

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

Maria Beatriz Cordeiro de Noronha Pessoa

**ESTUDO CLÍNICO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE
CALCIFICAÇÃO DE CÓRNEA E CONJUNTIVA E
MARCADORES DO METABOLISMO MINERAL E ÓSSEO EM
PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA DIALÍTICA**

São Paulo

2021

Maria Beatriz Cordeiro de Noronha Pessoa

**ESTUDO CLÍNICO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE
CALCIFICAÇÃO DE CÓRNEA E CONJUNTIVA E
MARCADORES DO METABOLISMO MINERAL E ÓSSEO EM
PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA DIALÍTICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências

Orientadora: Prof.^a Dra. Rosilene Motta Elias

Co-orientadora: Prof.^a Dra. Ruth Miyuki Santo

São Paulo, SP

2021

Pessoa, Maria Beatriz Cordeiro de Noronha.

Estudo clínico da associação entre calcificação de córnea e conjuntiva e marcadores do metabolismo mineral e ósseo em pacientes com doença renal crônica dialítica. / Maria Beatriz Cordeiro de Noronha Pessoa. 2021.

61 f.

Tese (Doutorado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2021.

Orientador (a): Prof^ª. Dr^ª Rosilene Motta Elias.

Co-orientador (a): Prof^ª. Dr^ª Ruth Miyuki Santo.

1. Calcificação. 2. Conjuntiva. 3. Córnea. 4. Doença renal crônica. 5. Diálise.

I. Elias, Rosilene Motta. II. Santo, Ruth Miyuki

II. III. Título

CDU 616



São Paulo 12 de novembro de 2021

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluna: **MARIA BEATRIZ CORDEIRO DE NORONHA PESSOA**

Titulo da tese: **ESTUDO CLÍNICO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE CALCIFICAÇÃO DE CÔRNEA E CONJUNTIVA E MARCADORES DO METABOLISMO MINERAL E ÓSSEO EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA DIALÍTICA.**

Presidente: **PROFA. DRA. ROSILENE MOTTA ELIAS**

Membro: **PROFA. DRA. MARIA APARECIDA DALBONI**

Membro: **PROF. DR. BENEDITO JORGE PEREIRA**

Membro: **PROFA. DRA. RUTH MIYUKI SANTO**

Membro: **PROFA. DRA. MELANI RIBEIRO CUSTÓDIO**

DEDICATÓRIA

Dedico esta Tese à minha mãe, Dra. Cencita H. Cordeiro, e ao meu avô Dr. João Gabriel H. Cordeiro (*im*).

AGRADECIMENTOS

Gostaria primeiramente de agradecer a minha querida orientadora, Dra. Rosilene Motta Elias, por toda a sua dedicação, disponibilidade e orientação, sem a qual, não teria chegado até aqui.

É imprescindível mencionar a Dra. Ruth Miyuki Santo, minha Co-orientadora, agradeço seus preciosos ensinamentos.

Não poderia esquecer das minhas professoras da Uninove, Dra. Rosa Maria Affonso Moysés e Dra. Maria Aparecida Dalboni e das professoras do ambulatório de Osso do Hospital das Clínicas da FMUSP, Dra. Vanda Jorgetti e Dra. Melani Ribeiro Custodio, agradeço por todo acolhimento, paciência e oportunidade que me proporcionaram e, também, ao Dr. Carlos Eduardo Rochitte, pela sua especial contribuição.

Agradeço também o apoio dos colegas Dra. Aline Alves de Deus, Dr. Eduardo Duque, Dra. Shirley Crispilho e Dra. Luciana, pela valiosa ajuda na captação dos pacientes.

Agradeço ao meu amado esposo, Eduardo da Silva Gomes por toda a paciência e compreensão durante os 4 anos do meu doutorado.

Reconheço também, o apoio dos meus chefes, Cel. Sidney, Cel. Cristiane, Ten. Cel. Cardoso e Ten. Cel. Isabela do Hospital de Força Aérea de São Paulo, pela oportunidade e compreensão durante todo o período da minha pós-graduação *strictu sensu*. Agradeço aos colegas do Hospital, Maj. Carolina, Cap. Peres, Cap. Santanna e Ten. Marcelo Naves pela amizade e ajuda durante esta jornada.

Finalmente, agradeço a todos os pacientes que apesar das dificuldades, distância e muitas vezes uma agenda atribulada devido ao intenso horário das sessões de Hemodiálise, aceitaram participar deste estudo.

EPÍGRAFE

Another turning point, a fork stuck in the road
Time grabs you by the wrist, directs you where to go
So make the best of this test, and don't ask why
It's not a question, but a lesson learned in time

It's something unpredictable
But in the end, it's right
I hope you had the time of your life

So take the photographs and still frames in your mind
Hang it on a shelf in good health and good time
Tattoos of memories, and dead skin on trial
For what it's worth, it was worth all the while

It's something unpredictable
But in the end, it's right
I hope you had the time of your life

Música Good Riddance (Time Of Your Life)

Green Day

RESUMO

Introdução: A Doença Renal Crônica (DRC) atinge um grande percentual de pacientes em todo o mundo. Em estágio avançado os pacientes dependem de terapia de substituição renal. A doença mineral e óssea é uma complicação comum da DRC (DMO-DRC) e cursa com alterações nas concentrações séricas de fósforo, hormônio da paratireoide (PTH), cálcio (Ca) e vitamina D, além de calcificações vasculares e de partes moles. Calcificação de córnea e conjuntiva (CCC) é pouco estudada nesta população apesar dos olhos serem o principal sítio de calcificação metastática em pacientes com DRC. Não se sabe se as CCC se correlacionam com calcificação coronariana e com os dados bioquímicos da DMO-DRC em pacientes com DRC em hemodiálise. **Métodos:** estudo prospectivo observacional que incluiu pacientes há pelo menos 3 meses em diálise. Foram analisados fatores clínicos, demográficos e bioquímicos (Ca, fósforo, PTH, fosfatase alcalina e vitamina D) e hiperparatireoidismo (PTH > 300pg/ml). CCC foi avaliada por exame oftalmológico na lâmpada de fenda e no tomógrafo de coerência óptica (OCT), pelo mesmo observador. Escores de cálcio de coronárias (Agatston) foram avaliados por tomografia. **Resultados:** foram incluídos 34 pacientes incluídos [48,0 ± 15,2 anos, 71,8% mulheres, em diálise por 5,7 (2,7-9,3) anos, 79,4% com hiperparatireoidismo]. Exames laboratoriais foram: PTH 731 (336-1366)pg/ml, vitamina D 33,2 ± 13,7ng/ml, fosfatase alcalina 148 (94-400)U/L, Ca ionizado 4,91 ± 0,42mg/dl, Ca total 9,3 ± 1,0mg/ml e fósforo 5,3 ± 1,9mg/ml. Escores de CCC pelo exame oftalmológico foram 5 (1-12) e 9 (3-14,5), na lâmpada de fenda e OCT, respectivamente. Os escores obtidos pela lâmpada de fenda tenderam a subestimar aqueles obtidos pela OCT, embora tenham tido boa correlação entre si. Hiperfosfatemia permaneceu como fator de risco independente para CCC moderada/grave [risco relativo 5,33 (IC: 95% 1,02-27,76), p=0,047], mesmo após ajuste para idade e presença de diabetes. Não encontramos correlação entre os escores de Ca da coronária e a CCC. **Conclusão:** CCC é frequente em pacientes com DRC em diálise e não se correlacionam com escores de cálcio da coronária. Hiperfosfatemia contribui de forma independente para a CCC.

Palavras-chave: calcificação, conjuntiva, córnea, doença renal crônica, diálise, fósforo, PTH, OCT

ABSTRACT

Introduction: Chronic Kidney Disease (CKD) affects a large percentage of patients worldwide. Renal replacement therapy keeps patients with CKD alive. Mineral and bone disease is a common complication of CKD (CKD-MBD) and includes changes in serum concentrations of phosphorus, parathyroid hormone (PTH), calcium (Ca), and vitamin D, in addition to vascular and soft tissue calcifications. Corneal and conjunctival calcification (CCC) is poorly studied in this population despite the eyes being the main site of metastatic calcification in patients with CKD. It is not known whether CCC correlates with coronary artery calcification and CKD-MBD biomarkers. **Methods:** this was a prospective observational study that included patients on dialysis for at least 3 months. Clinical, demographic, and biochemical factors (Ca, phosphorus, PTH, alkaline phosphatase, and vitamin D) were analyzed. CCC was evaluated by slit-lamp ophthalmologic examination and optical coherence tomography (OCT) by the same observer. Coronary calcium scores (Agatston) were assessed by tomography. **Results:** We included 34 patients [48.0 ± 15.2 years, 61.8% women, on hemodialysis for 5.7 (2.7- 9.3) years, 79.4% with hyperparathyroidism]. Laboratory tests were: PTH 731(336-1366) pg/ml, vitamin D 33.2 ± 13.7 ng/ml, alkaline phosphatase 148 (94-400) U/L, ionized Ca 4.91 ± 0.42 mg/dl, total Ca 9.3 ± 1.0 mg/ml, and phosphorus 5.3 ± 1.9 mg/ml. In the slit lamp ophthalmological examination, we obtained a median of CCC scores were 5 (1-12) and 9 (3-14.5), obtained from slit lamp and OCT, respectively. The scores obtained by the slit lamp tended to underestimate those obtained by the OCT, although they had a good correlation with each other. Hyperphosphatemia was more frequent in patients with moderate/severe CCC than in those with CCC mild. Hyperphosphatemia remained an independent risk factor for moderate/severe CCC [relative risk 5.33 (95% CI 1.02-27.76), p=0.047], even after adjusting for age and presence of diabetes. We found no correlation between coronary calcium scores and CCC obtained either by slit lamp or by OCT. **Conclusion:** CCC is frequent in patients with CKD on dialysis and does not correlate with coronary calcium scores. Hyperphosphatemia appears to independently contribute to CCC. **Keywords:** calcification, conjunctival, corneal, chronic kidney disease, dialysis, PTH, OCT.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Total estimado de pacientes em tratamento dialítico por ano.....	14
Figura 2. Taxa de prevalência estimada de pacientes em diálise no Brasil 2013-2020.....	14
Figura 3. Desenho esquemático do desenho do estudo.....	25
Figura 4. Classificação da severidade da calcificação de córnea e conjuntiva.....	27
Figura 5. Imagens ilustrativas de CCC captadas pelo aparelho Tomógrafo de Coerência Óptica (OCT). CCC graus 1, 2, 3 e 4 respectivamente nos painéis A, B, C e D.....	29
Figura 6. Imagem de um laudo da Tomografia de coronárias, de uma paciente do estudo.....	31
Figura 7. Correlação entre escores de CCC obtidos pela lâmpada de fenda e pela tomografia de coerência óptica.....	34
Figura 8. Representação gráfica de Bland-Altman para escores obtidos pela OCT e pela lâmpada de fenda.....	36
Figura 9. Probabilidade de CCC moderada/grave de acordo com o fósforo sérico, ajustada para idade e presença de diabetes.....	38
Figura 10. Correlação entre escores de cálcio da coronária e escores de CCC obtidos na lâmpada de fenda (painel A) e na tomografia de coerência óptica - OCT (painel B).....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos pacientes.....	33
Tabela 2. Comparação entre classificação de CCC obtida pelo exame oftalmológico e pela OCT.....	35
Tabela 3. Comparação das variáveis entre pacientes com calcificações de córnea e conjuntivas (CCC) leves com moderadas e graves, de acordo com a tomografia de coerência óptica.....	37
Tabela 4. Escores de cálcio obtidos pela tomografia.....	39
Tabela 5. Características de pacientes submetidos à PTX durante o estudo.....	41

LISTA DE ABREVIações, SIGLAS E SÍMBOLOS

CCC: Calcificação de Córnea e Conjuntiva

CDC: *Centers for Disease Control*

DRC: Doença Renal Crônica

DMO: Doença Mineral e Óssea

DMO-DRC: Doença Mineral e Óssea da Doença Renal Crônica

FGF-23: Fator de crescimento de fibroblastos-23

HCFMUSP: Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

HD: Hemodiálise

HPTS: Hiperparatireoidismo secundário

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

InCor: Instituto do Coração

OCT: Tomografia de Coerência Óptica

PPM: por milhão da população

PTH: Paratormônio

TC: Tomografia Computadorizada

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

PTX: Paratireoidectomia

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIACOES, SIGLAS E SÍMBOLOS

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 DOENÇA MINERAL E ÓSSEA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA (DMO-DRC).....	15
1.1.1 Hiperparatireoidismo secundário - fisiopatogenia.....	15
1.2 CALCIFICAÇÃO NA DRC.....	18
1.2.1 Calcificação de Córnea e Conjuntiva.....	19
1.3 HIPÓTESES.....	21
2. OBJETIVOS	22
3. MÉTODOS	23
3.1 AMOSTRAGEM E CÁLCULO DE PODER.....	23
3.2 RECRUTAMENTO.....	23
3.3 PARTICIPANTES.....	23
3.3.1 Critérios de inclusão.....	24
3.3.2 Critérios de exclusão.....	24
3.4 COLETA DE DADOS.....	24
3.5 PROTOCOLO E PROCEDIMENTOS.....	25
3.5.1 Avaliação oftalmológica.....	25
3.5.2 Tomografia de coerência ptica.....	27
3.5.3 Escores de calcificação das coronárias.....	30
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	31
3.7 PARÂMETROS TÉCNICOS.....	32
3.7.1 tica.....	32
4. RESULTADOS	32
4.1 RESULTADOS GERAIS.....	32
4.2 CCC.....	34
4.3 ESCORES DE CÁLCIO DA CORONÁRIA.....	39

4.4 CCC APÓS A REALIZAÇÃO DE PARATIREOIDECTOMIA (PTX).....	40
5. DISCUSSÃO	41
6. CONCLUSÃO	45
7. REFERÊNCIAS	45
ANEXOS	

1 INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) pode ser amplamente definida como uma anormalidade na função ou estrutura dos rins por um período de tempo superior a três meses, com consequências para a saúde (1).

Uma definição mais específica é baseada em três componentes: 1. um componente anatômico ou estrutural (marcadores de dano renal); 2. um componente funcional (baseado na taxa de filtração glomerular - TFG) e 3. um componente temporal. Com base nessa definição, seria portador de DRC qualquer indivíduo que, independentemente da causa, apresentasse $TFG < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ou a $TFG > 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso (por exemplo, proteinúria) presente há pelo menos 3 meses (1, 2).

Ainda baseado no componente funcional da TFG, a literatura sugere que a DRC seja classificada em estádios de 1 a 5 (1). A DRC estágio 1 pode ser descrita como uma TFG normal ou aumentada ($\geq 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$), com outras evidências de lesão renal. DRC estágio 2 pode ser definida como um leve decréscimo da TFG ($60\text{-}89 \text{ mL/min/1,73m}^2$), com outras evidências de dano renal. A DRC estágio 3 é uma redução moderada da TFG, não sendo necessárias outras evidências de lesão renal e se subdivide em 3a ($TFG 45\text{-}59 \text{ mL/min/1,73m}^2$) e 3b ($30\text{-}44 \text{ mL/min/1,73m}^2$). A DRC estágio 4 se caracteriza como uma diminuição severa da TFG ($15\text{-}29 \text{ mL/min/1,73m}^2$), com ou sem outras evidências de dano renal. A DRC estágio 5 é uma falência renal estabelecida, com $TFG < 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$.

De acordo com a análise realizada pelo *Centers for Disease Control* (CDC), cerca de 20 milhões de pessoas podem ter DRC estádios 1 a 4. No Brasil, um estudo com dados coletados em 2009 revelou que a prevalência e a incidência de DRC em estágio V correspondiam, respectivamente, a cerca de 410 e 144 por milhão na população (3).

A População brasileira estimada em outubro/2021, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) é de 213,78 milhões (4). Em 2020, de acordo com o Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (5), o número total estimado de pacientes em diálise foi de 144.779 (Figura 1), com uma taxa de prevalência estimada de pacientes de 684 pmp (Figura 2). A partir de 2009, houve

aumento progressivo do número de pacientes em programa de diálise crônica, correspondendo a um aumento médio anual de 5.587 pacientes (5).

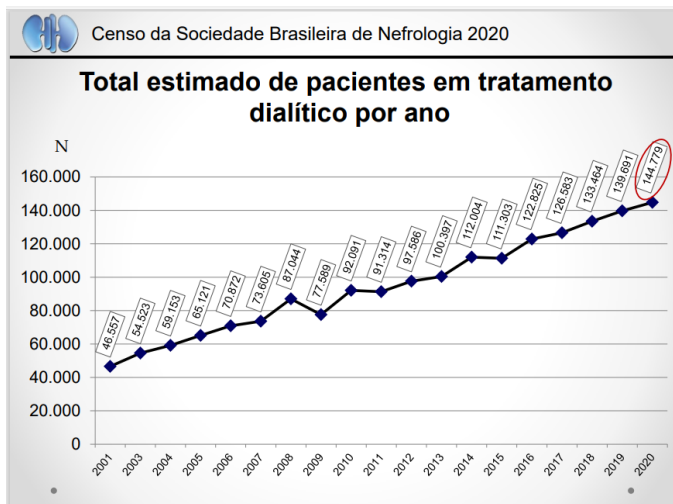


Figura 1. Total estimado de pacientes em tratamento dialítico por ano.

Fonte: Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia 2020.

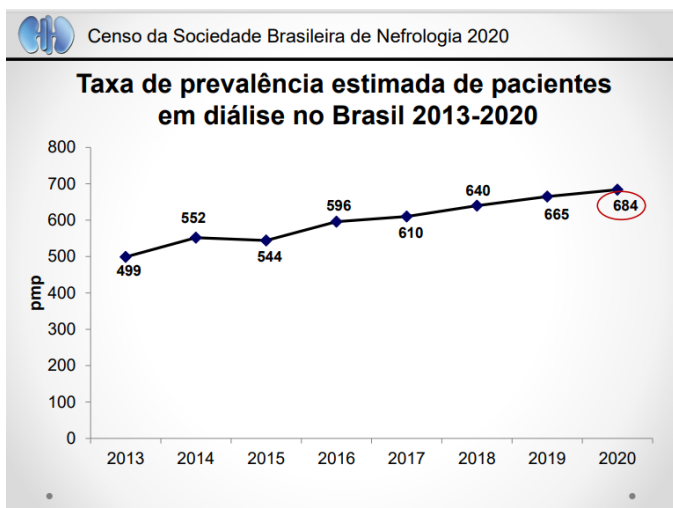


Figura 2. Taxa de prevalência estimada de pacientes em diálise no Brasil 2013-2020. Fonte: Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia 2020.

1.1 DOENÇA MINERAL E ÓSSEA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA (DMO-DRC)

A DMO é uma complicação comum da DRC e faz parte de um amplo espectro de desordens do metabolismo mineral (6). Alterações no mecanismo de controle homeostático do cálcio e fósforo ocorrem no início da DRC e progridem conforme a função renal decai. Se não tratadas, estas alterações podem gerar complicações fisiológicas, bioquímicas e físicas ao organismo (6, 7).

A DMO-DRC pode se manifestar por uma combinação dos seguintes fatores: 1. anormalidades do cálcio, fósforo, paratormônio (PTH) e metabolismo da vitamina D; 2. anormalidades do remodelamento ósseo, mineralização, volume, crescimento linear e força e 3. calcificação vascular e de partes moles (6).

O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) é uma apresentação frequente da DMO-DRC, caracterizada por aumento do remodelamento ósseo. O risco de desenvolvimento de HPTS se inicia a partir do estágio 3b, concomitante com a redução da função renal e associado a uma hiperplasia da glândula paratireoide e alta concentração de PTH sérico. Alguns fatores que podem levar a uma hiperatividade da glândula paratireoide e incluem a retenção de fósforo e a diminuição da concentração de calcitriol, a vitamina D ativa. Alterações intrínsecas na glândula paratireoide levam a um aumento da secreção de PTH, crescimento da glândula, resistência esquelética à ação do PTH e hipocalcemia (6).

A patogênese do HPTS tem sido analisada por uma série de estudos. A teoria inicial seria a retenção de fósforo, como resultado da diminuição da TFG, ocasionando uma consequente queda de cálcio ionizado e estímulo à secreção de PTH com consequente desmineralização óssea e calcificação de vasos e tecidos moles.

Recentemente, algumas descobertas científicas mudaram um pouco o entendimento da patogênese do HPTS, conforme descrito em mais detalhes a seguir.

1.1.1 Hiperparatireoidismo secundário - fisiopatogenia

Conforme a DRC evolui, ocorrem alterações fisiológicas na homeostase do cálcio e do fósforo séricos, que são consequências de uma diminuição da excreção renal de fosfato, diminuição da síntese de calcitriol (forma ativa da vitamina D) e aumento dos níveis do fator de crescimento de fibroblastos-23 (FGF-23). Estas

alterações levam a um aumento da secreção de PTH e hiperplasia da glândula paratireoide, contribuindo para a manutenção de um ciclo da doença. O aumento da concentração extracelular de fosfato, diminuição da concentração extracelular de cálcio ionizado e diminuição do calcitriol sérico, levam a um aumento da síntese e liberação do PTH, gerando um estímulo contínuo na glândula paratireoide. Ao mesmo tempo, o aumento da expressão do FGF-23 leva a uma diminuição da expressão renal de 25(OH)-1-hydroxylase, piorando o estado de deficiência de calcitriol, contribuindo para a fisiopatologia do HPTS.

O FGF-23 é um hormônio produzido pelos osteócitos e osteoblastos do tecido ósseo, em resposta a um aumento nas concentrações de fosfato e calcitriol no sangue. O FGF-23 ligado ao seu receptor e a proteína transmembrana Klotho, faz com que o túbulo proximal renal diminua a sua reabsorção de fosfato; além disso o FGF-23 também contribui para a diminuição da síntese de PTH pela glândula paratireoide. Desta forma, o FGF-23 junto com o PTH ajudam a manter a homeostase do fósforo, através da diminuição da reabsorção renal de fosfato. Este processo de regulação do fósforo é mantido até que a função renal decaia a menos de 20ml/min, quando começam a ocorrer alterações nas concentrações destes dois hormônios, o PTH e o FGF-23, levando, junto com outros fatores, a manutenção do HPTS (8).

Os sintomas do HPTS incluem dor, enrijecimento das articulações, rupturas espontâneas dos tendões, predisposição a fraturas e fraqueza da musculatura proximal. Estes sintomas podem muitas vezes ser limitantes e comprometerem a qualidade de vida dos pacientes. O controle e o reconhecimento do HPTS são importantes para diminuir a morbidade e mortalidade (6).

Calcificações extra esqueléticas, cardíaca, de vasos, de pele e ocular são comuns e importantes nos pacientes com DRC, pois são fatores de risco para desfechos adversos. As calcificações coronarianas e oculares serão particularmente abordadas neste estudo.

1.2 CALCIFICAÇÃO NA DRC

Evidências sugerem que a DMO-DRC está associada a calcificações cardiovasculares (9). Os principais fatores que contribuem para a calcificação vascular

na DRC são as concentrações elevadas de cálcio e fósforo. Este processo, no entanto, não é tão simples e além da precipitação de sais de cálcio e fósforo na parede do vaso, há um processo ativo de transformação das células vasculares lisas em células semelhantes aos osteoblastos.

O metabolismo mineral participa da fisiopatologia da calcificação vascular principalmente pelo envolvimento de fatores como o Klotho, o FGF-23, além do PTH, vitamina D, fatores inflamatórios (Interleucina 6, macrófagos, degradação de elastina), osteoprotegerina e o próprio cálcio (10). A presença de precursores e de fatores de diferenciação de osteoclastos (sistema RANK/RANKL) em placas calcificadas sugere a atividade osteoclástica na parede arterial. A coexistência tanto de osteoblastos quanto de osteoclastos reforça a hipótese de que o processo de calcificação seja similar ao que ocorre no tecido ósseo. O exato papel da redução na diferenciação de osteoclasto ainda necessita ser avaliado (11).

Existem duas formas distintas de calcificação vascular, a aterosclerose e a arteriosclerose. A aterosclerose ocorre na camada íntima da artéria e está associada à inflamação e ao desenvolvimento de placas de ateroma, tendo como consequência uma lesão oclusiva. A arteriosclerose, por outro lado, compromete a camada média da artéria e caracteriza-se pela deposição difusa de mineral no vaso, sendo considerada um fenômeno fisiológico do envelhecimento. Este é o padrão mais frequentemente encontrado nos pacientes com DRC e pode levar à dilatação, espessamento difuso e enrijecimento do vaso, por vezes aumentando a pressão de pulso, o padrão mais comum na DRC (12).

Cerca de 70% dos pacientes iniciando diálise apresentam calcificação de coronárias visualizada em tomografia (13, 14). A prevalência de calcificação de grandes artérias aumenta com a progressão da DRC sendo maior em pacientes em diálise do que em indivíduos da mesma idade na população geral (13).

Calcificações de coronárias são as mais prevalentes e mais graves em pacientes com DRC quando comparadas com a população geral (15) e os principais fatores de risco são idade avançada, maior peso corporal, inflamação, menor volume trabecular ósseo e alta concentração de osteoprotegerina (13). O PTH parece ter um papel independente da uremia ao promover alterações na remodelação óssea (16).

Pacientes que realizam diálise tem ainda mais um fator responsável pelo maior risco de calcificação extra esquelética, que é a exposição a uma dialisato rico em cálcio, seja na diálise peritoneal ou na hemodiálise. Enquanto no início acreditava-se que o indivíduo com DRC necessitava de suplementação de cálcio para evitar hipocalcemia e HPTS, estudos mais recentes mostram que esta suplementação além do conteúdo de cálcio da dieta promovem um balanço positivo de cálcio e facilita o depósito de sais de cálcio nos tecidos (17).

A exposição ao cálcio do dialisato e o balanço positivo deste elemento é determinado principalmente pelo gradiente entre o cálcio do sangue e do banho de diálise, pela ultrafiltração e pelo perfil de remodelamento ósseo, o principal local no organismo que tem os estoques de cálcio (17).

Estudo randomizado mostrou que o uso de um dialisato com alta concentração de cálcio (1,75 mmol/L) levou a um aumento da calcificação de coronária. Neste mesmo estudo hiperfosfatemia também aumentou o risco de calcificação (18).

1.2.1 Calcificação de Córnea e Conjuntiva

A calcificação de córnea e conjuntiva (CCC) é a forma mais comum de calcificação metastática em pacientes com DRC (19). Estes depósitos são histologicamente descritos como fosfato de cálcio. Ocorre uma precipitação de sais de cálcio nestes locais à medida que as concentrações séricas de cálcio e fosfato excedem a capacidade de solubilidade.

A fisiopatologia da CCC Inter palpebral ainda é desconhecida. Uma teoria seria a de um meio relativamente alcalino secundário à perda de dióxido de carbono pela exposição da fissura Inter palpebral, somado às altas concentrações séricas de cálcio e fosfato, excedendo a capacidade de solubilidade do organismo.

Um estudo que tentou associar CCC e calcificação vascular foi feito por Hsiao *et al.* (19). Os autores correlacionaram os fatores de risco mais comuns e menos comuns para doença cardiovascular nos pacientes em hemodiálise, estratificados de acordo com a gravidade das CCC e determinaram o quanto as CCC representam um fator de risco para a mortalidade destes pacientes. A classificação das CCC foi baseada na biomicroscopia ao exame na lâmpada de fenda. Fotografias da superfície

ocular foram avaliadas por um oftalmologista sem conhecimento das condições clínicas dos pacientes. As calcificações foram agrupadas de acordo com a classificação de Porter & Crombie (20): grau 0 indica olho normal sem depósitos na córnea e conjuntiva; grau 1 indica depósitos apenas na conjuntiva; grau 2 indica depósitos irregulares na córnea e conjuntiva; grau 3 indica uma única linha de depósitos na córnea e depósitos na conjuntiva; grau 4 indica aumento dos depósitos na córnea, 2 linhas, mais depósitos na conjuntiva; grau 5 indica aumento dos depósitos na córnea, 3 linhas, mais depósitos na conjuntiva. Neste estudo, o escore da calcificação segue o método descrito por Tokuyama et al. (21), ou seja, as regiões nasal e temporal de ambas as córneas foram avaliadas e um escore total variando de 0 a 20 foi obtido, somando-se os escores de cada região. Para o cálculo da variabilidade intra-observador, o mesmo oftalmologista reavaliou 69 fotografias selecionadas randomicamente, 3 meses após a primeira avaliação, sendo 67 reclassificadas corretamente ($K=0,96$). Para comparação, os pacientes foram estratificados em 3 grupos iguais: calcificação leve ($n=43$, score 0-4), moderada ($n=35$, score 5-8) e grave ($n=31$, score 9-20). Calcificação do arco da aorta foi avaliada através de radiografia de tórax. Neste estudo, os autores concluíram que a calcificação do arco da aorta estava significativamente associada com as CCC moderada e grave. Além disso, a CCC grave foi capaz de marcar a mortalidade de todas as causas em um ano. Os escores de CCC se correlacionaram com o tempo de diálise, com os níveis de cálcio e com o diagnóstico de hipertensão arterial. Os autores discutem que a concentração de cálcio e fosfato flutuam ao longo do tempo, enquanto a calcificação ocular é lentamente progressiva e o efeito do desequilíbrio no metabolismo mineral é em longo prazo. O grande achado deste estudo é que a CCC grave é um fator de risco independente para a mortalidade em 1 ano nos pacientes em HD;

Sendo a doença cardiovascular a principal causa de morte nos pacientes com DRC, a calcificação vascular, na forma de depósitos de fosfato de cálcio, é um achado comum em vários tipos de aterosclerose e está associada com doença cardiovascular e com a mortalidade geral nos pacientes com DRC.

Nos pacientes em diálise, a hiperfosfatemia, a hipercalcemia e o produto cálcio x fósforo elevados podem causar ou exacerbar a calcificação vascular. O desequilíbrio

no metabolismo do cálcio e do fosfato pode ser a origem das CCC. Portanto, a gravidade das CCC poderia refletir a presença e a gravidade das calcificações vasculares e ser um marcador da mortalidade nos pacientes em hemodiálise. Deve-se salientar, porém, que a calcificação de aorta foi avaliada de modo muito simples, por meio de radiografia de tórax.

Não sabemos se em pacientes com DRC há correlação entre CCC e escores de calcificação de coronária. A avaliação dos escores da CCC é um método rápido, fácil e não invasivo, podendo ser usada como uma ferramenta adicional para acessar a calcificação metastática nos pacientes em HD.

Diversos métodos de imagem podem ser usados para avaliar a calcificação vascular, entre eles a radiografia simples, a ultrassonografia e a tomografia computadorizada. Porém, nenhum deles consegue identificar em que camada do vaso está a calcificação.

A radiografia simples é um método pouco sensível e somente consegue detectar calcificações extensas. A ultrassonografia, por outro lado, apesar de ser mais sensível e específica é não invasiva para a avaliação de calcificação vascular (22).

A Tomografia computadorizada (TC) por emissão de elétrons e a helicoidal tornaram-se os métodos de escolha na avaliação de calcificação vascular. Em grande parte, isto se deve à possibilidade do cálculo dos escores de Agatston (23), capazes de fornecer uma quantificação e avaliação da progressão da calcificação vascular. Os escores de calcificação coronariana obtidos pela TC conseguem prever eventos clínicos e isquemia silenciosa (24), estenose significativa detectada tanto com cineangiocoronariografia (25), quanto com angiotomografia (26).

Não sabemos se em pacientes com DRC há correlação entre CCC e escores de calcificação de coronária.

Além disso, as CCC, uma forma de calcificação metastática, podem ser avaliadas através do exame com a lâmpada de fenda e, também através do OCT de seguimento anterior do olho; ambos os métodos são não invasivos. O OCT de seguimento anterior, não foi descrito anteriormente, mas constitui uma ferramenta adicional para a avaliação das CCC e será apresentado neste presente estudo.

1.3 HIPÓTESES

Diante do exposto, nossas hipóteses são:

1. A CCC poderia se correlacionar com a concentração sérica de marcadores da DMO-DRC e escores de calcificação coronariana;
2. A CCC poderia ser mais frequente entre pacientes com hiperparatireoidismo, sendo mais graves em maiores concentrações de PTH;
3. A paratireoidectomia poderia promover melhora das CCC;

2 OBJETIVOS

Geral: Avaliar a associação entre marcadores bioquímicos da DMO-DRC e CCC em pacientes com DRC em hemodiálise.

Específicos:

- Avaliar a prevalência de CCC em pacientes com DRC em diálise;
- Comparar resultados de CCC obtidos por lâmpada de fenda e por tomografia de coerência óptica do seguimento anterior do olho;
- Avaliar a associação entre CCC e escores de cálcio das coronárias nos pacientes com DRC dialítica;
- Avaliar a associação entre hiperparatireoidismo e CCC;
- Avaliar o efeito da paratireoidectomia nas CCC no subgrupo de pacientes submetidos a esta cirurgia.

3 MÉTODOS

3.1 AMOSTRAGEM E CÁLCULO DE PODER

Um único estudo anterior correlacionou a CCC (avaliada por lâmpada de fenda) e a calcificação vascular (avaliada por raio X), tendo encontrado diferenças de escores obtidos nestas localizações que variou de 0.14 a 5.11, entre os casos menos graves e mais graves, respectivamente. Não foi encontrada correlação linear entre estes escores ($p=0,186$ para calcificação de valva mitral e $p=0,412$ para calcificação de valva aórtica). Desta forma, não foi possível calcular a amostra, que foi obtida por conveniência.

Os pacientes foram recrutados no ambulatório de doença óssea do Hospital das Clínicas e do serviço de diálise da Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), onde são atendidos em média 200 pacientes/mês, sendo 60-70% destes com hiperparatireoidismo. Considerando recusa em participar de 10-20%, consideramos completar uma amostra de pelo menos 30 pacientes. Como a maioria dos pacientes tanto do Ambulatório de Doença Óssea, quanto do serviço de diálise da Nefrologia do HC possuíam PTH elevado (acima de 72pg/ml), foi feito um corte no valor de 300pg/ml para classificação dos pacientes, com hiperparatireoidismo e sem hiperparatireoidismo:

Com hiperparatireoidismo: $PTH > 300\text{pg/ml}$

Sem hiperparatireoidismo: $PTH \leq 300\text{pg/ml}$

3.2 RECRUTAMENTO

Os pacientes foram recrutados no Ambulatório de Doença Óssea e no serviço de diálise da Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). A coleta dos dados e os exames de Tomografia computadorizada e oftalmológico na lâmpada de fenda e no OCT, foram feitos no período de agosto de 2018 a novembro de 2020.

3.3 PARTICIPANTES

Pacientes adultos, estáveis, em hemodiálise regular há pelo menos 3 meses.

3.3.1 Critérios de inclusão

Pacientes adultos, com DRC estágio V, estáveis em hemodiálise há pelo menos 3 meses, que concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.3.2 Critérios exclusão

Foram considerados critérios de exclusão: inflamação crônica ocular tais como uveíte e ceratite intersticial, trauma ocular prévio, uso de silicone intravítreo, transplante de córnea e exposição a produtos químicos (queimadura química ocular).

3.4 COLETA DE DADOS

Todos os pacientes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido após explicação detalhada do protocolo foram incluídos no estudo. Sequencialmente foi realizada a coleta dos dados clínicos, demográficos e bioquímicos.

Os dados foram obtidos a partir do prontuário da Instituição e confirmados diretamente com o paciente em diálise, durante as visitas médicas. Todos os dados foram anotados e arquivados com todas as precauções necessárias para manter o sigilo das informações do paciente.

Dados anotados do prontuário incluíram: data de nascimento, idade, sexo, data de início da diálise, doença de base, presença de Diabetes Mellitus, tempo em diálise, história de tabagismo, uso de medicações como Sevelamer, Cinacalcete, Calcitriol, Paricalcitol, Carbonato de Cálcio, Colecalciferol. Foram coletados dados bioquímicos do paciente: cálcio total, cálcio iônico, fósforo, PTH, fosfatase alcalina e vitamina D.

A Tomografia de Coerência Óptica (OCT) do segmento anterior do olho e a avaliação oftalmológica das calcificações de córnea e conjuntivas (CCC) foram obtidas em uma consulta oftalmológica no Hospital de Força Aérea de São Paulo. Foi feito um escore, de acordo com a gravidade das CCC, através das fotografias da lâmpada de fenda e um outro escore, de acordo com a gravidade do exame de OCT.

A tomografia de coronárias também foi realizada em todos os pacientes do estudo no InCor.

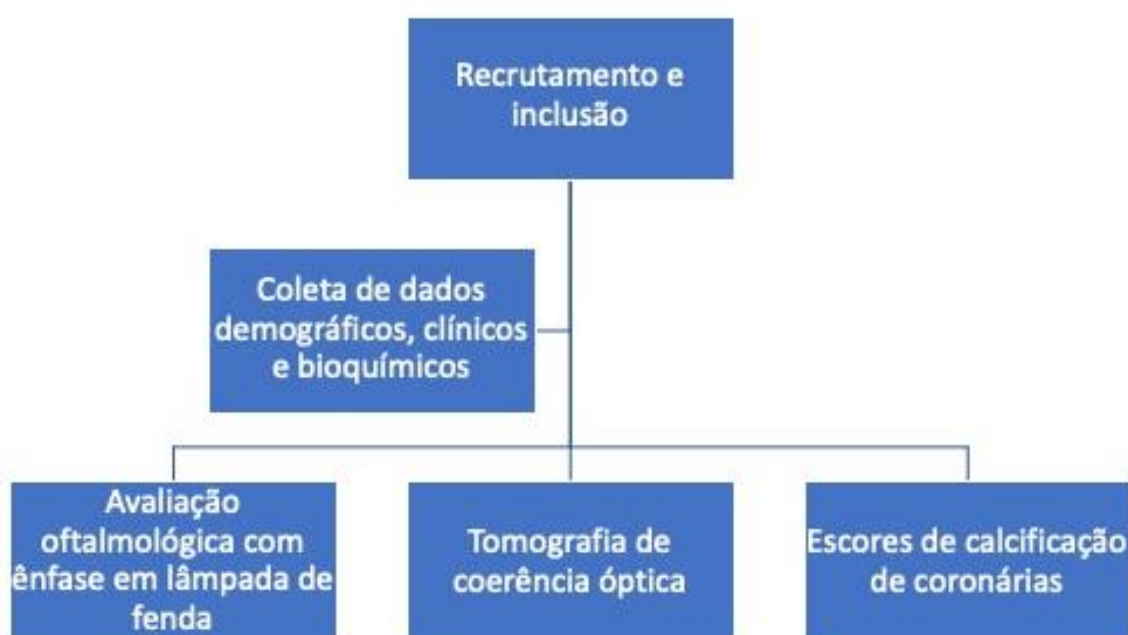
Pacientes submetidos à PTX durante o estudo foram convidados a fazerem novo estudo ocular com avaliação oftalmológica e OCT do seguimento anterior dos olhos.

Em caso de dúvida ou na ausência de alguma informação para o estudo entramos em contato com a clínica de diálise onde o paciente faz tratamento.

3.5 PROTOCOLO E PROCEDIMENTOS

O estudo consistiu na realização de exame oftalmológico com ênfase em lâmpada de fenda para pesquisa de CCC, além de revisão de prontuário para análise de fatores clínicos, demográficos e bioquímicos. Exames de imagem para avaliação de calcificação foram: tomografia de coerência óptica do seguimento anterior dos olhos, fotografias das calcificações de córnea e conjuntivas e escores de calcificação de coronária. Desenho esquemático do estudo está ilustrado abaixo.

Figura 3. Desenho esquemático do desenho do estudo.



3.5.1 Avaliação oftalmológica

Dois oftalmologistas, incluindo a pesquisadora principal, realizaram a avaliação das fotos para obtenção dos escores de CCC. Ambos os oftalmologistas observaram as imagens concomitantemente.

O exame oftalmológico foi realizado nas seguintes etapas: acuidade visual sem correção, refração e biomicroscopia (exame na lâmpada de fenda).

Após a realização do exame oftalmológico, foram tiradas fotos na lâmpada de fenda da superfície ocular de ambos os olhos dos pacientes. As fotografias foram tiradas na lâmpada de fenda Topcon SL1-E, através de um adaptador acoplado ao Iphone 5 e ao mesmo tempo na ocular da lâmpada de fenda, do ambulatório de oftalmologia do Hospital de Força Aérea de São Paulo. Foram tiradas fotografias de ambos os olhos dos pacientes. O exame era sempre iniciado pelo olho direito e as fotografias foram tiradas nas seguintes posições horizontais do olhar: olhando para frente, olhos virados para a posição nasal e para posição temporal. O exame na lâmpada de fenda durava cerca de 30 minutos, aproximadamente. Os dados do exame eram anotados em uma ficha com o nome e data de nascimento do paciente e as fotos eram posteriormente transferidas do Iphone para o computador; os arquivos foram guardados em pastas de arquivos com o nome do paciente e a data do exame, em computador e planilhas protegidos por senha.

O exame de OCT foi realizado em um Tomógrafo de Coerência Óptica, Cirrus HD 5000. O exame foi realizado com uma lente de córnea acessória acoplada a ocular do aparelho; era solicitado para que o paciente ficasse parado com o queixo apoiado no aparelho e a testa encostada na haste; o exame era sempre iniciado pelo olho direito e as imagens obtidas com o olho na posição horizontal e o paciente olhando para frente, nasal e em seguida temporal. As imagens foram sempre captadas no ângulo de 0° e uma faixa sobre a córnea com espessura de 9mm. O tempo de duração do exame, de ambos os olhos, era de aproximadamente 20 minutos e estava diretamente relacionado com a colaboração do paciente.

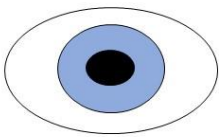
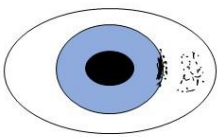
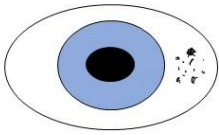
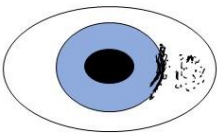
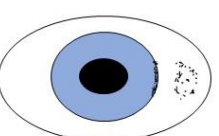
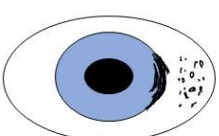
Os olhos que apresentaram as CCC foram classificados de acordo com a classificação descrita por Porter & Crombie em 1972 (20) e modificada por Tokuyama et al. em 2002 (14), da seguinte forma:

- Grau 0: sem depósitos
- Grau 1: apenas depósitos de cálcio na conjuntiva

- Grau 2: depósitos irregulares na córnea e depósitos na conjuntiva
- Grau 3: única linha de depósitos na córnea e depósitos na conjuntiva
- Grau 4: aumento dos depósitos na córnea, geralmente 2 linhas, e depósitos na conjuntiva
- Grau 5: Depósitos mais extensos na córnea, 3 linhas ou mais e depósitos na conjuntiva

A gravidade das CCC foi determinada pelo escore total (0-20 pontos) obtido nas 4 regiões dos olhos (lados nasal e temporal) de ambos os olhos, de acordo com o proposto pela literatura e exemplificado na Figura 4, a seguir:

Figura 4. Classificação da severidade da calcificação de córnea e conjuntiva. Fonte: modificado de Porter & Crombie em 1972 (20) e modificada por Tokuyama et al. em 2002 (14).

	Grau Zero: sem depósitos		Grau 3: única linha de depósitos na córnea e depósitos na conjuntiva
	Grau 1: apenas depósitos de cálcio na conjuntiva		Grau 4: aumento dos depósitos na córnea, geralmente 2 linhas, e depósitos na conjuntiva
	Grau 2: depósitos irregulares na córnea e depósitos na conjuntiva		Grau 5: Depósitos mais extensos na córnea, 3 linhas ou mais e depósitos na conjuntiva

Para efeito de comparação com os escores obtidos na tomografia de coerência óptica, classificamos a CCC como leve, moderada ou grave de acordo com escores 0-4, 5-8 e 9-20, respectivamente

3.5.2 Tomografia de coerência óptica

O exame foi realizado no Hospital de Força Aérea de São Paulo, no ambulatório de oftalmologia. No OCT Cirrus HD 5000, com uma lente acessória de córnea acoplada a ocular do aparelho, possibilitando a visualização do seguimento anterior do olho e a documentação das CCC. O exame foi feito com o paciente sentado com a frente encostada na faixa do aparelho e o queixo sobre o apoio, sem se movimentar. O exame era iniciado, sempre, pelo olho direito e posteriormente o olho esquerdo; nas seguintes posições horizontais do olhar: olhar em frente, posição nasal e temporal. A área da conjuntiva analisada pelo aparelho, era, sempre, a 0° e com uma espessura de 9 mm. Foram considerados depósitos de cálcio, as imagens que apresentaram uma sombra acústica posterior, conforme os exemplos da figura 5.

Os olhos que apresentaram as CCC no OCT foram classificados, de acordo, com a proximidade com a córnea e o tamanho das calcificações. Da seguinte forma:

Grau 0: sem CCC

Grau 1: Depósitos isolados na conjuntiva apenas

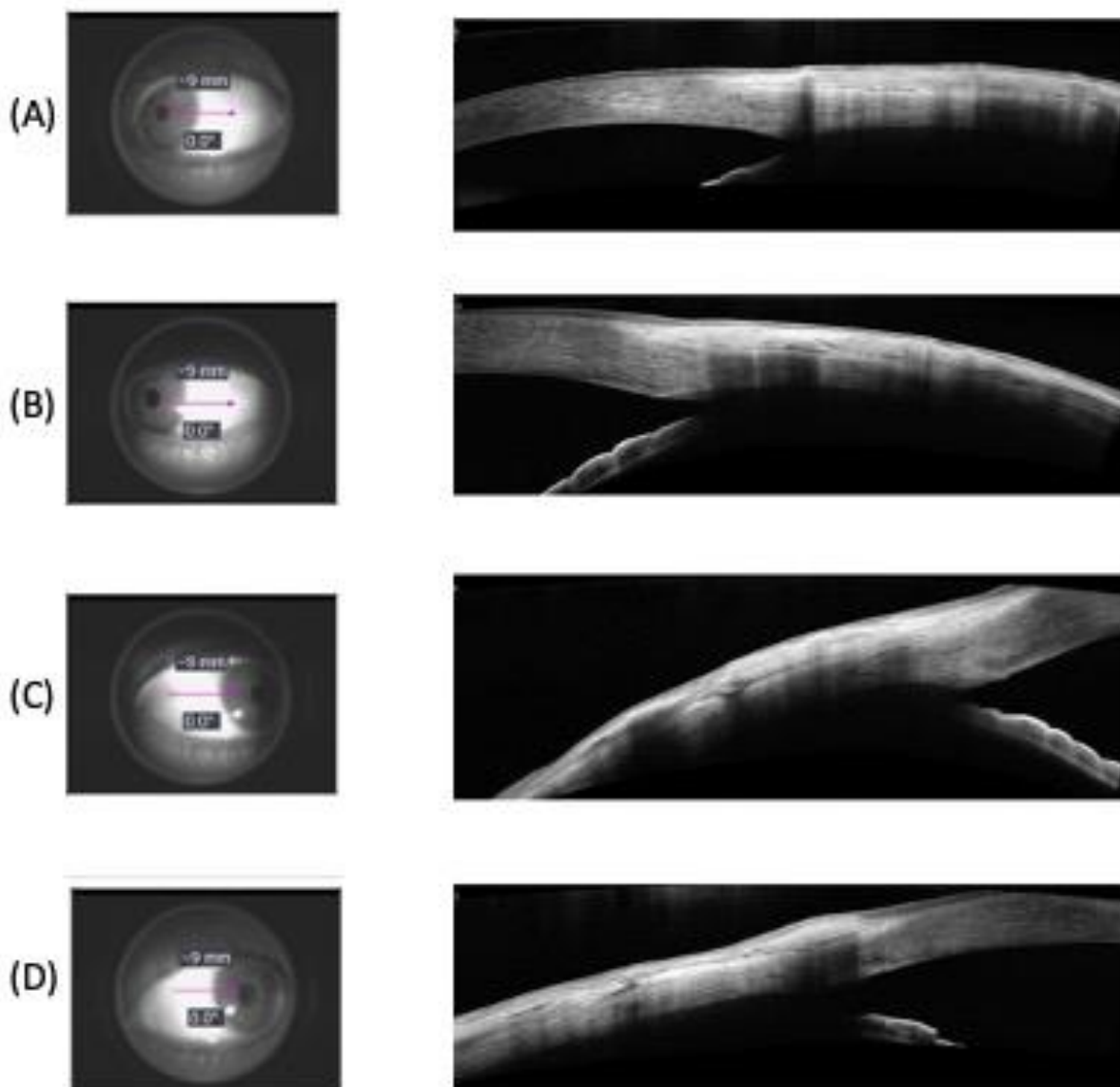
Grau 2: Aumento dos depósitos na conjuntiva, alguns formando uma linha.

Grau 3: Depósitos grandes na conjuntiva aglomerados, formação de nódulos

Grau 4: Acometimento da córnea

Alguns exemplos de como aparece a imagem estão ilustrados abaixo nas Figura 5.

Figura 5. Imagens ilustrativas de CCC captadas pelo aparelho Tomógrafo de Coerência Óptica (OCT).



Nos painéis A, B, C e D, imagens ilustrativas de CCC grau 1, 2, 3 e 4, respectivamente.

Durante o estudo também foi feita uma classificação de acordo com a gravidade da CCC de acordo com imagens obtidas pela OCT. Semelhante ao escore das CCC na lâmpada de fenda, traçando-se uma linha imaginária no meridiano central de ambos os olhos, obtivemos 2 quadrantes, nasal e temporal. Foi adicionada a

pontuação de zero a quatro, em cada um dos quadrantes, para cada olho. Desta forma, a gravidade das CCC no OCT poderá ser: leve (0-4), moderada (5-8) ou grave (9-16), em ambos os olhos.

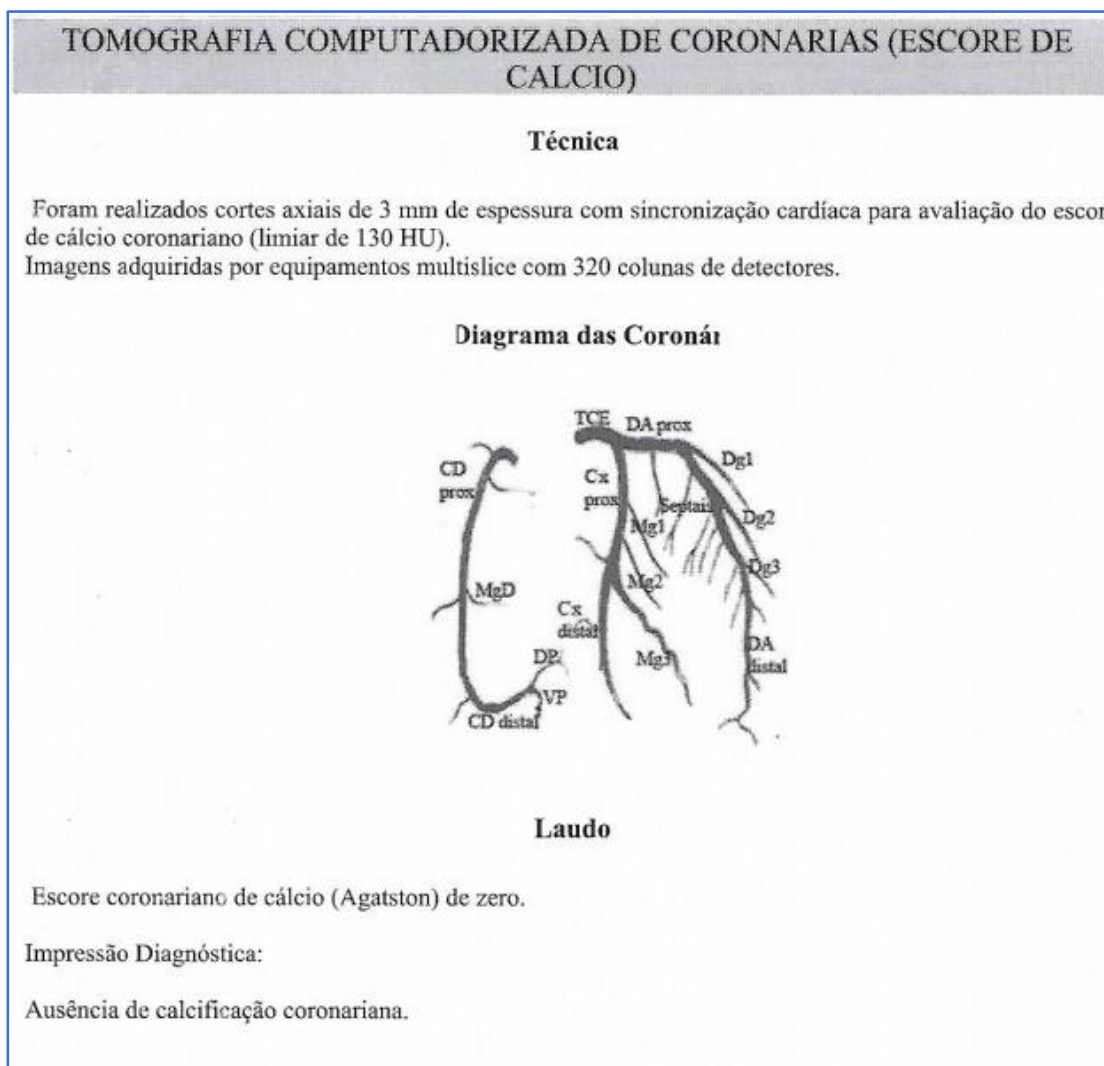
3.5.3 Escores de calcificação das coronárias

A TC foi realizada no Instituto do Coração (InCor) utilizando um detector de 64 canais (*Aquilion64TM – ToshibaTM Medical Systems Corporation, Otawara, Japan*). No início do exame os pacientes foram monitorizados por eletrocardiograma para sincronização da aquisição das imagens e uma imagem radiológica do tórax obtida em apneia para determinação dos níveis inicial e final da TC. Os cortes foram realizados utilizando um protocolo de 64 cortes com espessura de 3 mm e aquisição das imagens desencadeada em 80% do intervalo RR.

O escore de calcificação da coronária foi obtido através do método de Agatston pelo software Vitrea TM 2 (versão 3.5 – *Vital Images Inc. Plymouth, MN, USA*).

Um foco de calcificação coronariana foi definido como a presença de quatro ou mais pixels de 130 unidades Hounsfield (HU). O escore de Agatston (EA) (23), foi determinado através da soma dos escores individuais das quatro artérias epicárdicas principais (tronco de coronária esquerda, artéria descendente anterior, artéria circunflexa, artéria coronária direita).

Figura 6. Imagem de um laudo da tomografia de coronárias de uma paciente do estudo.



3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Dados contínuos foram apresentados como média e desvio-padrão e dados categóricos como N e porcentagem.

A comparação entre grupos com e sem CCC e entre pacientes com e sem hiperparatireoidismo foi feita utilizando teste t não pareado ou alternativa não paramétrica (Mann Whitney), de acordo com a distribuição normal ou não dos dados, respectivamente, testada pelo teste Shapiro Wilk. Correlação entre escores de CCC e variáveis independentes foi feita através de Pearson ou Spearman de acordo com a distribuição dos dados, de forma apropriada. Para as análises utilizados o *GraphPad*

Prism versão 9.0 (GraphPad CA, USA) e o *SPSS* versão 21.0 (SPSS, Inc. Chicago IL, USA) para análise dos dados.

Significância estatística será atribuída para um erro alfa de 5 % ($p < 0.05$).

3.7 PARÂMETROS TÉCNICOS

3.7.1 Ética

O presente estudo foi desenvolvido e aplicado em conformidade com os requerimentos do Comitê de Ética em Pesquisa da USP. Também está de acordo com os fundamentos estabelecidos na Declaração de Helsinki (1964), ementa de Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong Kong (1989).

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em pesquisa da UNINOVE, sob o número 00269718.2.0000.5511 (Anexo 1). Todos os participantes terão pleno conhecimento dos objetivos e métodos do experimento e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2). Serão devidamente avisados de que todas as informações fornecidas são estritamente sigilosas.

4 RESULTADOS

4.1 RESULTADOS GERAIS

Um total de 37 pacientes foram inicialmente abordados. Destes, 3 se negaram a participar. Portanto, a amostra final compreendeu 34 pacientes, cujas características estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos pacientes.

Característica	N=34
Idade (anos)	48,0 ± 15,2
Sexo masculino, n (%)	13 (38,2)
Tempo de Hemodiálise (anos)	5,7 (2,7-9,3)
Etiologia da Doença Renal Crônica, n (%)	
Diabetes melitus	5 (14,7)
Hipertensão arterial	8 (23,5)
Glomerulonefrite	8 (23,5)
Pielonefrite	4 (11,8)
Outras	4 (11,8)
Desconhecida	5 (14,7)
Cinacalcete mg/dia	30 (0-60)
Carbonato de cálcio (g/dia)	0 (0-1,25)
Sevelamer g/dia	4,4 (0-7,2)
Colecalciferol UI/semana	8125 (0-18125)
PTH (pg/ml)	731 (336-1366)
Fosfatase alcalina (U/L)	148 (94-400)
Ca ionizado (mg/dl)	4,91 ± 0,42
Ca total (mg/dl)	9,3 ± 0,98
P (mg/dl)	5,3 ± 1,9
25 (OH)-vitamina D (ng/ml)	33,2 ± 13,7
Colesterol total (mg/ml)	162 ± 45

Dados expressos em percentual (%), média ± DP ou mediana (IQ); PTH (Paratormônio), Ca (Cálcio), P (Fósforo).

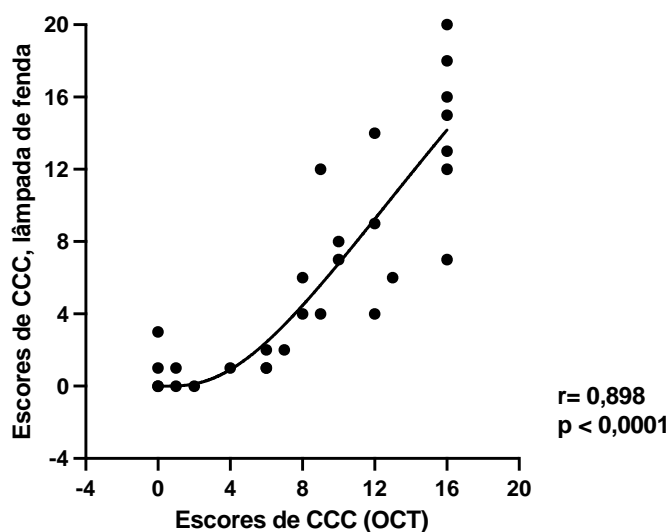
Os pacientes incluídos eram relativamente jovens, a maior parte do sexo feminino e estavam longo tempo em hemodiálise. Diabetes melitus, hipertensão arterial e glomerulonefrite explicavam mais da metade das etiologias da DRC. De acordo com os exames bioquímicos, os pacientes apresentavam valores de Ca e P dentro do limite da normalidade. A mediana do PTH estava acima da normalidade e 27 pacientes (79,4%) foram diagnosticados com hiperparatireoidismo secundário.

Suplementação de colecalciferol estava prescrita para 15 pacientes (44,1%) e hipovitaminose D (concentração < 30 ng/ml) foi observada em 17 pacientes (50%). Cinacalcete estava prescrito para 19 pacientes (55,9%) e análogos de vitamina D estava prescrito para 11 pacientes (32,3%), sendo calcitriol para 5 pacientes e paricalcitol para 6 pacientes. Cinco pacientes estavam em uso de estatina.

4.2 CCC

Exame oftalmológico pela lâmpada de fenda e OCT foram realizados em 30 e 29 pacientes, respectivamente. Todos os pacientes avaliados tiveram algum achado de calcificação ocular. No exame oftalmológico com lâmpada de fenda, obtivemos uma mediana de escores 5 (1-12) variando de 0 a 20. Com a OCT os escores obtidos foram 9 (3-14,5), variando de 0 a 16. Os escores obtidos pela lâmpada de fenda e pela OCT tiveram boa correlação entre si, conforme ilustra a Figura 7.

Figura 7. Correlação entre escores de CCC obtidos pela lâmpada de fenda e pela tomografia de coerência óptica.



A classificação da CCC de acordo com o exame oftalmológico, leve, moderada e grave foi encontrada em 11, 4 e 9 pacientes, respectivamente. De acordo com resultados da OCT, 4, 6 e 14 pacientes foram classificados como tendo CCC leve, moderada e grave, respectivamente. Uma comparação entre estes resultados está ilustrada na Tabela 2. Uma maior concordância entre os dois métodos foi observada

para casos de CCC leve. No caso de CCC moderada ou grave, o exame oftalmológico classificava como lesões menos pronunciadas, ou seja, subestimava a gravidade da lesão, em comparação com o resultado da OCT.

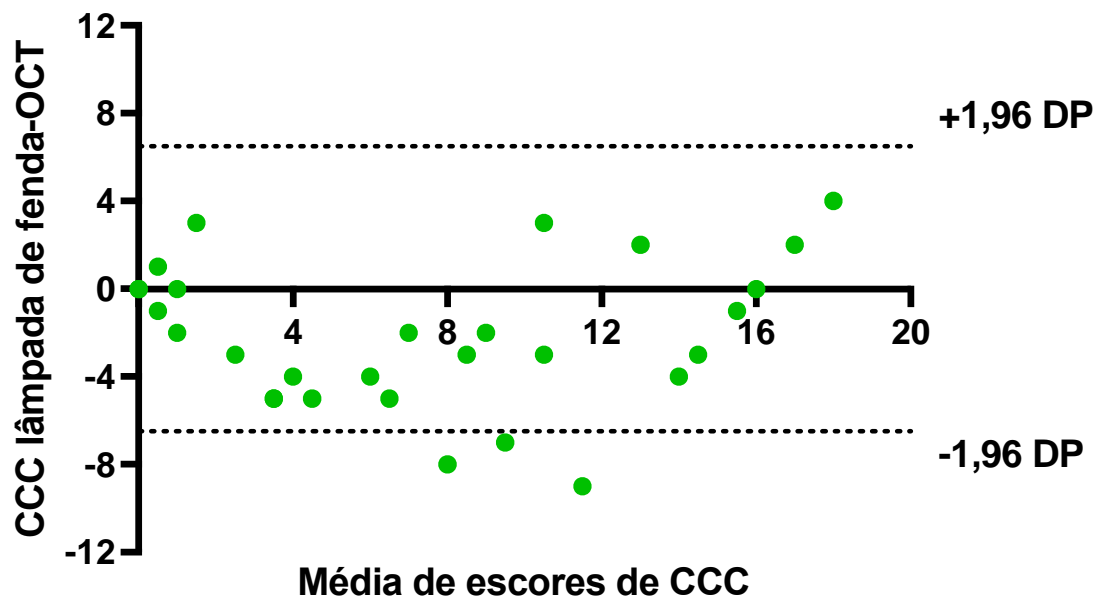
Tabela 2. Comparação entre classificação de CCC obtida pelo exame oftalmológico e pela OCT.

	Tomografia de coerência óptica		
	Leve	Moderada	Grave
Exame oftalmológico			
Leve	8	5	2
Moderada	0	1	4
Grave	0	0	9

Números em cinza mostram concordância entre os dois métodos.

Quando plotamos os dados em um gráfico de Bland-Altman (Figura 8), observamos que, embora os escores se correlacionem, existe uma variabilidade entre as medidas indicando na maior parte das vezes que os valores obtidos de CCC na lâmpada de fenda tendem a subestimar aqueles obtidos na OCT. Os limites de concordância entre os métodos variaram de -8,6 a 4,4 escores.

Figura 8. Representação gráfica de Bland-Altman para escores obtidos pela OCT e pela lâmpada de fenda.



Não encontramos diferença nos escores de CCC obtidos em pacientes com e sem hiperparatireoidismo secundário seja na OCT ($p=0,280$) ou na lâmpada de fenda ($p=0,624$).

Considerando os escores obtidos pela OCT, comparamos a seguir a CCC de acordo com a classificação leve vs. moderada/grave.

Tabela 3. Comparação das variáveis entre pacientes com calcificações de córnea e conjuntivas (CCC) leves com moderadas e graves, de acordo com a tomografia de coerência óptica.

Variável	Calcificação leve N=14	Calcificação moderada ou grave N=15	p
Idade (anos)	48,8 ± 15,1	50,6 ± 15,7	0,755
Sexo masculino (%)	42,9	33,3	0,597
Tempo de Hemodiálise (anos)	5,5 (1,2-9,7)	5,3 (4,1-7,1)	0,747
Etiologia da Doença Renal Crônica (%)			0,234
Diabetes melitus	28,6	6,6	
Hipertensão arterial	22,4	26,7	
Glomerulonefrite	14,3	26,7	
Pielonefrite	0	20	
Outras/desconhecida	35,7	20	
Cinacalcete mg/dia	0 (0-37,5)	30 (0,30)	0,533
Carbonato de cálcio (g/dia)	0 (0-0,75)	0 (0-0,62)	0,769
Sevelamer g/dia	5,5 (0-9)	1,6 (0-7,2)	0,477
Colecalciferol UI/semana	5000 (0-15625)	9375 (0-25000)	0,635
PTH (pg/ml)	546 (216-1366)	725 (437-1293)	0,477
PTH > 300 pg/ml (%)	64,3	86,7	0,159
Fosfatase alcalina (U/L)	122 (90-400)	146 (95-316)	0,533
Ca ionizado (mg/dl)	4,88 ± 0,35	5,05 ± 0,47	0,288
Ca total (mg/dl)	9,3 ± 1,2	9,6 ± 0,8	0,419
Ca total > 10,2 mg/dl	28,6	20	0,590
P (mg/dl)	4,5 ± 1,6	5,7 ± 2,3	0,069
P > 5,5 mg/dl	42,9	80	0,039
25 (OH) vitamina D (ng/ml)	34,9 ± 16,6	34,2 ± 12,3	0,903
25 (OH) vitamina D < 30 ng/ml (%)	42,9	40	0,876
Colesterol total (mg/ml)	176 ± 50	152 ± 32	0,140

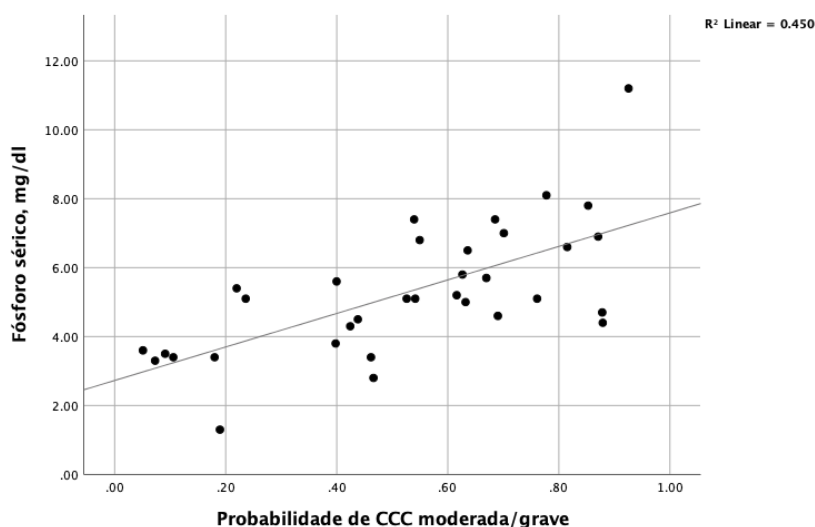
Dados expressos em percentual (%), média ± DP ou mediana (IQ); PTH (Paratormônio), Ca (Cálcio), P (Fósforo).

Na primeira parte da tabela, podemos observar que a idade, o sexo, tempo de diálise, a etiologia da doença renal crônica e o uso de medicações tais como cinacalcete, carbonato de cálcio e sevelamer não foram diferentes comparando pacientes com CCC leve vs. aqueles com CCC moderada/grave.

Em relação aos exames laboratoriais, observamos que a concentração de PTH, fosfatase alcalina, Ca ionizado, Ca total e vitamina D, além do percentual de pacientes com hiperparatireoidismo e com Ca total > 10,2mg/dl, não se distinguiram entre os grupos avaliados. Observamos uma tendência de valores mais altos de P no grupo de pacientes com CCC moderada e grave, grupo que tinha maior percentual de pacientes com hiperfosfatemia ($p=0,039$).

Em análise de regressão logística, a presença de hiperfosfatemia permaneceu como fator de risco independente para CCC moderada/grave [risco relativo 5,33 (IC: 95% 1,02-27,76), $p=0,047$], mesmo após ajuste para idade e presença de diabetes. Considerando o P como variável contínua no modelo confirma os resultados, sendo que cada aumento de 1 mg/dl no P sérico aumenta o risco de CCC moderada/grave em 80% (IC 95%: 1,01-3,22, $p=0,047$), conforme ilustrado no gráfico abaixo, ajustado para idade e presença de diabetes.

Figura 9. Probabilidade de CCC moderada/grave de acordo com o fósforo sérico, ajustada para idade e presença de diabetes



4.3 ESCORES DE CÁLCIO DA CORONÁRIA

Os escores de calcificação de coronária obtidos pela tomografia não foram diferentes entre os grupos de pacientes classificados de acordo com CCC leve ou moderada/grave [0 (0-88,2) vs. 21,6 (0-865), respectivamente, $p=0,376$]. Resultados mais detalhados estão demonstrados na Tabela 4.

Tabela 4. Escores de cálcio obtidos pela tomografia.

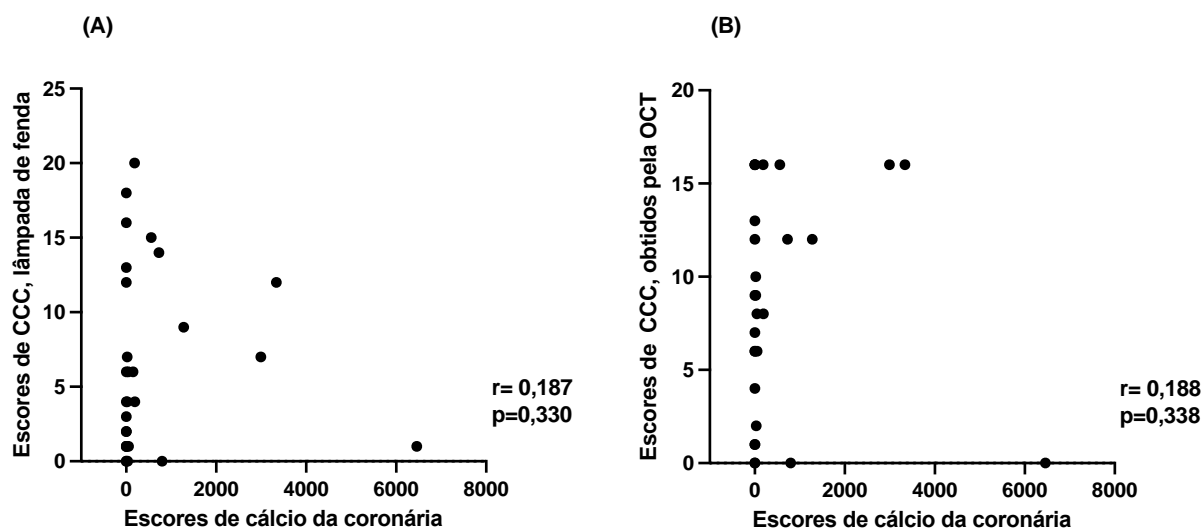
Escores de cálcio	
Tronco de coronária esquerda	0 (0-42)
Descendente anterior	217 (30-654)
Circunflexa	18,65 (0,75-159)
Coronária direita	71 (0-97)
Escores totais	10,95 (0-366)

Da mesma forma que não encontramos diferença nos escores de calcificação da coronária quando comparamos os dois grupos de pacientes (Tabela 3), também não encontramos diferença quando comparamos pacientes com CCC leve, moderada e grave.

Pacientes com diabetes apresentaram maiores escores de calcificação do que os não diabéticos [192 (42-3866) vs. 0 (0-188), $p=0,026$]. Não encontramos diferença nos escores de calcificação de coronária quanto ao sexo ($p=0,195$) e quanto à presença de hiperparatireoidismo secundário ($p=0,624$). No entanto, pacientes com hiperparatireoidismo apresentaram maiores escores de cálcio especificamente no tronco da coronária esquerda ($p=0,050$).

Não encontramos correlação entre os escores de cálcio da coronária e a CCC obtida seja pela lâmpada de fenda, ou seja, pela OCT, conforme ilustra a Figura 10A e 10B, respectivamente.

Figura 10. Correlação entre escores de cálcio da coronária e escores de CCC obtidos na lâmpada de fenda (painel A) e na tomografia de coerência óptica - OCT (painel B).



4.4 CCC APÓS A REALIZAÇÃO DE PARATIREOIDECTOMIA (PTX)

Durante o estudo 5 pacientes foram submetidos à PTX. Destas, porém, 4 aceitaram fazer os exames no pós-operatório e somente 3 compareceram. As características das 3 mulheres que realizaram os exames pré e pós PTX estão demonstradas na Tabela 5. Os exames foram repetidos pós paratireoidectomia no intervalo entre 3 e 6 meses após a cirurgia.

Diante do pequeno número de pacientes, apresentamos os dados de forma descritiva, não sendo feita análise estatística (Tabela 5).

Tabela 5. Características de pacientes submetidos à PTX durante o estudo.

Variável	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3	
	Pré PTX	Pós PTX	Pré PTX	Pós PTX	Pré PTX	Pós PTX
Diálise (anos)	4,1		5,0		6,2	
Idade (anos)	23		38		44	
PTH (pg/ml)	1873	137	1640	20	1390	55
FA (U/L)	1021	495	669	137	428	837
Cai (mg/dl)	5,8	4,81	5,36	4,67	4,99	5,18
CaT (mg/dl)	11,3	9,4	10,6	8,7	9,5	10,1
P (mg/dl)	7,4	4,3	6,5	5,0	5,1	1,9
25-vit.D (ng/ml)	56,8		18,9		31,4	
CCC, escores:						
- Lâmpada de fenda	4	3	4	3	1	1
- OCT	12	10	9	9	4	4

Dados expressos em percentual (%), média \pm DP ou mediana (IQ); PTH (Paratormônio), Cai (Cálcio iônico), CaT (Cálcio total), P (Fósforo), 25-vit.D (25 hidroxí-vitamina D), OCT, tomografia de coerência óptica.

5 DISCUSSÃO

Considerando pacientes com DRC em hemodiálise de alto risco cardiovascular e a calcificação vascular como parte importante deste risco, o estudo da associação entre calcificação de coronária e CCC é de interesse científico. Na presente tese avaliamos esta associação por meio de um exame das conjuntivas oculares, método relativamente simples, rápido e não invasivo e TC por emissão de elétron, método mais sensível para esta avaliação e avaliamos o conteúdo de cálcio da coronária. A tese aqui apresentada teve como objetivo geral avaliar a associação entre CCC e escores de cálcio das coronárias. Observamos uma alta prevalência de CCC na população estudada, que não se correlacionou com os escores de cálcio da coronária. Entre os marcadores da DMO-DRC, o fósforo sérico, mas não o PTH ou a presença de hiperparatireoidismo, se mostrou um marcador independente da presença de CCC. Não tivemos amostra suficiente para avaliar o papel da paratireoidectomia nas CCC.

Os pacientes incluídos eram relativamente jovens, porém em conformidade com o Censo Brasileiro de Diálise (5), que verificou que a maioria dos pacientes em diálise no Brasil encontra-se na faixa etária entre 45 e 64 anos. Diabetes melitus estava presente somente em 14,7% dos casos, o que difere do último Censo Brasileiro de Diálise, que mostrou uma prevalência de diabetes em 31% dos pacientes.

Um aspecto importante do perfil clínico dos pacientes estudados é a presença de HPTS, em parte explicado pela busca ativa deste paciente em ambulatório especializado, haja visto que um dos nossos objetivos específicos era avaliar a associação entre hiperparatireoidismo e CCC. Dentre os 34 pacientes avaliados no estudo, 25 estavam tratando HPTS e apresentavam valores de PTH que chegaram a 3.184 pg/ml. O tratamento destes pacientes consistia em quelante de fósforo, análogo de vitamina D e calcimimético. Muitos destes pacientes estavam aguardando paratireoidectomia, pela ausência de resposta clínica ao tratamento medicamentoso.

Apesar do cinacalcete ter sido incorporado à prática clínica e do uso de quelantes de fósforo que não são à base de cálcio, controlar a progressão da calcificação vascular ainda é um desafio. A carbamilação proteica, uma modificação não enzimática que ocorre na presença de altas concentrações de ureia no organismo, agrava a calcificação vascular, sugerindo a importância da diálise adequada para retardar sua progressão (27). Outras medidas promissoras que se encontram em investigação incluem o uso de quelantes de fosfato à base de ferro, vitamina K e suplementos de magnésio. Alguns estudos clínicos demonstraram que cinacalcete, carbonato de lantânio e sevelamer reduzem a mortalidade em pacientes idosos em diálise, sugerindo os benefícios da redução do PTH e do fósforo sérico (28). No entanto, o valor ideal de PTH e fósforo baseia-se apenas em estudos observacionais.

Em relação as CCC encontradas nos pacientes do estudo, observamos que existe uma quantidade significativa de pacientes com CCC moderada e grave, mostrando que os depósitos de fosfato de cálcio (20) são mais frequentes do que se imaginava nos pacientes com HPTS. CCC são a forma mais frequente de calcificação extravascular em pacientes com DRC em diálise (19). Entretanto, a fisiopatologia desta calcificação não é totalmente esclarecida, assim como sua associação com a DMO-DRC. Desta forma, até onde pudemos observar, nosso estudo é o primeiro a

descrever a associação da CCC com hiperfosfatemia e o primeiro a propor uma avaliação com TC, mais precisa e que torna possível medir possíveis focos de calcificação. Nosso grupo publicou recentemente esta experiência com o primeiro caso de um paciente submetido à paratireoidectomia que melhorou a CCC, visualizada por OCT de seguimento anterior (29).

Este estudo nos deu a oportunidade de comparar a avaliação das CCC na lâmpada de fenda com o OCT. Observamos que, embora exista uma correlação forte e positiva entre os dois métodos, quanto maior o escore na lâmpada de fenda, maior o escore do OCT do paciente, valores obtidos com o exame da lâmpada de fenda subestimam o número e o tamanho das CCC visualizadas pela OCT. Assim, poderíamos dizer que um exame não substitui o outro e que, na medida do possível, deve-se dar preferência para a OCT, quando disponível.

Pudemos observar que em relação ao PTH, não houve correlação entre as elevadas concentrações deste hormônio e o escore de gravidade das CCC. Poucos estudos fizeram esta comparação, em um, foi encontrada uma correlação entre a gravidade das CCC e o PTH (20), sugerindo que estas calcificações oculares estariam correlacionadas com alterações no metabolismo do Cálcio e do fósforo. Em um outro estudo, não foi encontrada correlação entre o PTH e o escore de gravidade das CCC (29). Estes achados demonstram que o papel do PTH nas calcificações extra esqueléticas não está totalmente esclarecido.

No presente estudo os pacientes com fósforo sérico alto, principalmente aqueles com valores $>5,5$ mg/dl, tiveram maior prevalência de CCC nas suas formas moderada e grave. Este mesmo achado foi descrito anteriormente por Seyahi N et. al. (30), que mostraram uma correlação fraca entre CCC e fósforo ($r=0.259$, $p=0.042$), além do tempo de diálise ($r=0.392$, $p=0.002$) e do produto cálcio x fósforo ($r=0.337$, $p=0.007$). Porém, o perfil de pacientes avaliados no citado estudo era diferente do presente estudo e incluiu pacientes tanto em diálise peritoneal quanto em hemodiálise (30). Outros autores (21) demonstraram de forma similar uma associação entre CCC e tempo de diálise, fósforo sérico e produto cálcio x fósforo em pacientes com média de idade de 58,3 anos, em hemodiálise por tempo prolongado (mediana de 94,3 anos). Diferente do nosso estudo, não foi realizada OCT de seguimento anterior nestes trabalhos descritos.

Não observamos associação entre CCC e escores de cálcio na coronária. Este achado difere de estudo prévio que verificou associação entre CCC e calcificação da crossa da aorta de acordo com raio X de tórax (19). Um outro estudo avaliou por meio de ultrassonografia doppler de carótida fatores envolvidos na aterosclerose tais como espessura da camada íntima-média, velocidade de pico sistólico e diastólico e índice de resistividade), testando sua associação com CCC, avaliada por lâmpada de fenda (31). Os autores observaram que os escores de CCC se correlacionaram com o tempo de hemodiálise, índices de aterosclerose ao doppler de carótida, além de cálcio e velocidade de hemossedimentação (VHS), sugerindo que a aterosclerose deve ter um papel na progressão da CCC. No presente estudo observamos que pacientes com diabetes apresentaram maiores escores de calcificação do que os não diabéticos [192 (42-3866) vs. 0 (0-188), $p=0,026$], achado que corrobora estudos anteriores que denotaram maior risco de calcificação na presença de diabetes (32).

Os resultados deste estudo devem ser interpretados levando em consideração algumas limitações. Primeiramente, um número pequeno da amostra coletada. Além da necessidade de mais estudos sobre os pacientes com HPTS e PTH elevado que se submetem à PTX, pois conseguimos um número de apenas 3 pacientes. Aprimoramento da técnica para documentação dos nódulos de CCC na lâmpada de fenda, pois as imagens foram feitas através de um adaptador para IPHONE5 acoplado a lâmpada de fenda. Não podemos deixar de comentar que uma biópsia destes nódulos encontrados seria adequada para a comprovação por meio histopatológico dos depósitos de fosfato de cálcio na conjuntiva.

O presente estudo evidenciou que as CCC são comumente encontradas nos pacientes em HD, além disto as CCC não se correlacionam com os escores de cálcio das coronárias, isto poderia ser, em parte, explicado pelo fato das CCC precederem as calcificações vasculares.

Outro fato observado, é que a hiperfosfatemia com a elevada concentração de fósforo é um fator de risco independente para as CCC, desta forma, poderíamos propor uma avaliação oftalmológica tanto pela biomicroscopia com lâmpada de fenda, quanto pelo OCT de seguimento anterior, para os pacientes com valores de fósforo acima de 5,5mg/dl, buscando a presença de CCC nos pacientes com DRC em

hemodiálise. Isto poderia auxiliar no diagnóstico, acompanhamento e tratamento da doença do metabolismo ósseo.

6. CONCLUSÃO

Levando-se em consideração os resultados deste estudo, poderíamos considerar que “quem vê cara não vê coração”, haja vista que os escores de coronárias não se correlacionam com os escores de gravidade das CCC, de acordo com os nossos resultados.

Os pacientes com DRC em hemodiálise com hiperfosfatemia acima de 5,5mg/dl, apresentam um escore mais grave de CCC pelo exame de OCT do seguimento anterior, o que sugere a necessidade de uma avaliação oftalmológica para acompanhamento clínico do tratamento destes pacientes, uma vez que, é provável que estas calcificações sejam reversíveis, como foi demonstrado neste estudo.

7. REFERÊNCIAS

1. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014 May;63(5):713-35. PubMed PMID: 24647050. Epub 2014/03/22.
2. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. *Kidney Int.* 2013 Sep;84(3):622-3. PubMed PMID: 23989362. Epub 2013/08/31.
3. U.S.Department of Health and Human Services CfDcCaP. Chronic Kidney Disease in The United States, 2011-2012 [cited 2021 October, 29]. Available from: <https://www.cdc.gov/kidneydisease/pdf/Chronic-Kidney-Disease-in-the-US-2011-h.pdf>.
4. Estatística IBdGe. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação 2021. Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>.
5. Neves P, Sesso RCC, Thome FS, Lugon JR, Nasicmento MM. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. *J Bras Nefrol.* 2020 May 20;42(2):191-200. PubMed PMID: 32459279. Pubmed Central PMCID: PMC7427641. Epub 2020/05/28.
6. Martin KJ, Gonzalez EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Mar;18(3):875-85. PubMed PMID: 17251386. Epub 2007/01/26.
7. Barreto DV, Barreto Fde C, Carvalho AB, Cuppari L, Draibe SA, Dalboni MA, et al. Association of changes in bone remodeling and coronary calcification in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis.* 2008 Dec;52(6):1139-50. PubMed PMID: 18824289. Epub 2008/10/01.
8. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Apr;6(4):913-21. PubMed PMID: 21454719. Epub 2011/04/02.

9. Lewis R. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease: new insights into mechanism and management. *Ann Clin Biochem.* 2012 Sep;49(Pt 5):432-40. PubMed PMID: 22807503. Epub 2012/07/19.
10. Sage AP, Tintut Y, Demer LL. Regulatory mechanisms in vascular calcification. *Nat Rev Cardiol.* 2010 Sep;7(9):528-36. PubMed PMID: 20664518. Pubmed Central PMCID: PMC3014092. Epub 2010/07/29.
11. Lorenzen J, Kramer R, Kliem V, Bode-Boeger SM, Veldink H, Haller H, et al. Circulating levels of osteopontin are closely related to glomerular filtration rate and cardiovascular risk markers in patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest.* 2010 Apr;40(4):294-300. PubMed PMID: 20486990. Epub 2010/05/22.
12. Peres LA, Percio PP. Mineral and bone disorder and vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2014 Apr-Jun;36(2):201-7. PubMed PMID: 25055361. Epub 2014/07/24.
13. Barreto DV, Barreto FC, Carvalho AB, Cuppari L, Cendoroglo M, Draibe SA, et al. Coronary calcification in hemodialysis patients: the contribution of traditional and uremia-related risk factors. *Kidney Int.* 2005 Apr;67(4):1576-82. PubMed PMID: 15780114. Epub 2005/03/23.
14. Tomiyama C, Higa A, Dalboni MA, Cendoroglo M, Draibe SA, Cuppari L, et al. The impact of traditional and non-traditional risk factors on coronary calcification in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Sep;21(9):2464-71. PubMed PMID: 16735378. Epub 2006/06/01.
15. London GM, Pannier B, Marchais SJ. Vascular calcifications, arterial aging and arterial remodeling in ESRD. *Blood Purif.* 2013;35(1-3):16-21. PubMed PMID: 23343541. Epub 2013/01/25.
16. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM, Gracioli RG, Neves CL, Magalhaes AO, et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int.* 2007 Jun;71(12):1262-70. PubMed PMID: 17410101. Epub 2007/04/06.
17. Elias RM, Moe S, Moyses RMA. Skeletal and cardiovascular consequences of a positive calcium balance during hemodialysis. *J Bras Nefrol.* 2020 Oct 26. PubMed PMID: 33107900. Epub 2020/10/28.
18. Ok E, Asci G, Bayraktaroglu S, Toz H, Ozkahya M, Yilmaz M, et al. Reduction of Dialysate Calcium Level Reduces Progression of Coronary Artery Calcification and Improves Low Bone Turnover in Patients on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Aug;27(8):2475-86. PubMed PMID: 26701977. Pubmed Central PMCID: PMC4978036. Epub 2015/12/25.
19. Hsiao CH, Chao A, Chu SY, Lin KK, Yeung L, Lin-Tan DT, et al. Association of severity of conjunctival and corneal calcification with all-cause 1-year mortality in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Mar;26(3):1016-23. PubMed PMID: 20702534. Epub 2010/08/13.
20. Porter R, Crombie AL. Corneal and conjunctival calcification in chronic renal failure. *Br J Ophthalmol.* 1973 May;57(5):339-43. PubMed PMID: 4576906. Pubmed Central PMCID: PMC1214897. Epub 1973/05/01.
21. Tokuyama T, Ikeda T, Sato K, Mimura O, Morita A, Tabata T. Conjunctival and corneal calcification and bone metabolism in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2):291-6. PubMed PMID: 11840369. Epub 2002/02/13.
22. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res.* 2006 Nov 10;99(10):1044-59. PubMed PMID: 17095733. Epub 2006/11/11.
23. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Mar 15;15(4):827-32. PubMed PMID: 2407762. Epub 1990/03/15.

24. He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, Verani MS, Aquino V, Roberts R, et al. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation*. 2000 Jan 25;101(3):244-51. PubMed PMID: 10645919. Epub 2000/01/25.
25. Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, Wolfkiel C, et al. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):898-904. PubMed PMID: 8598080. Epub 1996/03/01.
26. Ho JS, Fitzgerald SJ, Stolfus LL, Wade WA, Reinhardt DB, Barlow CE, et al. Relation of a coronary artery calcium score higher than 400 to coronary stenoses detected using multidetector computed tomography and to traditional cardiovascular risk factors. *Am J Cardiol*. 2008 May 15;101(10):1444-7. PubMed PMID: 18471456. Epub 2008/05/13.
27. Mori D, Matsui I, Shimomura A, Hashimoto N, Matsumoto A, Shimada K, et al. Protein carbamylation exacerbates vascular calcification. *Kidney Int*. 2018 Jul;94(1):72-90. PubMed PMID: 29716796. Epub 2018/05/03.
28. Parfrey PS, Drueke TB, Block GA, Correa-Rotter R, Floege J, Herzog CA, et al. The Effects of Cinacalcet in Older and Younger Patients on Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 May 7;10(5):791-9. PubMed PMID: 25710802. Pubmed Central PMCID: PMC4422239. Epub 2015/02/25.
29. Pessoa M, Santo RM, De Deus AA, Duque EJ, Rochitte CE, Moyses RMA, et al. Corneal and Conjunctival Calcification in a Dialysis Patient Reversed by Parathyroidectomy. *Blood Purif*. 2021;50(2):254-6. PubMed PMID: 33302281. Epub 2020/12/11.
30. Seyahi N, Altiparmak MR, Kahveci A, Yetik H, Kanberoglu K, Serdengecti K, et al. Association of conjunctival and corneal calcification with vascular calcification in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005 Mar;45(3):550-6. PubMed PMID: 15754277. Epub 2005/03/09.
31. Caliskan S, Hekimoglu A, Celikay O, Bicer T, Canbakan B, Ayli MD, et al. Association Between Conjunctival and Corneal Calcification and Atherosclerotic Changes in the Carotid Artery in Maintenance Hemodialysis Patients. *Cornea*. 2017 Jan;36(1):68-73. PubMed PMID: 27684460. Epub 2016/09/30.
32. Mencke R, van der Vaart A, Pasch A, Harms G, Waanders F, Bilo HJG, et al. Serum calcification propensity is associated with HbA1c in type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 Feb;9(1). PubMed PMID: 33627317. Pubmed Central PMCID: PMC7908279. Epub 2021/02/26.

ANEXO 1. Aprovação pela Comissão de Ética.



UNIVERSIDADE NOVE DE
JULHO - UNINOVE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre calcificação de córnea e conjuntiva e calcificação de coronária com marcadores do metabolismo mineral e ósseo em pacientes com doença renal crônica dialítica

Pesquisador: Rosilene Motta Elias

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 00269718.2.0000.5511

Instituição Proponente: ASSOCIACAO EDUCACIONAL NOVE DE JULHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.050.395

Apresentação do Projeto:

As informações contidas neste parecer foram extraídas do documento:

:PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1223744.pdf de 12/11/2018.

A Doença Renal Crônica (DRC) é bastante prevalente e está associada a grande risco cardiovascular, principalmente para pacientes em hemodiálise. As desordens do metabolismo mineral e ósseo como consequência da DRC (DMO-DRC) em parte explicam esta mortalidade cardiovascular. Calcificações extra esqueléticas, particularmente nos vasos, pele e cardíaca são comuns e importantes nos pacientes com DRC, pois progredem rapidamente e são preditores de vários desfechos adversos. As calcificações de córneas e conjuntivas (CCC) são a forma mais comum de calcificação metastática em pacientes com DRC, fáceis de detectar e pouco estudadas. Um único estudo que avaliou CCC em pacientes em hemodiálise correlacionou os achados com calcificação de aorta, avaliada por raio X simples de tórax e mortalidade em 1 ano. O presente estudo se propõe a responder as questões: 1. As CCC tem relação com os níveis dos marcadores do DMO-DRC tais como cálcio, fósforo e PTH dos pacientes em HD? 2. Estas calcificações mantêm correlação com a presença e severidade do hiperparatireoidismo? 3. Estas calcificações mantêm correlação com a presença e severidade da calcificação de coronárias? 4. A avaliação de calcificações de córnea e conjuntiva traz boa concordância entre observadores diferentes? 5. As

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

CEP: 01.504-001

E-mail: comitedeetica@uninove.br

Continuação do Parecer: 3.050.395

CCC melhoram após a paratireoidectomia? Nossa hipótese é que as CCC irão se correlacionar com os níveis séricos de marcadores do DMO-DRC, com os escores de calcificação coronariana, serão mais frequentes nos pacientes com hiperparatireoidismo e irão melhorar após paratireoidectomia. Além disso, acreditamos que haverá boa concordância entre 2 observadores. Os pacientes serão recrutados no ambulatório de doença óssea do Hospital das Clínicas, onde são atendidos em média 200 pacientes/mês. Dois grupos serão comparados: Com hiperparatireoidismo e sem hiperparatireoidismo. Serão incluídos pacientes adultos, com DRC estáveis em hemodiálise que concordarem em participar do estudo e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido. Serão excluídos aqueles que não conseguirem compreender ou que se recusarem a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido; pacientes com inflamação crônica ocular como uveítes, ceratite intersticial, trauma ocular prévio, com óleo de silicone intravítreo e ou que tenham tido exposição a produtos químicos (queimadura química ocular). Os dados clínicos do paciente serão levantados a partir do prontuário da Instituição, anotados e arquivados com todas as precauções necessárias para manter o sigilo das informações do paciente. Os pacientes serão abordados em uma única ocasião. Exame oftalmológico detalhado será realizado e as fotos serão avaliadas de forma independente por dois oftalmologistas em ocasiões diferentes. Tomografia computadorizada (TC) será realizada no Instituto do Coração utilizando um detector de 64 canais (Aquilion64TM – ToshibaTM Medical Systems Corporation, Otawara, Japan). O escore de Agatston (EA) (Agatston et al., 1990) será determinado através da soma dos escores individuais das quatro artérias epicárdicas principais (tronco de coronária esquerda, artéria descendente anterior, artéria circunflexa, artéria coronária direita). A comparação entre grupos com e sem calcificações de córnea e conjuntiva e entre os Grupos 1 e 2 será feita através de teste t não pareado ou alternativa não paramétrica (Mann Whitney) de acordo com a distribuição normal ou não dos dados, respectivamente. Correlação entre níveis de cálcio, fósforo, PTH e escores de calcificações de córnea e conjuntiva será feita através de Pearson ou Spearman de acordo com a distribuição dos dados, de forma apropriada. A variabilidade interobservador na obtenção dos escores de calcificações de córnea e conjuntiva será calculada e os dados obtidos serão plotados também em gráfico de Bland-Altman. Usaremos o GraphPad Prism versão 6.0 (GraphPad CA, USA) e o SPSS versão 21.0 (SPSS, Inc. Chicago IL, USA) para análise dos dados. Significância estatística será atribuída para um erro alfa de 5 % ($p < 0.05$). Caso se confirme a correlação de CCC com calcificação de coronária, acreditamos que o resultado deste estudo pode trazer além da novidade científica uma economia importante pois o exame oftalmológico é de baixo custo e não invasivo.

5.1 Amostragem e cálculo de poder

Os pacientes serão recrutados no ambulatório de doença óssea do

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br

Continuação do Parecer: 3.050.395

Hospital das Clínicas, onde são atendidos em média 200 pacientes/mês, sendo 60-70 destes com hiperparatireoidismo. Esperamos conseguir recrutar 4-5 pacientes ao mês, um total de 60 pacientes/ano. Uma análise dos primeiros 15 pacientes do estudo permitirá estabelecer uma amostra confiável.

Considerando recusa em participar de 10-20%, teríamos uma amostra de cerca de 50 pacientes com 1 ano de estudo. Cerca de 15 pacientes serão também recrutados para o Grupo sem hiperparatireoidismo no serviço de diálise do HCFMUSP. 5.1.1 Recrutamento Os pacientes que participarão deste estudo serão recrutados no Ambulatório de Doença Óssea e no serviço de diálise da Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). O estudo consiste na realização de exame oftalmológico com ênfase em lâmpada de fenda para pesquisa de calcificações de córnea e conjuntiva, além de revisão de prontuário para análise de fatores clínicos, demográficos e bioquímicos. 5.1.2 Participantes Pacientes adultos, estáveis em hemodiálise regular há pelo menos 3 meses atendidos no Ambulatório de Doença Óssea do HCFMUSP (Grupo com hiperparatireoidismo severo) e no serviço de diálise do HCFMUSP (Grupo sem hiperparatireoidismo). Critério de Inclusão: Pacientes adultos, com DRC estáveis em HD que concordarem em participar do estudo e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido. Critério de Exclusão: Pacientes que não conseguirem compreender ou que se recusarem a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido; pacientes com inflamação crônica ocular como uveítes, ceratite intersticial, trauma ocular prévio, com óleo de silicone intravítreo e ou que tenham tido exposição a produtos químicos (queimadura química ocular).

Riscos: O exame oftalmológico é relativamente simples e não oferecerá riscos à integridade física, psíquica, cognitiva ou emocional dos pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Avaliar associação entre marcadores do DMO-DRC e calcificações de córnea e conjuntiva em pacientes com e sem hiperparatireoidismo em hemodiálise; - Avaliar variabilidade inter-observador na avaliação das calcificações de córnea e conjuntiva; - Avaliar a associação entre severidade do hiperparatireoidismo e severidade das calcificações de córnea e conjuntiva; - Avaliar se ocorre melhora das calcificações de córnea e conjuntiva após a paratireoidectomia;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O exame oftalmológico é relativamente simples e não oferecerá riscos à integridade física, psíquica, cognitiva ou emocional dos pacientes.

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

UF: SP

Município: SAO PAULO

CEP: 01.504-001

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br

Continuação do Parecer: 3.050.395

Benefícios:

Não há benefício direto ao participante, mas resultados deste estudo poderão nos ajudar a entender como ocorrem as calcificações de córnea e conjuntiva e se estas se mostram correlacionadas com as calcificações de coronária. Se isto se confirmar, no futuro outros pacientes se beneficiarão.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é adequada do ponto de vista ético.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está adequado.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências documentais foram sanadas e portanto o projeto está adequado do ponto de vista ético.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá se apresentar na instituição de realização da pesquisa (que autorizou a realização do estudo) para início da coleta dos dados.

O participante da pesquisa (ou seu representante) e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE apondo sua assinatura na última página do referido Termo, conforme Carta Circular no 003/2011 da CONEP/CNS.

Salientamos que o pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Lembramos que esta modificação necessitará de aprovação ética do CEP antes de ser implementada.

Ao pesquisador cabe manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP (Res. CNS

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

CEP: 01.504-001

E-mail: comitedeetica@uninove.br

Continuação do Parecer: 3.050.395

466/12 item X1. 2. f).

De acordo com a Res. CNS 466/12, X.3.b), o pesquisador deve apresentar a este CEP/SMS os relatórios semestrais. O relatório final deverá ser enviado através da Plataforma Brasil, ícone Notificação. Uma cópia digital (CD/DVD) do projeto finalizado deverá ser enviada à instância que autorizou a realização do estudo, via correio ou entregue pessoalmente, logo que o mesmo estiver concluído.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1223744.pdf	12/11/2018 13:09:42		Aceito
Outros	anuenciaAmbula.pdf	12/11/2018 13:09:29	Rosilene Motta Elias	Aceito
Outros	anuenciaDilise.pdf	12/11/2018 13:09:11	Rosilene Motta Elias	Aceito
Outros	cartaResposta.pdf	10/11/2018 09:25:13	Rosilene Motta Elias	Aceito
Outros	oftalmologia.pdf	10/11/2018 09:19:41	Rosilene Motta Elias	Aceito
Outros	AnuenciaRochitte.pdf	10/11/2018 09:19:15	Rosilene Motta Elias	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEmariaBeatriz.pdf	04/10/2018 10:03:15	Rosilene Motta Elias	Aceito
Folha de Rosto	FRBia.pdf	20/09/2018 15:39:25	Rosilene Motta Elias	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	19/09/2018 14:05:13	Rosilene Motta Elias	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br



UNIVERSIDADE NOVE DE
JULHO - UNINOVE



Continuação do Parecer: 3.050.395

SAO PAULO, 01 de Dezembro de 2018

Assinado por:
Anna Carolina Ratto Tempestini Horliana
(Coordenador(a))

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

UF: SP

Telefone: (11)3385-9010

Município: SAO PAULO

CEP: 01.504-001

E-mail: comitedeetica@uninove.br

Anexo 2. Termo de consentimento livre e esclarecido

Página 1 de 3

TCLE - Termo de Consentimento para Participação em Pesquisa Clínica:

Nome do Voluntário: _____
Endereço: _____
Telefone para contato: _____ Cidade: _____ CEP: _____
E-mail: _____

1. Título do Trabalho Experimental: Associação entre calcificação de córnea e conjuntiva e calcificação coronária com marcadores do metabolismo mineral ósseo em pacientes com doença renal crônica dialítica

2. Objetivo: O objetivo deste estudo é saber se o senhor(a) tem calcificação no seu olho e no seu coração, pois acreditamos que isto pode acontecer em pacientes com doença renal que realizam diálise, como no seu caso. Além disso, vamos saber se quem tem calcificação no olho também tem no coração e vice-versa.

3. Justificativa: Os pacientes com doença renal crônica que fazem hemodiálise tem com muita frequência calcificação dos vasos e isto pode aumentar o risco de morte. Por isso, é importante entender melhor como isto ocorre e descobrir novas formas de fazer o diagnóstico.

4. Procedimentos da Fase Experimental: O senhor(a) vai realizar um exame do olho, que dura em média 10 a 15 minutos para ver se tem calcificação na região da córnea e da conjuntiva. Também irá realizar uma tomografia do coração, que não usa nenhum contraste e dura em torno de 20 minutos. Este exame será agendado em dia e hora a ser combinado com o senhor(a).

5. Desconforto ou Riscos Esperados: É possível que o senhor(a) tenha um desconforto ao fazer o exame do olho e tomografia, por ter que ficar em uma mesma posição, sem se mexer. A qualquer momento, porém, o senhor(a) pode pedir auxílio para o médico ou o técnico que estiver acompanhando o exame e ele irá atendê-lo de imediato para o exame se necessário.

6. Medidas protetivas aos riscos: Se o senhor sentir qualquer desconforto ao realizar a tomografia, a qualquer momento poderá pedir para parar o exame. Neste tipo que vamos fazer é rápido e dura em média 15-20 minutos. Não causa nenhuma dor e não tem radiação. No exame do olho o senhor poderá ter desconforto de ficar na mesma posição para ser examinado. Para a coleta de sangue o senhor terá um desconforto e até mesmo um pouco de dor local com picada de agulha. O pessoal do laboratório é treinado e qualquer necessidade o senhor(a) visa que a equipe irá chamar um médico para entender.

7. Benefícios da Pesquisa: Não há nenhum benefício direto e imediato ao Sr(a). É possível que haja um benefício indireto para essa população de pacientes no futuro, caso haja sejam comprovados bons resultados com técnicas e testes.

8. Métodos Alternativos Existentes: Caso o senhor não aceite participar deste estudo, o senhor(a) vai continuar seu tratamento sem nenhum prejuízo.

9. Retirada do Consentimento: O senhor(a) poderá retirar seu consentimento, decidindo não participar da pesquisa a qualquer tempo, sem nenhum prejuízo.

10. **Garantia do Sigilo:** Os pesquisadores se comprometem a manter sigilo sobre os dados de pesquisa, não divulgar seus dados pessoais em nenhuma hipótese.

11. **Formas de Ressarcimento das Despesas decorrentes da Participação na Pesquisa:** Não existe nenhum patrocínio para esta pesquisa e nenhum pagamento será feito pela sua participação voluntária no estudo. Qualquer deslocamento que o senhor(a) tenha que fazer não será pago mesmo que seja pela pesquisa.

12. **Local da Pesquisa:** A pesquisa será realizada e desenvolvida na Universidade Nove de Julho/UNINOVE – Unidade Vergueiro e na Instituição co-participante Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e Instituto do Coração.

13. **Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)** é um colegiado interdisciplinar e independente, que deve existir nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, criado para defender os interesses dos participantes de pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento das pesquisas dentro dos padrões éticos (Normas e Diretrizes Reguladoras da Pesquisa envolvendo Seres Humanos – Res. CNS nº 466/12 e Res. CNS 510/2016). O Comitê de Ética é responsável pela avaliação e acompanhamento dos protocolos de pesquisa no que corresponde aos aspectos éticos. **Endereço do Comitê de Ética da Uninove:** Rua Vergueiro nº 235/249 – 12º andar – Liberdade – São Paulo – SP CEP. 01504-001 Fone: 3385-9010 comitedeetica@uninove.br **Horários de atendimento do Comitê de Ética:** segunda-feira a sexta-feira – Das 11h30 às 13h00 e Das 15h30 às 19h00.

14. **Nome Completo e Telefones dos Pesquisadores (Orientador e Alunos) para Contato:** Prof. Dr. Rosilene Motta Elias e Aluna Maria Beatriz Cordeiro de Noronha Pessoa, (11) 3385-9241

15. Eventuais intercorrências que vierem a surgir no decorrer da pesquisa poderão ser discutidas pelos meios próprios.

São Paulo, ____ de _____ de ____.

16. Eu, _____, após leitura e compreensão deste termo de informação e consentimento, entendo que minha participação é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confirmo que recebi uma via deste termo de consentimento, e a autorizo a realização do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos somente neste estudo no meio científico.

Assinatura do Participante

☐
☐
☐
☐

17. Eu, _____ (Pesquisador do responsável desta pesquisa), certifico que: a) Considerando que a ética em pesquisa implica o respeito pela dignidade humana e a proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos; b) Este estudo tem mérito científico e a equipe de profissionais devidamente citados neste termo é treinada, capacitada e competente para executar os procedimentos descritos neste termo;

☐
☐
☐
☐

Rosilene Motta Elias Coelho
Assinatura do Pesquisador Responsável

☐

Corneal and Conjunctival Calcification in a Dialysis Patient Reversed by Parathyroidectomy

Maria Beatriz C.N. Pessoa^{a, b} Ruth Miyuki Santo^c Aline A. De Deus^d
Eduardo Jorge Duque^d Carlos Eduardo Rochitte^e Rosa M.A. Moyses^d
Rosilene M. Elias^{a, d}

^aDepartment of Post Graduation, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Sao Paulo, Brazil; ^bHospital de Força Aérea de São Paulo, São Paulo, Brazil; ^cOphthalmology, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; ^dNephrology, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; ^eRadiology, Heart Institute (InCor), Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

Keywords

Eye calcification · Chronic kidney disease ·
Hyperparathyroidism · Tomography of optical coherence ·
Hemodialysis

Abstract

Mineral and bone metabolism disorders are relatively common among patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis. Corneal and conjunctival calcification is the main extravascular site for calcification. Recently, this form of calcification has been linked to vascular calcification. Secondary hyperparathyroidism can lead to high levels of calcium and phosphorus and increase the risk of calcification. Here, we report a case of a 38-year-old female with severe hyperparathyroidism who underwent eye examination before and after parathyroidectomy. Anterior segment optical coherence tomography showed an improvement in the number and size of ocular calcifications 6 months after surgery. This case calls attention to the importance of eye examination in patients on dialysis and brings the possibility of recovery of calcification in a short-term follow-up.

© 2020 S. Karger AG, Basel

Introduction

Regular ophthalmologic examination is strongly recommended to patients on dialysis. Clinical ocular abnormalities are frequent in this population and include not only diabetic retinopathy and cataract but also ectopic calcification of the conjunctiva and cornea [1, 2]. Actually, conjunctival and corneal calcification is the most common form of ectopic calcification among patients on hemodialysis and has been associated with high serum calcium levels and mortality, conferring a 26% increased risk for all-cause mortality in this population [1].

Secondary hyperparathyroidism, a complication not uncommon among patients on dialysis, has been linked to a high risk of calcification, associated with serum levels of calcium, phosphate, and the product calcium × phosphate, among other factors [3]. This case report describes a patient with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis who presents corneal and conjunctival calcification evaluated before and after parathyroidectomy.

Case Report/Case Presentation

A 38-year-old female with end-stage kidney disease who had been on hemodialysis for 5 years was referred to a Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Metabolism service due to severe secondary hyperparathyroidism. PTH levels were 335 pg/mL at the beginning of hemodialysis treatment. She had been treated with calcitriol for most of the time and cinacalcet, which was added in October 2018. Hyperparathyroidism became severe in the last 2 years, with high levels of PTH (from 1,472 to 1,994 pg/mL), alkaline phosphatase (from 669 to 1,735 UI/L), and serum calcium (maximum of 12.4 mg/dL). Clinical treatment failed, and PTH levels continued to rise despite the adjustment of medication doses. She was submitted to a total parathyroidectomy with subcutaneous parathyroid forearm autotransplantation in December 2019, with PTH 1,994 pg/mL, phosphate 7.0 mg/dL, and calcium 10.2 mg/dL in that occasion. After surgery, she received calcitriol and calcium carbonate, with adjustments according to laboratory results.

She had no specific eye complaint but was referred to ophthalmologic examination as part of a research protocol. Biomicroscopic evaluation disclosed bilateral corneal and conjunctival calcification, more severe in the right eye (Fig. 1a). Anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT) was used to assess calcification areas (Fig. 1b). Three months after parathyroidectomy (PTH 112 pg/mL, phosphate 2.9 mg/dL, and calcium 9.3 mg/dL), there was an evident reduction in the number and size of ocular calcifications in the same scanned location before parathyroidectomy assessed by AS-OCT (Fig. 1c). Regular ophthalmologic examination is strongly recommended for patients on dialysis, as clinical ocular abnormalities are frequent in this population.

Discussion/Conclusion

Patients with chronic kidney disease have a significant prevalence of metastatic calcification in several sites: arterial valve, joints, and eyes. Conjunctival and corneal calcifications are the most common forms of ectopic calcification among patients on hemodialysis and have been associated with high serum calcium levels and mortality [1]. These data have led us to assume that corneal and conjunctival calcifications would behave similarly to arterial and valve calcifications. In other words, it would not be reversible. Therefore, all treatment should be based on prevention. However, the findings described in this case report make us assume that corneal and conjunctival calcifications have a pattern similar to that of tumoral calcinosis, which potentially recovers after specific treatment [4]. To the best of our knowledge, this is the first description of the recovery from eye calcification after parathyroidectomy. Whether this effect will persist after a long-term follow-up deserves further evaluation. Nonetheless, this discovery is somewhat encouraging regarding the benefits of treating hyperparathyroidism in order to stagnate or reverse metastatic calcification.

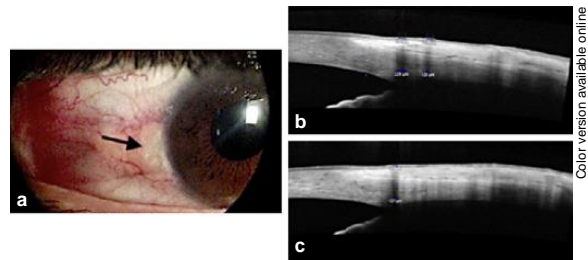


Fig. 1. **a** Image of the right eye through slit-lamp examination. The arrow is pointing to a calcified area. **b** Tomography of optical coherence showing 2 areas of calcification with acoustic shadow measuring 142×222 and $120 \times 142 \mu\text{m}$ before parathyroidectomy. **c** Tomography of optical coherence obtained in the same incidence showing only one calcified area with acoustic shadow measuring $106 \times 142 \mu\text{m}$ 3 months after parathyroidectomy.

Acknowledgement

The authors thank the patient for participating in this study.

Statement of Ethics

The patient has given written informed consent, obtained by the first author, to publish data and the image.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources

R.M.M. and R.M.E. are supported by CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Grant Nos. 303325/2010-0 and 305106/2018-0, respectively). This financial support had no role in study design; collection, analysis and interpretation of data; writing the report; and the decision to submit the report for publication.

Author Contributions

M.B.C.N.P., R.M.S., R.M.A.M., and R.M.E.: conception and design; R.M.E.: data analysis; M.B.C.N.P. and R.M.E.: main manuscript writing; A.A.D., E.J.D., R.M.S., and C.E.R.: substantial intellectual contribution to the conception design of the work. All authors have read and approved the final manuscript.

References

- 1 Hsiao CH, Chao A, Chu SY, Lin KK, Yeung L, Lin-Tan DT, et al. Association of severity of conjunctival and corneal calcification with all-cause 1-year mortality in maintenance haemodialysis patients. [Nephrol Dial Transplant](#). 2011 Mar;26(3):1016–23.
- 2 Kianersi F, Taheri S, Fesharaki S, Fesharaki H, Mirmohammadkhani M, Pourazizi M, et al. Ocular manifestations in hemodialysis patients: importance of ophthalmic examination in prevention of ocular sequels. [Int J Prev Med](#). 2019;10:20.
- 3 Duque EJ, Elias RM, Moyses RMA. Is parathyroid hormone a uremic toxin? [Nephron](#). 2020 Mar 17;19(3):125–30.
- 4 Ke G, Li S, Cui Y, Chen X, Che H, Dou C, et al. Treatment of uremic tumoral calcinosis in maintenance hemodialysis patients. [Blood Purif](#). 2020 Apr 14:1–7.

