

## Para Além da Aterosclerose: É Tempo de Olhar para as Válvulas na Doença Renal Crônica

*Beyond Atherosclerosis: Mind the Valves in Chronic Kidney Disease*

Sofia Cabral<sup>1,2</sup> 

Centro Hospitalar Universitário de Santo António,<sup>1</sup> Porto – Portugal

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto,<sup>2</sup> Porto – Portugal

**Minieditorial referente ao artigo: Preditores Clínicos e Laboratoriais do Desenvolvimento de Valvopatias na Doença Renal Crônica: Uma Revisão Sistemática**

As doenças cardiovasculares (DCV) continuam sendo a principal causa de morbidade e mortalidade entre os doentes com doença renal crônica (DRC), ultrapassando largamente o risco de progressão para estágio terminal da doença renal e sendo responsáveis por aproximadamente 40% a 50% de todos os óbitos nos estádios avançados da doença.<sup>1-4</sup> Temos assistido a uma crescente atenção à interseção entre disfunção renal e doença valvular cardíaca (DVC), a qual desempenha um papel importante nas complicações cardiovasculares e nos desfechos adversos observados nesta população.<sup>5,6</sup> A calcificação valvular, que afeta predominantemente as válvulas aórtica e mitral, constitui a manifestação típica da DVC neste contexto, representando um processo altamente prevalente, progressivo e de relevância prognóstica significativa, impulsionado por alterações no metabolismo mineral, pela sua interação com inflamação crônica persistente e pelo ambiente urêmico tóxico.<sup>7,8</sup> Apesar do crescente reconhecimento do seu impacto clínico, os fundamentos biológicos deste processo permanecem não completamente compreendidos, mesmo com o surgimento de nova evidência que começa a esclarecer os mecanismos que conduzem à calcificação valvular na DRC.

Embora tenham sido identificadas várias vias mecanísticas,<sup>9</sup> continuam faltando marcadores clínicos e laboratoriais robustos que permitam prever o seu desenvolvimento. Neste sentido, o estudo de Conceição et al.<sup>10</sup> oferece uma contribuição valiosa para a identificação dos fatores associados à calcificação valvular, ajudando a preencher uma lacuna relevante no conhecimento atual e sublinhando a necessidade de investigação continuada sobre as suas implicações clínicas e os mecanismos subjacentes nesta população de elevado risco.

A sua revisão sistemática se baseou em vinte estudos observacionais, envolvendo 13.314 doentes de diferentes contextos geográficos, incluindo indivíduos em diálise e

fora dela. A maioria dos estudos apresentava um desenho transversal, com um número mais reduzido de estudos de coorte e apenas um estudo caso-controle, refletindo o caráter predominantemente descritivo e observacional da evidência disponível. A amplitude da população analisada, aliada ao rigor metodológico adotado, oferece uma visão abrangente do corpo de evidência existente neste domínio ainda pouco explorado.

Entre os 38 fatores de risco identificados, a idade avançada (tipicamente acima dos 55 anos) foi o mais consistentemente associado à calcificação valvular, tendo sido reportado em metade dos estudos incluídos. Estes dados reforçam o conceito de que o envelhecimento constitui um determinante importante da degeneração valvular na DRC, tal como ocorre no contexto mais amplo da doença valvular associada à idade na população geral.

Importa salientar que a redução da taxa de filtração glomerular, mesmo antes de atingir o limiar diagnóstico convencional para DRC avançada, foi frequentemente associada à calcificação valvular, com vários estudos reportando associações significativas com valores inferiores a 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Estas observações desafiam a ideia de que a calcificação valvular constitui um fenómeno exclusivo dos estádios finais da doença, apontando antes para o seu início precoce ao longo da trajetória da disfunção renal. De igual modo, entre os doentes em terapêutica de substituição renal, maiores durações de hemodiálise ou diálise peritoneal foram associadas a uma maior probabilidade de calcificação das válvulas aórtica e mitral, sugerindo um impacto cumulativo da exposição crônica ao ambiente urêmico.

Marcadores de inflamação crônica (proteína C reativa, interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa) e de desgaste proteico-energético (hipoalbuminemia) foram também recorrentemente associados à calcificação valvular, particularmente em doentes em diálise. Estas associações indicam que a inflamação e a disfunção nutricional poderão atuar como motores ativos da patologia valvular na DRC.<sup>11</sup>

Por fim, alterações no metabolismo mineral e hormonal, incluindo níveis séricos elevados de fósforo, produto cálcio-fósforo, hormona paratiroideia, fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF-23) e níveis reduzidos de Klotho, emergiram como contribuintes fortes e biologicamente plausíveis para a patologia valvular. Estes dados acrescentam ao reconhecimento crescente de que a calcificação na DRC não resulta apenas do depósito passivo de minerais, entendido como a precipitação não regulada de complexos cálcio-

### Palavras-chave

Doença Cardíaca Valvar; Doença Renal Crônica; Calcificação; Risco Cardiovascular

**Correspondência:** Sofia Cabral •

Centro Hospitalar Universitário do Porto, Cardiology Department - Largo

Prof. Abel Salazar, 4099-001, Porto - Portugal

E-mail: msofiocabral@gmail.com

Artigo recebido em 22/05/2025, revisado em 28/05/2025, aceito em 28/05/2025

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20250376>

fósforo, mas constitui antes um processo fisiopatológico ativo e orquestrado, que envolve múltiplas vias bioquímicas e afeta simultaneamente estruturas vasculares e valvulares.<sup>12</sup> Para além da aterosclerose acelerada, este processo inclui padrões de calcificação que, embora não exclusivos da DRC, são mais proeminentes e clinicamente relevantes nesta população.<sup>13</sup>

Apesar de esta revisão sistemática fornecer uma visão abrangente do conjunto de fatores potencialmente associados à calcificação valvular na DRC, a predominância de estudos observacionais e transversais, a heterogeneidade das populações incluídas e as definições inconsistentes de desfechos limitam a robustez das conclusões e a sua aplicabilidade generalizada na prática clínica, aspectos corretamente reconhecidos pelos próprios autores. Ainda assim, o conjunto de evidência proveniente de diversas fontes oferece uma base sólida para a formulação de hipóteses e sublinha a necessidade urgente de investigação prospectiva e padronizada nesta área.

De forma mais abrangente, os dados apontam para a necessidade de uma estratégia cardiovascular proativa em

nefrologia, com a avaliação sistemática do envolvimento valvular integrada na estratificação do risco e no planeamento dos cuidados a longo prazo. Em paralelo, o aprofundamento da investigação sobre os mecanismos subjacentes à calcificação valvular na DRC continua sendo essencial para aproximar o conhecimento fisiopatológico da intervenção clínica.

Ao consolidar evidência dispersa num enquadramento estruturado, Conceição et al.<sup>10</sup> fazem uma contribuição oportuna e relevante para a compreensão do envolvimento valvular na DRC. O seu trabalho chama a atenção para o tema frequentemente negligenciado da calcificação valvular neste contexto, uma condição cada vez mais reconhecida como um potenciador do risco cardiovascular, e destaca a sua fisiopatologia complexa e multifatorial.

À medida que cresce a consciência do impacto cardiovascular associado à DRC, o avanço na prevenção e na deteção precoce da doença valvular exigirá uma colaboração sustentada entre nefrologia e cardiologia, apoiada por evidência prospectiva robusta e integrada em modelos de investigação e prática clínica em constante evolução.

## Referências

1. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic Kidney Disease and Mortality Risk: A Systematic Review. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):2034-47. doi: 10.1681/ASN.2005101085.
2. Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, Shlipak MG, Sarnak MJ, Stehman-Breen C, et al. Chronic Kidney Disease and the Risk of End-Stage Renal Disease versus Death. *J Gen Intern Med.* 2011;26(4):379-85. doi: 10.1007/s11606-010-1511-x.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305. doi: 10.1056/NEJMoa041031.
4. Thompson S, James M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns B, Klarenbach S, et al. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(10):2504-11. doi: 10.1681/ASN.2014070714.
5. Marwick TH, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Chronic Kidney Disease and Valvular Heart Disease: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019;96(4):836-49. doi: 10.1016/j.kint.2019.06.025.
6. Samad Z, Sivak JA, Phelan M, Schulte PJ, Patel U, Velazquez EJ. Prevalence and Outcomes of Left-Sided Valvular Heart Disease Associated with Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10):e006044. doi: 10.1161/JAHA.117.006044.
7. Hénaut L, Candellier A, Huish S, Issa N, Sinha S, Masy ZA. Valvular Calcification in Chronic Kidney Disease: New Insights from Recent Clinical and Preclinical Studies. *Clin Kidney J.* 2025;18(Suppl 1):i27-i45. doi: 10.1093/ckj/sfae421.
8. Kooman JP, Dekker MJ, Usvyat LA, Kotanko P, van der Sande FM, Schalkwijk CG, et al. Inflammation and Premature Aging in Advanced Chronic Kidney Disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;313(4):F938-50. doi: 10.1152/ajprenal.00256.2017.
9. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Circ Res.* 2004;95(6):560-7. doi: 10.1161/01.RES.0000141775.67189.98.
10. Conceição HMC, Valois ALV, Ramos EMS, Ladeia AM. Clinical and Laboratory Predictors for the Development of Heart Valve Diseases in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Arq Bras Cardiol.* 2025;122(8):e20240222. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240222i>.
11. Yamada S, Tsuruya K, Kitazono T, Nakano T. Emerging Cross-Talks between Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) and Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome (MICS) in Patients Receiving Dialysis. *Clin Exp Nephrol.* 2022;26(7):613-29. doi: 10.1007/s10157-022-02216-x.
12. Ding N, Lv Y, Su H, Wang Z, Kong X, Zhen J, et al. Vascular Calcification in CKD: New Insights Into its Mechanisms. *J Cell Physiol.* 2023;238(6):1160-82. doi: 10.1002/jcp.31021.
13. Nelson AJ, Raggi P, Wolf M, Gold AM, Chertow GM, Roe MT. Targeting Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(4):398-412. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.02.002.

