- Alteração neurológica focal
- Investigação de lesão hipóxica pós parada cardiorespiratória

A TC gera imagens a partir da captura de raios X, que são reconstruídas pelo computador. Dependendo da densidade da estrutura e da quantidade de raios X que passa através desta, as imagens tem cor em escala de preto a branco. Este fenômeno se chama atenuação do raio X, que é quantificado e expresso em unidades Hounsfield (UH), cujos valores variam de -1000 (correspondendo a ar) até 3000 (correspondendo a osso) (ROPPER et al., 2011). A água tem densidade de zero UH e por isso o líquido cefalorraquidiano, que tem valor de atenuação semelhante ao da água, aparece na cor preta na TC. Da mesma forma, quando há a presença de edema, a área aparece menos densa que a estrutura adjacente, mais escura.

A presença de hemorragia deve ser analisada quanto à sua localização, podendo ser intraparenquimatosa, subaracnoide, subdural e extradural. Especificamente em idosos, chama-se a atenção para a hemorragia subdural crônica, causada na maior parte dos casos pela ruptura de veias que drenam para os seios durais. O sangramento em geral é autocontido pelo próprio coágulo.

Um outro ponto a ser examinado em TC é a estrutura e tamanho dos ventrículos e o grau de dilatação. A dilatação, hidrocefalia, nem sempre cursa com aumento da pressão intracraniana. Em idosos, a hidrocefalia devido a atrofia cerebral é

denominada hidrocefalia ex-vácuo. O radiologista descreve esta hidrocefalia em associação com edema intersticial e apagamento dos sulcos corticais. A TC também permite a avaliação de estrutura óssea, útil na identificação de fraturas, que podem ser vistas mesmo sem a utilização de contraste.

Por serem muitas as estruturas a serem avaliadas em um TC, existe a proposta de uma sistematização para o diagnóstico, considerando atenuação, presença de sangue, avaliação de ventrículos e cisternas (anatomia e dilatação), uso de escalas na graduação de hemorragia, quando houver e por fim, presença de drenos, cateteres e artefatos. Desta forma, a interpretação fica homogêna e mais acessível para médicos em emergência (GARCIA e FERREIRA, 2015).

O conhecimento da anatomia do sistema nervoso é de extrema importância na identificação das alterações identificadas pela TC, que geralmente inclui imagens da base do crânio, dos espaços extracranianos e da coluna cervical superior. Segundo a Academia Americana de Neuroradiologia, as imagens obtidas não devem ter espessura maior que 5 mm e preferencialmente ter 3 mm ou menor (AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY, 2018).

O uso de contraste iodado é sempre ponderado diante de uma função renal alterada pelo risco de nefropatia do contraste nesta população (DETRENIS et al., 2007). Sempre que for imprescindível o uso de contraste o médico deve orientar medidas protetivas para diminuir o risco de toxicidade entre estas a hidratação e uso de N-acetil cisteína (DETRENIS et al., 2007).

A realização de TC obedece as indicações mencionadas e não deve ser feita de rotina. Desta forma, estudos que investiguem possíveis alterações encontradas na ausência de uma indicação precisa são escassos.

Um estudo prévio avaliou a presença de calcificação vascular em TC (SEDAGHAT S, et al., 2019) obtidas de 2241 participantes, com e sem disfunção renal. Os autores observaram que a função renal diminuída se associou com calcificação vascular mesmo após ajuste para idade e sexo. Porém, quando foi feito ajuste para a presença de comorbidades (risco cardiovascular) esta associação desapareceu. Portanto, a conclusão dos autores foi que presença de fatores de risco, muito mais do que a função renal em si, explica o achado de calcificação vascular intracraniana. Este estudo porém não avaliou a concentração de klotho ou de qualquer outro marcador de doença mineral e óssea.

O achado de calcificação de vasos intracranianos é observado com frequência, mas poucos estudos envolvem pacientes com DRC. Até onde pudemos observar, nenhum estudo avaliou a concentração de klotho e sua correlação com calcificação vascular na população com DRC, o que foi o principal objetivo do nosso estudo.

## **1.6 JUSTIFICATIVA**

Pacientes idosos com DRC tem alta probabilidade de calcificações vasculares. A investigação de TC de crânio em pacientes idosos com DRC poderá agregar uma nova metodologia de avaliação de comprometimento vascular nesta população. Adicionalmente, é possível que o Klotho possa marcar o risco de calcificação vascular em pacientes com DRC.



## 2 Objetivos

---

## **2. OBJETIVOS**

O objetivo deste estudo é avaliar a ocorrência de calcificação de vasos intracranianos encontradas em tomografia computadorizada de crânio em idosos com DRC em tratamento conservador. Será testada a associação de calcificação vascular com fatores clínicos, demográficos e bioquímicos, particularmente com o Klotho sérico.

## 3 Materiais e Métodos

---

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1. Pacientes**

Os pacientes foram recrutados no ambulatório de Nefrogeriatria do HCFMUSP para participação em projeto de pesquisa naquela Instituição. Como parte do protocolo de pesquisa, tomografia computadorizada de crânio sem uso de contraste foi requisitada para todos os pacientes (N=80). Este exame radiológico foi utilizado como parte de critério de exclusão para o estudo principal e sua análise não foi considerada como objetivo do estudo de origem. Em resumo, o projeto original estuda a relação entre cognição e marcadores minerais e ósseos. A realização da tomografia tem objetivo para o estudo principal simplesmente de descartar uma causa orgânica de perda cognitiva.

O presente estudo foi desenvolvido e aplicado em conformidade com os requerimentos do Comitê de Ética em Pesquisa da UNINOVE. Também está de acordo com os fundamentos estabelecidos na Declaração de Helsinki (1964), ementa de Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong Kong (1989). A coleta de dados foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMUSP – CAPpesq, sob o número 80761617.9.0000.0068, parecer 2453395. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

##### **3.1.1 Critérios de inclusão dos pacientes**

Pacientes com idade igual ou superior a 70 anos, com DRC, em acompanhamento regular no ambulatório de Nefrogeriatria do HCFMUSP.

##### **3.1.2 Critérios de exclusão dos pacientes**

Pacientes que não conseguirem compreender o termo de consentimento livre e esclarecido; Pacientes em tratamento de neoplasia.

#### **3.2 Coleta de dados clínicos**

Todos os pacientes que assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido após explicação detalhada do protocolo foram incluídos no estudo original. Os dados clínicos dos pacientes foram obtidos no prontuário da Instituição, anotados e arquivados com todas as precauções necessárias para manter o sigilo das informações do paciente.

A requisição de tomografia era entregue ao paciente, que deveria marcar no setor de radiologia. O laudo e as imagens eram obtidos diretamente no prontuário da instituição.

Como parte do trabalho original os pacientes tinham dados já anotados de índice de massa corpórea (IMC) e taxa de filtração glomerular estimada (TGF<sub>e</sub>). A função renal era estimada de acordo com a equação de CKD-EPI (LEVEY et al., 2011)

Avaliamos também o Índice de Comorbidade de Charlson (ICC), um escore clínico que tem pontuação baseada na idade, com um ponto para a cada década, ao longo de 40 anos e pesos diferentes atribuídos a diferentes comorbidades (CHARLSON, 1987).

Dados bioquímicos que foram analisados pelo laboratório Central do Hospital das Clínicas seguindo técnicas recomendadas. A dosagem de albumina sérica, cálcio total e fósforo foram feitas por método colorimétrico, enquanto a dosagem de PTH foi feita por método de eletroquimioluminescência. A dosagem de Klotho (IBL, Japão, sensibilidade 6,15 pg/ml) foi feita por método ELISA no laboratório de investigação médica (LIM-16) da faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

### **3.3 Tomografia computadorizada de crânio**

As TCs foram realizadas no serviço de radiologia do HCFMUSP. Os pacientes ficavam em posição supina, em um tubo de raios X com giro de 360°. A imagem obtida aparece com cor em escala de branco a preto de acordo com a densidade da estrutura e da emissão de raios X. O computador transforma a imagem analógica em digital.

O osso aparece em cor branca (100 unidades Hounsfield), enquanto a água aparece em cinza médio (0 UH), a gordura em cinza escuro (-100 a -60 UH) e o ar em preto (-100 a -120).

Os laudos foram feitos por equipe treinada, no serviço de radiologia, com padronização de ordem de estruturas avaliadas. As tomografias foram realizadas com cortes tomográficos no plano axial de 3mm na foça posterior e 10 mm no restante do

crânio, com tecnologia *multislice* e sem uso de contraste venoso. Os resultados foram avaliados de acordo com a tabela abaixo:

**Tabela 1.** Avaliação das lesões encontradas na tomografia de crânio.

<b>Parâmetro analisado</b>	<b>Considerado presente</b>
Redução volumétrica	- Ectasia do sistema ventricular e alargamento das cisternas, fissuras e sulcos corticais, em detrimento do parênquima encefálico. <b>Interpretação do radiologista:</b> dentro do adequado para a idade e/ou ausência de sinais hipertensivos e/ou alteração do volume encefálico com predomínio dos espaços liquóricos em detrimento do parênquima.
Hipoatenuação	-Focos hipoatenuantes em substância branca <b>Interpretação do radiologista:</b> Este é um achado pouco específico, que pode ser eventualmente encontrado na faixa etária e mais comumente representa microangiopatia e/ou gliose. OBS: Hipoatenuações em outras localizações eram descritas especificamente e anotadas como achado adicional Interpretação do radiologista
Lesão expansiva	Descrição da lesão e local
Hemorragia	Descrição de local e tipo
Calcificação	Calcificações em parede de artéria carotídea ou vertebral em segmento intracraniano OBS: Calcificações fora da parede do vaso eram descritas como achado adicional
Achados adicionais	Descrição de qualquer achado fora dos parâmetros acima, em geral relacionados a sequelas isquêmicas, infecção de seios paranasais, hipoatenuações fora da substância branca

### 3.4 Análise estatística

Dados contínuos foram apresentados como média e desvio-padrão ou mediana e percentis (25,75), conforme a distribuição normal ou não dos dados, respectivamente. Dados categóricos foram expressos como N e porcentagem. Comparação entre pacientes com ou sem o achado específico da TC foi feita através de Teste t-Student ou Mann-Whitney para variáveis contínuas com e sem distribuição paramétrica, respectivamente. Comparação entre variáveis categóricas nestes grupos foi feita através de Fisher ou qui-quadrado, apropriadamente.

Correlação entre variáveis independentes foi feita através de Pearson ou Spearman de acordo com a distribuição dos dados. Usamos o *GraphPad Prism* versão 8.0 (GraphPad CA, USA) e o SPSS versão 26.0 (SPSS, Inc. Chicago IL, USA) para análise dos dados. Significância estatística foi atribuída para um erro alfa de 5 % ( $p < 0.05$ ).

## 4 Resultados

---



#### 4. RESULTADOS

Dos 80 pacientes que participaram do estudo original, 60 realizaram o exame e foram incluídos no presente estudo. Características desta amostra estão apresentadas na Tabela 2.

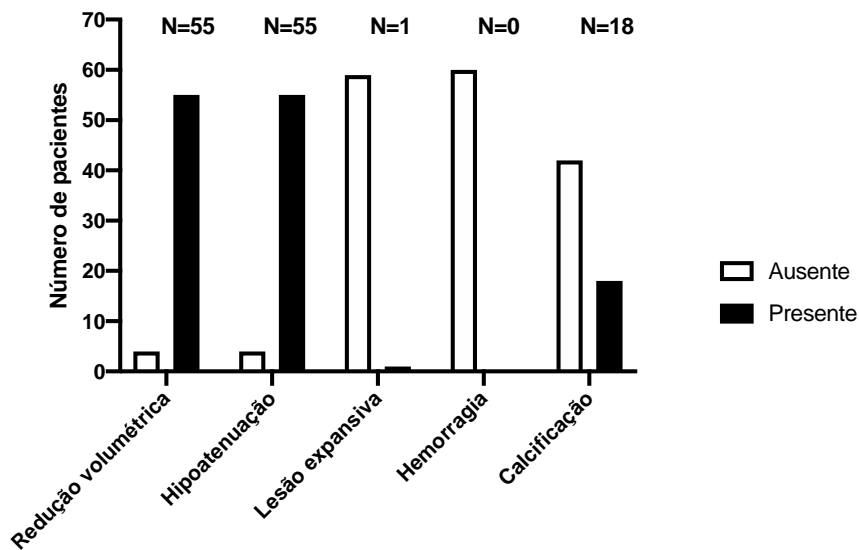
**Tabela 2.** Características dos pacientes

Variável	N = 60	Variação	Valor de referência
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	39 (65,0)	-	-
<b>Idade, anos</b>	81 ± 7	68 a 98	-
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>	25,6 ± 3,9	18,6 a 41,0	22 a 27
<b>Hipertensão, n (%)</b>	56 (93,3)	-	-
<b>Diabetes</b>	29 (48,3)	-	-
<b>TFG estimada, ml/min/1,73m<sup>2</sup></b>	21,0 ± 7,3	7 a 33	> 60
<b>Índice de Comorbidade de Charlson</b>	7,4 ± 2,1	2 a 13	-
<b>Creatinina, mg/dl</b>	2,8 ± 1,0	1,6 a 5,4	< 1,2
<b>Albumina, g/dl</b>	4,0 ± 0,5	3,1 a 5,5	3,4 a 4,8
<b>Cálcio, mg/dl</b>	9,5 ± 0,8	8,5 a 13,8	8,4 a 10,2
<b>Fósforo, mg/dl</b>	3,8 ± 0,8	2,5 a 6,4	2,7 a 4,5
<b>PTH, pg/ml</b>	122 (80, 175)	24 a 486	15 a 65
<b>Klotho, pg/ml</b>	783 (610, 994)	333 a 1733	6.15 pg/m*

**Nota:** Dados expressos em percentual (%), média ± DP ou mediana (25-75). IMC, índice de massa corpórea; TFG, taxa de filtração glomerular; PTH, hormônio da paratireoide.\* O ensaio é capaz de detectar valor até 6.000pg/mL

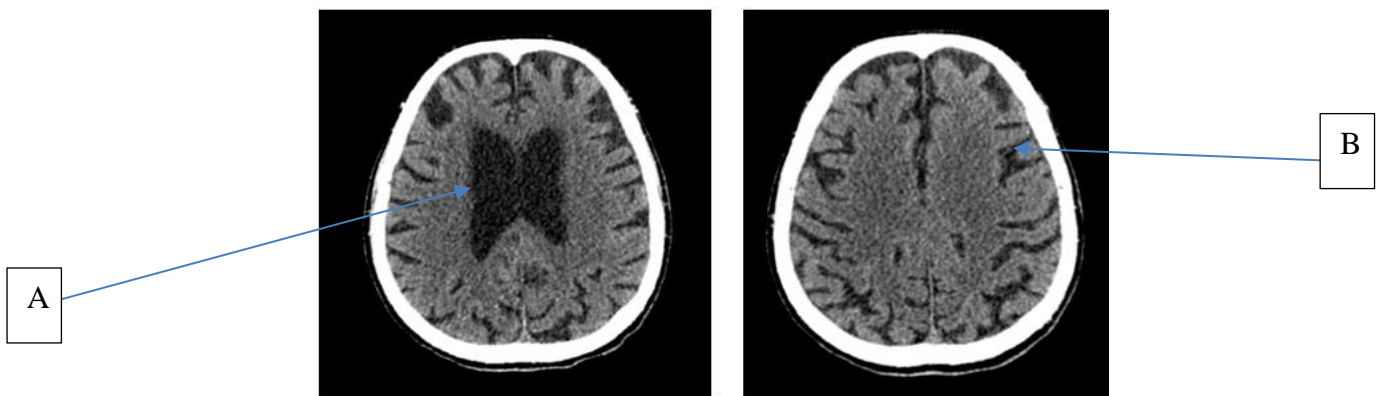
Os pacientes eram em sua maioria do sexo masculino, com sobrepeso, quase a totalidade portadora de HAS e quase metade com DM. Como esperado pelo critério de inclusão, a TFGe média era baixa (21,0 ± 7,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). A presença de comorbidades foi alta, com índice de comorbidade de Charlson >7. Valores de cálcio, fósforo e albumina estavam dentro da faixa de referência na média.

Os achados da TC estão representados na Figura 6.



**Figura 6.** Achados na tomografia de crânio de acordo com os parâmetros analisados.

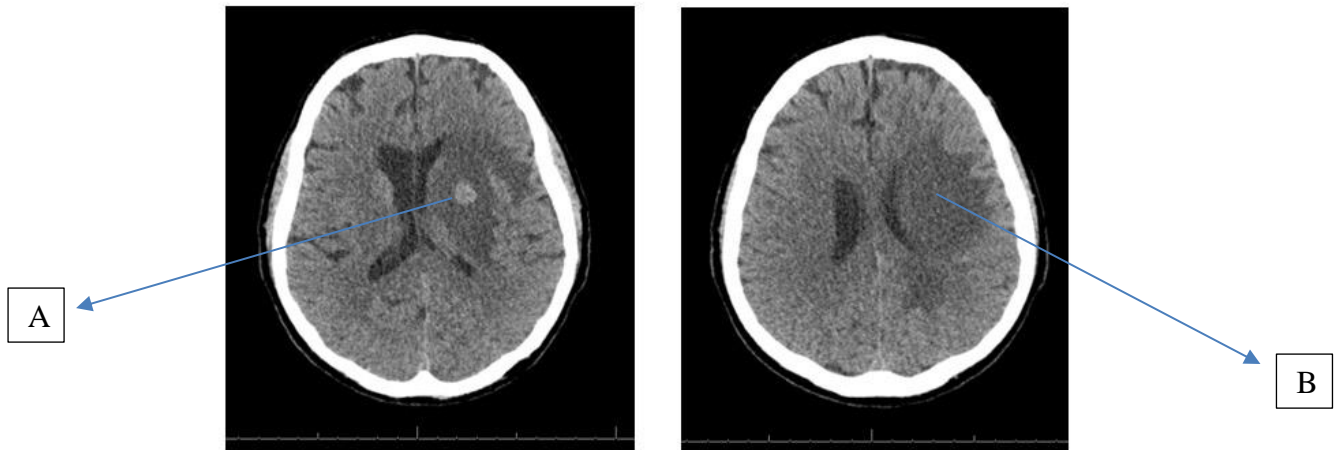
A redução volumétrica (Figura 7), ou seja, a hidrocefalia ex-vácuo, assim como a hipoatenuação de substância branca foram encontradas na maioria dos pacientes. Hipoatenuação em outras localizações foram descritas em 15 pacientes, 25% da amostra, assim distribuídas: tálamo em 2 pacientes, cerebelo em 2 pacientes, frontal em 4 pacientes, núcleo caudado em 3 pacientes, parietal e parieto-temporal em 2 pacientes e fronto-basal em 1 paciente.



**Nota:** Laudo do radiologista: Ectasia do sistema ventricular (seta A) e alargamento das cisternas (seta B), fissuras e sulcos corticais, em detrimento do parênquima encefálico, dentro do adequado para a idade.

**Figura 7.** Figura ilustrativa de paciente com hidrocefalia ex-vácuo.

Lesão tumoral foi a alteração encontrada no exame de um único paciente, conforme ilustra a Figura 8. Hemorragia não foi encontrada em nenhum dos pacientes avaliados. O paciente em questão era assintomático do ponto de vista neurológico e a imagem foi um achado de exame.



**Nota:** Laudo do radiologista: Lesão nodular hiperatenuante no centro semioval esquerdo, medindo cerca de 1,2 cm (A), associada a intenso edema perilesional (B) estendendo-se aos lobos frontal, insula e região núcleo capsular esquerdos. Tem efeito expansivo, comprimindo o ventrículo lateral esquerdo e reduzindo os sulcos corticais adjacentes.

**Figura 8.** Lesão expansiva em região temporal esquerda com edema.

Calcificação em parede de vaso intracraniano, nosso objeto de estudo, foi encontrada em 18 pacientes (30%).

Achados adicionais encontrados nas tomografias foram: espessamento mucoso de um ou mais seios paranasais em 13 casos (Figura 9), alterações em mastoide incluindo mastoidite e sinais de mastoidectomia em 7 casos, meningioma em um caso, alterações ósteoarticulares como desvios, osteomas e alterações degenerativas de articulação temporomandibular em 3 casos, aumento de parótidas em um caso e sialólito em um caso.



**Nota:** Laudo do radiologista: Preenchimento do seio maxilar esquerdo com material com atenuação de partes moles, que determina alargamento do infundíbulo.

**Figura 9.** Tomografia computadorizada de crânio mostrando preenchimento de seio maxilar esquerdo.

Os achados adicionais foram analisados de acordo com a necessidade ou não tratamento específico, como no caso ilustrado na Figura 9.

Na tabela 3 a seguir fizemos a comparação dos pacientes sem e com calcificação vascular, para variáveis clínicas, demográficas e bioquímicas.

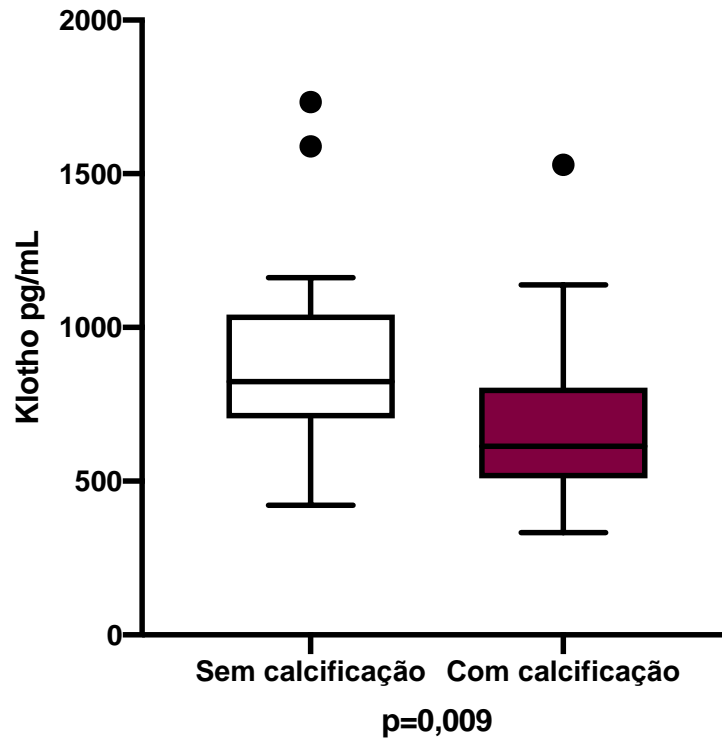
Observamos que pacientes que apresentaram calcificação de vasos intracranianos tinham proporcionalmente menor prevalência de hipertensão arterial e mesma prevalência de diabetes. Os níveis de pressão arterial sistólica e diastólica, no entanto, eram maiores nos pacientes com calcificação, embora sem diferença estatística.

**Tabela 3.** Características dos pacientes conforme a presença de calcificação vascular

Variável	Sem calcificação N=42	Com calcificação N=18	p
Sexo masculino, n (%)	27 (64,3)	12 (66,7)	0,859
Idade, anos	82± 7	81± 7	0,625
IMC, kg/m <sup>2</sup>	25,5±4,1	25,5± 3,3	0,934
Hipertensão, n (%)	41 (96,6)	15 (83,3)	<b>0,042</b>
Diabetes	23 (54,8)	6 (33,3)	0,128
TFG estimada, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	20,3±6,8	21,3±7,6	0,611
Índice de Comorbidade de Charlson	7,4± 2,5	7,3±1,0	0,810
PA sistólica, mmHg	139 ± 25	141 ± 24	0,155
PA diastólica, mmHg	66 ± 12	73 ± 20	0,772
Creatinina, mg/dl	2,9± 1,1	2,8±1,0	0,770
Albumina, g/dl	3,9± 0,4	4,1 ±0,5	0,156
Colesterol total, mg/dl	164 ± 54	174 ± 36	0,484
HDL colesterol, mg/dl	48 ± 19	49 ± 12	0,945
LDL colesterol, mg/dl	91 ± 44	95 ± 36	0,725
Cálcio total, mg/dl	9,5 ± 0,9	9,4±0,4	0,541
Fósforo, mg/dl	3,8 ± 0,6	3,8±0,9	0,797
PTH, pg/ml	131 (81, 181)	93 (70, 161)	0,133
FA, UI/L	88 (70, 107)	75 (65, 100)	0,230
Klotho, pg/ml	824 (704, 1042)	613 (509, 805)	<b>0,009</b>
FGF-23	47 (29, 72)	57 (23, 104)	0,759

**Nota:** Dados expressos em percentual (%), média ± DP ou mediana (25-75). IMC, índice de massa corpórea; TFG, taxa de filtração glomerular; PA, pressão arterial; HDL, do inglês high density lipoprotein; LDL, do inglês low density lipoprotein; PTH, hormônio da paratireoide; FA, fosfatase alcalina; FGF-23, fator de crescimento fibroblastos 23.

A concentração de Klotho foi menor nos pacientes com calcificação de vasos intracranianos (Figura 10).



**Nota:** Dados apresentados em mediana e percentis.

**Figura 10.** Comparação da concentração de Klotho de acordo com a presença de calcificação vascular intracraniana de carótidas e vertebrais.

Em análise logística multivariada, o Klotho permaneceu como fator de risco para calcificação vascular intracraniana de forma independente (Tabela 4) após ajuste para idade, função renal, diabetes e hipertensão. Mesmo quando incluído no modelo o colesterol e as medidas de pressão arterial, o Klotho continuou sendo a única variável significativamente associada à presença de calcificação vascular intracraniana (dados não apresentados).

**Tabela 4.** Regressão logística multivariada de fatores associados à calcificação vascular.

<b>Variável</b>	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>Risco relativo</b>	<b>95% intervalo de confiança</b>	<b>p</b>
<b>Klotho</b>	-0,003	0,997	0,994-1,000	<b>0,038</b>
<b>Idade, anos</b>	0,005	1,005	0,918-1,101	0,912
<b>TFG estimada</b>	-0,027	0,974	0,894-1,061	0,543
<b>Hipertensão</b>	1,931	6,897	0,606-78,461	0,120
<b>Diabetes</b>	0,728	2,071	0,595-7,205	0,253

## 5 Discussão

---



No presente estudo conseguimos analisar dados de 60 pacientes provenientes de um estudo original onde a realização da TC era realizada para avaliar possíveis fatores confundidores, não sendo, portanto, o foco principal de atenção.

A maioria dos pacientes do estudo era do sexo masculino, octogenários, quase na totalidade hipertensos e cerca de metade com diabetes melitus. De acordo com o critério de inclusão estes pacientes eram portadores de DRC moderada a avançada, com TFGe média de 21 ml/min/m<sup>2</sup>.

Embora os pacientes fossem considerados idosos e de grande risco cardiovascular, a albumina, marcador de estado nutricional encontrava-se dentro de valores aceitáveis.

A TC de crânio tem sido usada largamente em serviços ambulatoriais e na emergência. Particularmente para pacientes idosos, é um exame mandatório após trauma de crânio mesmo na ausência de qualquer sintoma (SMITS M et al., 2005). Um estudo que coletou dados de 500 pacientes idosos submetidos à TC de crânio em ambiente de emergência encontrou lesão em 7,6% (PAGES PJ et al., 2020). Os autores discutem a real importância deste exame neste cenário. Entretanto, nenhum dado específico de calcificação foi avaliado, o que nos mostra como este achado não tem sido interesse de estudo. Este estudo, porém, vai na contramão dos demais assim como da nossa impressão da utilidade da TC. Apesar da ressonância magnética trazer outro tipo de informação e muitas vezes ter maior sensibilidade, seu custo inviabiliza o uso indiscriminado. Além disso, a TC pode dar informações rápidas para guiar o diagnóstico e tratamento. Pensando na importância do médico plantonista ser capaz de interpretar um exame de TC, sem depender de um radiologista, laudos estratificados foram propostos, da mesma forma feita no presente exame. No presente estudo alguns achados encontrados na TC, como a hidrocefalia ex-vácuo, não foi nenhuma surpresa, por ser um achado frequente na população idosa. Na prática, ventrículos dilatados podem significar hidrocefalia doença e hidrocefalia sem aumento da pressão intracraniana. Neste caso destaca-se a hidrocefalia ex-vácuo e a hidrocefalia de pressão normal. No caso dos nossos pacientes idosos, a presença de atrofia cerebral sem apagamento dos sulcos corticais sugere a hidrocefalia ex-vácuo. Além disso, nossos pacientes não possuíam clínica de hidrocefalia, o que reforça este diagnóstico como um achado esperado pelo envelhecimento. A sistematização de uma atividade, segundo os autores, diminui a chance de equívocos e de

subdiagnóstico (GARCIA LHC AND FERREIRA BC., 2015). Interessantemente, os autores não discutem a presença de calcificação vascular.

Se por um lado não observamos nenhum achado de hemorragia, encontramos em um paciente uma lesão expansiva com grande penumbra de edema ao redor. Este paciente não havia relatado nenhuma queixa específica e após comunicado sobre o achado foi encaminhado para a neurocirurgia.

O foco do presente estudo é a calcificação de vasos intracranianos. Neste sentido, 18 dos 60 pacientes apresentaram o achado. As características destes pacientes, em comparação com os demais sem o achado de calcificação foi uma menor prevalência de HAS, embora ainda alta e valores mais baixos de Klotho. Nenhuma outra variável clínica, demográfica ou bioquímica mostrou-se diferente entre pacientes com e sem calcificação.

A calcificação de vasos intracranianos identificada pelo uso da TC é um achado relativamente frequente e facilmente identificado. Alguns estudos tem associado a presença de calcificação com acidente vascular cerebral e deficiência cognitiva. Idade, fatores de risco cardiovasculares clássicos e DRC são os principais fatores associados à presença de calcificação de vasos intracranianos (IWASA Y et al., 2012 e CHO NJ, et al., 2019). Alguns autores relacionam a presença de calcificação de vasos intracranianos com aterosclerose. Entretanto, este dado ainda precisa ser mais bem comprovado.

A associação entre calcificação de vasos intracranianos e deficiência cognitiva foi examinada em um estudo transversal que incluiu pacientes em hemodiálise (CHO NJ, et al., 2019). Neste estudo citado, dos 69 pacientes avaliados, 22 (31,9%) tiveram o diagnóstico de deficiência cognitiva. Os autores demonstraram que os escores de calcificação foi mais altos nos pacientes com deficiência cognitiva. Estes pacientes apresentavam menores concentrações de FGF-23 e nenhuma alteração no Klotho foi identificada. A comparação com nosso estudo fica prejudicada por se tratar de uma população em hemodiálise, que pode ser totalmente diferente de pacientes com DRC em tratamento conservador.

Um outro estudo, também envolvendo pacientes em hemodiálise verificou a prevalência de calcificação intracraniana observada em TCs, comparando com um grupo de indivíduos saudáveis (IWASA Y et al., 2012). Desta forma, 107 pacientes em hemodiálise foram comparados com 43 indivíduos da população geral. Os autores identificaram a presença de calcificação de vasos intracranianos em 87,9% dos

pacientes em diálise e 53,5% de indivíduos da população geral, diferença estatisticamente significativa. Além desta constatação, os autores salientaram que a calcificação vascular dos pacientes em hemodiálise envolvia grandes artérias.

Na população geral, a calcificação de vasos intracranianos está associada com risco de acidente vascular cerebral. Esta associação foi testada em pacientes em hemodiálise (POWER A et al., 2011). Em um estudo retrospectivo que incluiu 490 pacientes e 2225 TCs realizadas mediante um indicação neurológica. Noventa e cinco por cento dos pacientes que tiveram acidente vascular cerebral e 83% daqueles que realizaram TC por outra causa apresentaram calcificação, diferença significativa. A calcificação intracraniana foi mais grave com o aumento da idade, tempo de hemodiálise, fósforo sérico e presença de comorbidades. A presença de calcificação foi considerada um fator preditivo de acidente vascular cerebral nestes pacientes.

Diante dos nossos resultados podemos concluir que:

A frequência de alterações observadas em TC em pacientes com DRC moderada e avançada, em tratamento conservador, é alta e compreende: redução volumétrica (91,7%), hipoatenuação (25%), lesão expansiva (1,7%) e calcificação vascular (30%) e de tecidos. Hemorragia não foi observada em nenhum paciente. Calcificação vascular intracraniana foi associada à menor prevalência de HAS e menor concentração de Klotho.

Reconhecemos as limitações do nosso estudo, por se tratar de uma amostra relativamente pequena, não ter sido o mesmo avaliador para todas as imagens, embora todos tendo seguido uma avaliação estruturada e ter sido de um único serviço. Porém, acreditamos que nosso estudo possa gerar hipóteses para estudos longitudinais.

## 6 Considerações Finais

---

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Observamos que a presença de calcificação vascular intracraniana identificada a partir de tomografia de crânio se associou com menor concentração de Klotho, mesmo após ajuste para fatores de risco cardiovascular clássico, idade e função renal.

## 7 Referências

---

## 7. REFERÊNCIAS

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. **ACR–ASNR–SPR practice parameter for the performance of computed tomography (CT) of the brain**. Disponível em: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/CT-Brain.pdf>. Published March 24, 2018)

BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Revista da Associação Médica Brasileira**. São Paulo, v. 56, n.2, p. 248-253, 2010. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302010000200028&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302010000200028&lng=en&nrm=iso)>. acesso em 22 de setembro de 2020. <https://doi.org/10.1590/S01n04-42302010000200028> .

BECKMANN, E.C. CT scanning the early days. **British Journal of Radiology**. 2006;79:5–8. Disponível em: doi: 10.1259 / bjr / 29444122.

CHA SK, HU MC, KUROSU H, KURO-O M, MOE O, HUANG CL. Regulation of renal outer medullary potassium channel and renal K(+) excretion by Klotho. *Mol Pharmacol*. 2009 Jul;76(1):38-46. PubMed PMID: 19349416. PMCID: PMC2701452.

CHARLSON, M.E., et al: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **Journal of chronic diseases**. 1987; v.40, n.5, p.373-383. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558716/>

CHO N.J.; PARK S.; LEE E.Y.; OH S.W.; OH H.G.; GIL H.W. Association of Intracranial Artery Calcification with Cognitive Impairment in Hemodialysis Patients. **Med Sci Monit**. 2019 Jul 7;25:5036-5043. doi: 10.12659/MSM.914658. PMID: 31280282; PMCID: PMC6636401

DETRENIS S, MESCHI M, BERTOLINI L, SAVAZZI G. Contrast medium administration in the elderly patient: is advancing age an independent risk factor for contrast nephropathy after angiographic procedures? **Journal of Vascular**

**Intervention in Radiology.** v.18, n.2, p.177-18, 2007. Disponível em: DOI:10.1016 / j.jvir.2006.12.009.

DUTRA, M.C. et al. Avaliação da função renal em idosos: um estudo de base populacional. **Brazilian Journal of Nephrology.** V.36, n.3, p.297-303, 2013. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140043>

FAUL C, et al. FGF-23 induces left ventricular hypertrophy. **Journal of Clinical Investigation.** v.121, n.11, p 4393-4408, 2011. Disponível em: Doi:10.1172 / JCI46122

GARCIA, L.H.C.; FERREIRA, B.C. ABC para a tomada de decisões. **Radiologia Brasileira.** Mar/Abr. v.48, n.2, p.101–110, 2015. Doi.org/10.1590/0100-3984.2013.1856.

GROSSMAN, R.I. Head trauma. In: Yousem, D.M. (ed.). **Neuroradiology: the requisites.** 2nd ed. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 243.

HU MC, KURO-O M, MOE OW. The emerging role of Klotho in clinical nephrology. **Nephrol Dial Transplant.** 2012 Jul;27(7):2650-7. PubMed PMID: 22802580. PMCID: PMC3398064.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação.** 2020. [on-line]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>

IWASA Y.; OTSUBO S.; NOMOTO K.; YASHIRO N.; YAJIMA A.; KIMATA N.; AKIBA T.; NITTA K.; Prevalence of intracranial artery calcification in hemodialysis patients--a case-control study. **Int Urol Nephrol.** 2012 Aug;44(4):1223-8. doi: 10.1007/s11255-011-0026-7. Epub 2011 Jul 8. PMID: 21739177)

KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease KDIGO,



2012. **Kidney Int Suppl.** 2013, v. 3, n.1, p.1-163. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23989362/>

KOOMAN, J.P. et al, Chronic kidney disease and premature ageing. **Nature Reviews Nephrology**.v.10, n.12, p 732-742, 2014. Disponível em: DOI:10.1038/nrneph.2014.185

KRISHNAM, M.S.; CURTIS,J. **Emergency radiology**. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.

KURO-O M et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. **Nature**. Nov 6; v. 390, n. 6655, p.:45-51, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9363890/>

LIBERMAN M., BASSI E, MARTINATTI M.K., LARIO F.C., WOSNIAK J, JR., POMERANTZEFF P.M., et al. Oxidant generation predominates around calcifying foci and enhances progression of aortic valve calcification. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. 2008;28(3):463-70.

MAGALHAES, F.G.; GOULART, R. M. M. Doença renal crônica e tratamento em idosos: uma revisão integrativa. **Revista brasileira de geriatria e gerontologia**. Rio de Janeiro ,v. 18, n. 3, p. 679-692, 2015.

MATSUMARA Y.; AIZAWA H.; SHIRAKI-IIDA T.; NAGAI R.; KURO-O M.; NABESHIMA Y.; Identification of the human Klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted Klotho protein. **Biochem and Biophys Res Commun** 1998; 242:626-30).

MENDES, E.V. As redes de atenção à saúde. 2ª ed. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2011.

LEVEY AS, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Annals of Internal Medicine**. v.150, n. 9, p. 604-12, 2009. Doi: 10.7326 / 0003-4819-150-9-200905050-00006.

LIBERMAN M.; PESARO A.E.P.; CARMO L.S.; SERRANO Jr. C.V. Calcificação vascular: fisiopatologia e implicações clínicas. **Einstein**. 2013 v.11 n. 3., pag 376-82

PAGES P.J.; BONCOEUR-MARTEL M.P.; DALMAY F.; SALLE H.; CAIRE F.; MOUNAYER C.; ROUCHAUD A. Relevance of emergency head CT scan for fall in the elderly person. **J Neuroradiol**. 2020 Feb;47(1):54-58. doi: 10.1016/j.neurad.2019.03.004. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30951766

POWER A.; CHAN K.; HAYDAR A.; HAMADY M.; CAIRNS T.; TAUBE D.; DUNCAN N.; Intracranial arterial calcification is highly prevalent in hemodialysis patients but does not associate with acute ischemic stroke. **Hemodial Int**. 2011 Apr;15(2):256-63. doi: 10.1111/j.1542-4758.2011.00543.x. Epub 2011 Mar 16. PMID: 21410636

RAZZAQUE M.S.; LANSKE B. Hypervitaminosis D and premature aging: lessons learned from Fgf23 and Klotho mutant mice. **Trends Mol Med** 2006; 12: 298–305)

ROBERTS WC. The senile cardiac calcification syndrome. **Am J Cardiol**. 1986; 58(6):572-4.

ROMÃO JUNIOR, J.E. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. v. XXVI, n 3, Supl. 1, 2004.

ROPER W, ABBUHL S. Computed tomography. In: TINTINALLI JE, STAPCZYNSKI JS, Ma OJ, et al., editors. **Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide**. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. e299.2.

SAAD, P. M. Envelhecimento populacional: demandas e possibilidades na área de saúde. p.153-166. 2016. [on-line].

SBN – Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo de Diálise, 2019.

SEDAGHAT S.; HOORN E.J.; IKRAM M.A.; KOOP-NIEUWELINK C.; KAVOUSI M.; FRANCO O.H.; VAN DER LUGT A.; VERNOOIJ M.W.; BOS D. Kidney Function and Arterial Calcification in Major Vascular Beds. **J Am Heart Assoc.** 2019 May 7;8(9):e010930. doi: 10.1161/JAHA.118.010930. PMID: 31023134; PMCID: PMC6512096)

SHANAHAN C.M., CARY N.R., METCALFE J.C., WEISSBERG P.L. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. **J Clin Invest.** 1994;93(6):2393-402.

SHIOI A., NISHIZAWA Y., JONO S., KOYAMA H., HOSOI M., MORII H. Betaglycerophosphate accelerates calcification in cultured bovine vascular smooth muscle cells. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 1995;15(11):2003-9.

SMITS M.; DIEDERIK W.; DIPPEL J., et al. External Validation of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria for CT Scanning in Patients With Minor Head Injury. **JAMA** 2005;294(12):1511–8

SOMJEN D., WEISMAN Y., KOHEN F., GAYER B., LIMOR R., SHARON O., et al. 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. **Circulation.** 2005;111(13):1666-71.

TONELLI, M.; RIELLA, M. Doença renal crônica e envelhecimento da população. **Jornal Brasileiro de Nefrologia.** v.6, n. 31, 2014. Disponível em: [n.https://www.scielo.br/article\\_plus.php?pid=S0101-28002014000100001&tIng=pt&Ing=em](https://www.scielo.br/article_plus.php?pid=S0101-28002014000100001&tIng=pt&Ing=em)

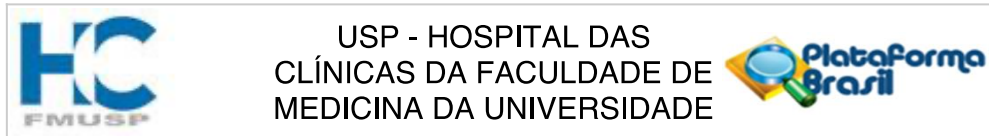
TORRES P.U.; PRIÉ D.; MOLINA-BLÉTRY V.; BECK L.; SILVE C.; FRIEDLANDER G. Klotho: an antiaging protein involved in mineral and vitamin D metabolism. **Kidney Int** 2007; 71:730-7)

TSUJIKAWA H.; KUROTAKI Y.; FUJIMORI T. et al. Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. **Mol Endocrinol** 2003; 17: 2393–2403.

WAYHS R., ZELINGER A., RAGGI P. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events. **J Am Coll Cardiol.** 2002;39(2):225-30.

WILSON P.W., KAUPPILA L.I., O'DONNELL C.J., KIEL D.P., HANNAN M., POLAK J.M., et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. **Circulation.** 2001;103(11):1529-34.

## ANEXO 1. Aprovação pela Comissão de Ética



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Participação dos fatores de crescimento de fibroblastos (FGF-21 e FGF-23) e Klotho na fragilidade e cognição do paciente idoso com doença renal crônica

**Pesquisador:** Rosilene Motta Elias

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 80761617.9.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.453.395

#### Apresentação do Projeto:

Adequada, com informações completas e justificadas.

#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar em pacientes com DRC estágio 4 e 5 não dialíticos e idade maior ou igual a 70 anos os níveis séricos de FGF-23, FGF21 e Klotho, correlacionando estes achados com fragilidade, cognição e mortalidade.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são mínimos de uma coleta de sangue para exames bioquímicos e uma tomografia sem contraste, não existem benefícios diretos para os pacientes.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e envolve um estudo transversal, prospectivo e observacional.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

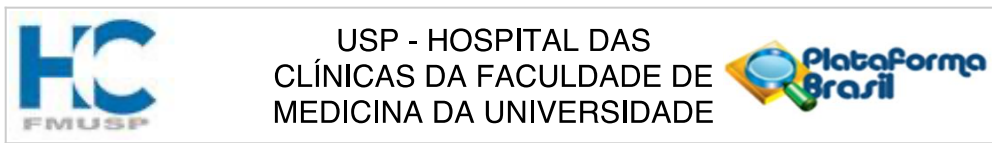
#### Recomendações:

Não há.

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.453.395

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_999980.pdf	05/12/2017 14:02:29		Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	BIORREPOSITORIO.doc	05/12/2017 14:00:55	Mariana Pigozzi Veloso	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	05/12/2017 13:59:55	Mariana Pigozzi Veloso	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	05/12/2017 13:58:18	Mariana Pigozzi Veloso	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	05/12/2017 11:31:37	Mariana Pigozzi Veloso	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	17/10/2017 16:41:40	Rosilene Motta Elias	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.453.395

SAO PAULO, 21 de Dezembro de 2017

---

**Assinado por:**  
**Joel Faintuch**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar      **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP      **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585      **Fax:** (11)2661-7585      **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br