

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**

**Flávio Augusto Teixeira Ronzani.**

**CALCIFICAÇÕES ARTERIAIS MAMÁRIAS EM MAMOGRAFIA DE  
ROTINA E SUA ASSOCIAÇÃO COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E  
OUTRAS DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS: UM  
ESTUDO TRANSVERSAL.**

**Orientadora: Prof. Dra. Natália Maria da Silva Fernandes.**

**Co-orientador: Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos.**

**Juiz de Fora**

**2015**

**Flávio Augusto Teixeira Ronzani**

**CALCIFICAÇÕES ARTERIAIS MAMÁRIAS EM MAMOGRAFIA DE ROTINA E SUA ASSOCIAÇÃO COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E OUTRAS DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS: UM ESTUDO TRANSVERSAL.**

**Dissertação de Mestrado apresentada ao curso de saúde-área de concentração em saúde brasileira do programa de pós-graduação em saúde da faculdade de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em saúde.**

**Orientadora: Prof. Dra. Natália Maria da Silva Fernandes.**

**Co-orientador: Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos.**

**Juiz de Fora**

**2015**

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Ronzani, Flávio Augusto Teixeira.  
CALCIFICAÇÕES ARTERIAIS MAMÁRIAS EM MAMOGRAFIA DE ROTINA E SUA ASSOCIAÇÃO COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E OUTRAS DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS:UM ESTUDO TRANSVERSAL / Flávio Augusto Teixeira Ronzani. -- 2015.  
155 f. : il.

Orientadora: Natália Maria da Silva Fernandes  
Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2015.

1. Doença Renal Crônica. 2. Hipertensão Arterial Sistêmica. 3. Diabetes Mellitus. 4. Calcificações Arteriais Mamárias. 5. Mamografia. I. Fernandes, Natália Maria da Silva, orient.  
II. Título.

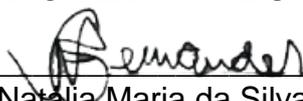
**Flávio Augusto Teixeira Ronzani**

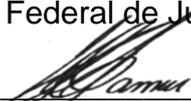
**CALCIFICAÇÕES ARTERIAIS MAMÁRIAS EM MAMOGRAFIA DE ROTINA E SUA ASSOCIAÇÃO COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E OUTRAS DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS: UM ESTUDO TRANSVERSAL.**

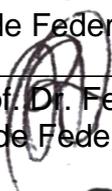
**Dissertação de Mestrado apresentada ao curso de saúde-área de concentração em saúde brasileira do programa de pós-graduação em saúde da faculdade de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em saúde.**

Aprovada em 30/04/2015

**BANCA EXAMINADORA:**

  
\_\_\_\_\_  
Prof.ª. Dr.ª. Natalia Maria da Silva Fernandes  
Universidade Federal de Juiz de Fora- UFJF

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr Henrique Novaes Mansur  
Universidade Federal de Pernambuco- UFPE

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Fernando Colugnati  
Universidade Federal de Juiz de Fora- UFJF

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos  
Universidade Federal de Juiz de Fora- UFJF

## **AGRADECIMENTOS**

À Professora Doutora Natália Maria da Silva Fernandes, orientadora e agora amiga, pelos conselhos, pela satisfação em ajudar, pela dedicação e pela excelente orientação em todas as etapas deste trabalho, o que foi de fundamental importância para a minha formação e amadurecimento profissional.

Ao Professor Doutor Marcus Gomes Bastos, orientador, professor e amigo, idealizador desse projeto, pela confiança, orientação, dinamismo e exemplo.

Aqueles que cruzaram a minha trajetória, através uma consulta especial e decisiva, com compreensão, incentivo e experiência, souberam orientar e puderam ajudar o desenvolvimento deste ideal, são eles: a Professora Doutora Isabel Cristina Gonçalves Leite, os Professores Doutores Rogério Baumgratz de Paula e Reginaldo Figueiredo.

À equipe de colaboradores, a Enfermeira Filomena Maria Kirchmaier, a Médica Nathália Mussi Monteze e o Doutor Edson J. de Carvalho Magacho, que ultrapassaram o significado de cooperar, foram cúmplices e coautores, contribuindo de forma decisiva para a elaboração desta dissertação.

A todos os professores doutores, em especial Helady Sanders Pinheiro, Mônica Barros Costa, Darcília Nagen, Carla Lana, Mário Sérgio Ribeiro e Luiz Carlos Ferreira Andrade, aos grandes amigos e companheiros do programa de pós-graduação em Saúde da UFJF, pelas ideias inovadoras, ajuda, companhia e incentivo.

Aos médicos radiologistas Flávia Castro Nehme e Sílvio Caetano Vitoi que auxiliaram na avaliação dos exames mamográficos, meu muito obrigado.

A todos os pacientes e voluntários que participaram deste projeto, o nosso respeito e agradecimento.

À Fundação IMEPEN e seus funcionários, que permitiu a chancela da pesquisa em suas instalações, como acesso aos prontuários dos pacientes.

À Sérgio, minha amada esposa e mãe exemplar, que sempre me estimula a crescer científica e pessoalmente, que acima de tudo, pelo inestimável apoio familiar, preenchendo as diversas falhas que fui tendo por força das circunstâncias, e pela paciência e compreensão reveladas ao longo destes anos.

Ao meu filho Luca, razão de ser de minha existência, que sempre me ensina a paciência, a amizade e o carinho.

Ao meu irmão César, pelo respeito e admiração, que me acompanha desde a graduação.

Aos meus pais, Hércio e Darcyléa (saudades), que me proporcionaram uma formação digna e de qualidade, tornando as pessoas originalmente responsáveis pela conquista deste ideal. Aos meus sogros, Sérgio e Sandra, pelo apoio e presença diária.

A DEUS que me proporcionou, por intermédio de meus pais, saúde, força de vontade, capacidade de discernimento, família de qualidades inexprimíveis, amigos sinceros e bons conselheiros, além de boas oportunidades.

Mais uma vez, a todos, os meus sinceros agradecimentos.

*“Para resolver qualquer problema, aqui estão três perguntas a serem feitas: Primeiro o que eu poderia fazer? Em segundo lugar, o que eu poderia ler? E terceiro, a quem eu poderia pedir?”*

Jim Rohn

## RESUMO

**Introdução:** Existe interesse crescente no estudo e compreensão de possíveis associações entre calcificação arterial na camada média das artérias, doença renal crônica (DRC) e outras doenças crônicas degenerativas. Calcificações arteriais mamárias (CAM) vistas na mamografia podem ser marcadores de risco subjacente à arteriosclerose acelerada, como aquela decorrente da DRC e outras doenças crônicas degenerativas. Embora a mamografia (MMG) seja utilizada principalmente para detecção de câncer de mama, pode ocasionalmente revelar anormalidades relacionadas a doenças extramamárias. Objetivos: avaliar associação de CAM detectadas à MMG de rotina e analisar possível associação das mesmas com DRC, diabetes mellitus (DM) e doenças cardiovasculares. Método: estudo transversal com usuárias atendidas em ambulatório especializado no atendimento de hipertensas de alto risco, diabéticas usuárias de insulina ou renais crônicas categorias 3b, 4 e 5 e voluntárias que participaram de um estudo para validar e ampliar a tabela Scored (Screening For Occult Renal Disease), método proposto para rastrear DRC junto à população brasileira. As pacientes que preencheram critérios de inclusão (entre 40 e 69 anos, sem história de câncer de mama prévio e com MMG nos últimos dois anos) foram convidadas por telefone. As usuárias incluídas assinaram o TCLE e responderam ao questionário semiestruturado. Mamografias de rotina, realizadas nos últimos dois anos, foram analisadas por pesquisadores que desconheciam fatores de risco para CAM e DRC. Os dados foram inicialmente descritos como média, desvio padrão, mediana (variação interquartil) ou percentagem conforme a característica da variável. Separamos os grupos com CAM e sem CAM e comparamos as variáveis sócio demográficas, clínicas e laboratoriais através do teste qui quadrado para variáveis categóricas ou teste T de *Student* para variáveis contínuas. Além disto, separamos os grupos DM com e sem CAM e DRC com e sem CAM, comparando as variáveis descritas acima. Realizamos ainda uma análise de sensibilidade e especificidade através da *Receive Operator Curve* (ROC) e área sob a curva (AUC) tendo como variável preditora o número de calcificações mamárias e variável desfecho a presença de DM e DRC respectivamente. A Taxa de Filtração Glomerular (TFG) foi correlacionada com número de vasos calcificados através da correlação de Pearson. Finalmente realizamos uma Regressão logística binária tendo como variável desfecho a presença/ausência de CAM e variáveis predictoras: idade, HAS, DM e DRC. Foi utilizado o software SPSS 15.0 (Chicago Illinois), considerado um intervalo de confiança de 95% com p de 0,05. Resultados. De um total de 431 pacientes selecionados do SCORED / HIPERDIA, 119 pacientes não foram incluídas por não possuírem mamografias sendo 42 do SCORED e 77 do HIPERDIA, sendo 312 incluídas no estudo. A idade média foi de  $55,9 \pm 7,4$  anos, a cor prevalente branca (64,3%) e metade das participantes eram casadas. A avaliação antropométrica revelou IMC médio de  $31,0 \pm 6,6$ , a circunferência abdominal média foi  $102,6 \text{ cm} \pm 12,4$  e a minoria apresentou hábito de fumar (8,7%). Quanto às comorbidades, a hipertensão arterial foi mais prevalente, seguida pelo Diabetes Mellitus. A análise laboratorial da creatinina revelou valor médio de  $1,13 \pm 0,7$  mg/dL e a média de taxa de filtração glomerular foi de  $41,87 \pm 6,23$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Setenta e uma participantes (22,8%) apresentavam CAM, o número de vasos calcificados variou de 1 a 6, destas, 52% apresentavam CAM em ambas as mamas. Encontramos associação entre CAM e maior idade, HAS, DM, DRC e

TFG. Em análise multivariada, apenas a maior idade e DM persistiram associadas à CAM. O OR para risco de CAM foi maior para a presença de todas as patologias crônicas avaliadas. Conclusão: Houve associação entre calcificação arterial mamária com a maior idade, com TFG e doenças crônicas degenerativas – HA, DM e DRC, chamando a atenção do radiologista/clínico que a presença dessas alterações deve ser relatada e deveríamos pesquisar tais patologias nessas pacientes.

**Palavras-chave:** Doença renal crônica. Diabetes Melitus . Hipertensão Arterial. Taxa de Filtração Glomerular. Calcificações Arteriais Mamárias. Mamografia.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1:</b> Parede arterial e suas divisões por camadas.	31
<b>Figura 2:</b> Diferenças entre as calcificações vasculares.	33
<b>Figura 3:</b> Tipos de calcificações vasculares: histologia e radiografia de extremidade.	37
<b>Figura 4:</b> Presença de calcificação arterial mamária em mamografias.	39
<b>Esquema 1:</b> Fatores de risco comuns para doença arterial coronariana e calcificação arterial mamária.	44

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** - Estadiamento da DRC proposto pelo KDOQI e atualizado pelo National Collaborating Centre for Chronic Condition. 17

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**Aus Diab** - Australian Diabetes, Obesity and Life Style Study

**CAM** - Calcificação Arterial Mamária

**CM** - Câncer de Mama

**DAC** – Doença Arterial Coronariana

**DCNT** - Doenças Crônicas Não Transmissíveis

**DCV** - Doenças Cardiovasculares

**DM** - Diabetes Mellitus

**DRC** – Doença Renal Crônica

**DVP** - Doença Vascular Periférica

**EMM** - Esclerose Medial de Mönckeberg

**HA** - Hipertensão Arterial

**HR** - Hazard Ratio

**HUNT** - Nord-Trondelag Health Study

**IBGE** - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

**IMEPEN** - Fundação Instituto Mineiro de Ensino e Pesquisas em Nefrologia

**KDIGO** - Kidney Disease Improving Global Outcomes

**KDOQI** - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

**KEAPS** - Kidney Evaluation and Awareness Program Sheffield

**KEEP** - Kidney Early Evaluation Program

**MDRD** - Modification Diet in Renal Diseases

**NHANES**- National Health and Nutrition Examination Survey

**NIEPEN** - Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**OR** – *Odds Ratio*

**PREVEND**- Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease Intervention Trial

**SBN** – Sociedade Brasileira de Nefrologia

**SCORED**- Screening For Occult Renal Disease

**SHUS**-National Health Screening Service

**SUS** - Sistema Único de Saúde

**TC**- Tomografia Computadorizada

**TFG** - Taxa de Filtração Glomerular

**TRS** - Terapia Renal Substitutiva

**NKF** - National Kidney Foundation

**USRDS** - United States Renal Data System

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>16</b>
2.1 CONCEITO, ESTADIAMENTO E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA RENAL CRÔNICA	16
2.2 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA	18
2.3 RASTREAMENTO	19
2.3.1 CONCEITOS GERAIS	19
2.3.2 DOENÇA RENAL CRÔNICA: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA	22
2.3.3 FATORES E GRUPOS DE RISCO PARA DRC	27
2.3.4 FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES PARA DRC	28
2.4 CALCIFICAÇÕES VASCULARES	30
2.4.1 TIPOS DE CALCIFICAÇÕES, CARACTERÍSTICAS GERAIS E ASSOCIAÇÕES	30
2.4.2 INVESTIGAÇÃO DA CALCIFICAÇÃO VASCULAR NA DOENÇA RENAL CRÔNICA	34
2.4.3 CALCIFICAÇÕES ARTERIAIS MAMÁRIAS DETECTADAS NA MAMOGRAFIA DE ROTINA	38
2.4.3.1 ASPECTOS GERAIS	38
2.4.3.2 MAMOGRAFIA DE ROTINA: POR QUÊ?	39
2.4.3.3 PRESENÇA DE CAM E A ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS CRÔNICAS	42
<b>3. HIPÓTESE</b>	<b>48</b>
<b>4. JUSTIFICATIVA</b>	<b>49</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>50</b>
<b>6. PACIENTES E MÉTODOS</b>	<b>51</b>
6.1 TIPO DE ESTUDO	51
6.2 SUJEITOS DA PESQUISA E LOCAL DO ESTUDO	51
6.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	52
6.4 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO	52
6.5 ASPECTOS ÉTICOS	52
6.6 ESTRATÉGIA DE AÇÃO E INSTRUMENTOS DE PESQUISA	53
6.7 ANÁLISE DOS DADOS	57
6.8 RECURSOS HUMANOS	57
<b>7. RESULTADOS</b>	<b>58</b>

<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO</b>	<b>106</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>107</b>
<b>APÊNDICE</b>	<b>118</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>121</b>

## 1 – INTRODUÇÃO

Aproximadamente um bilhão de pessoas no mundo são acometidas pelas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) que podem ser responsáveis por 85% das mortes nos dias de hoje (HU; WU; HU, 2014) constituindo um problema de saúde global e uma ameaça à saúde e ao desenvolvimento humano (SCHMIDT et al, 2011).

O Plano de Ação 2008–13 da OMS para DCNT (WHO, 2008) focaliza quatro DCNT [doenças cardiovasculares (DCV), diabetes, câncer e doenças respiratórias crônicas] e seus quatro fatores de risco compartilhados (tabagismo, inatividade física, alimentação não saudável e uso prejudicial de álcool) (GAZIANO; GALEA; REDDY, 2007).

Estudos multicêntricos sobre DCNT mostram que as mesmas são de etiologia multifatorial e compartilham vários fatores de riscos e, para uma mesma doença, pode haver participação de diversos fatores de risco além de, que um mesmo fator de risco pode estar associado a múltiplas condições (REGO et al, 1990; MALERBI; FRANCO, 1992).

Em 2007, cerca de 70% das mortes no Brasil foram atribuídas às DCNT (DCV, doenças respiratórias crônicas, DM, câncer e outras, inclusive doenças renais) (SILVA-JUNIOR, 2009). Estimativas mostram que 40 a 50% da população brasileira, com mais de 40 anos, sejam hipertensos e que seis milhões sejam diabéticos (PAIM et al., 2011).

Devido às mudanças nos perfis demográficos e nos padrões e riscos de enfermidades, países com sistemas de saúde estáveis há décadas, tais como Estados Unidos e Canadá, estão enfrentando o imperativo de responder melhor ao

desafio de absorver os custos crescentes dos sistemas de saúde, especialmente àqueles relativos às DCNT, dentre elas a Doença Renal Crônica (DRC) (BASTOS, 2002).

No Brasil, atualmente, também se observa uma rápida transição demográfica, que produziu uma pirâmide etária com maior peso relativo para adultos e idosos (IBGE, 2009), e levou ao aumento das doenças crônicas, com destaque para o DM e a HA, principais causas de falência renal em todo o mundo (ATKINS, 2005).

A DRC está associada a maior número de internações hospitalares por DCV (NHS Kidney Care Team, 2010) e é um multiplicador de risco de mortalidade em pacientes com DM e HA (COUSER et al., 2011). Esta declaração está de acordo com FOLEY, PARFREY, SARNAK (1998) que afirmaram ser as DCV a principal causa de morte em pacientes com DRC.

A calcificação arterial é um achado comum nesses pacientes, tanto em fase dialítica quanto em fase pré-dialítica, podendo contribuir de forma adicional para a mortalidade nessa população (BLOCK et al., 2007; SIGRIST et al., 2006; LONDON et al., 2003).

O estudo da calcificação arterial em humanos torna-se difícil pela limitação de ferramentas de rastreamento e diagnóstico. Calcificações arteriais podem ser observadas através da radiografia convencional, entretanto, tem como limitação a indiferenciação da calcificação entre as camadas íntima e média e de sensibilidade desconhecida (AKINOLA et al., 2011).

A tomografia computadorizada (TC) é comumente utilizada para quantificar a calcificação na aorta, vasos coronários e outras grandes artérias, mas não é qualitativa para diferir entre calcificação na camada íntima e média. A importância desta distinção está relacionada com o significado clínico e com a

abordagem terapêutica. Porém, há de se considerar que o estudo através da TC é caro e expõe o paciente à significativa dose de radiação (DUHN et al., 2011).

Contudo, a mamografia pode ser uma boa alternativa, pois é capaz de detectar a calcificação arterial mamária (CAM) (TASKIN et al., 2006).

Há evidências sugestivas que a presença de calcificações arteriais mamárias, achado comum em mamografias realizadas de rotina para triagem de câncer de mama, possa estar associada a doenças sistêmicas, tais como doença renal crônica e doenças cardiovasculares, incluindo diabetes e hipertensão. (COVIC et al., 2010; KOLEGANOVA et al., 2009; FREITAS-JÚNIOR; MURTA; OLIVEIRA; 2009; CETIN; CETIN; TAMER, 2004).

Desta forma, a utilização da mamografia (MMG), fundamentalmente utilizada para detecção do câncer de mama, poderia elucidar sinais de doença extramamária (CAO; HOYT; BASSETT, 2011), tornando-se mais um instrumento para rastreamento destas doenças justificando-se este estudo. No caso da DRC, somam-se, a este fator, o aumento da prevalência e o alto custo do tratamento de pacientes diagnosticados tardiamente. A comprovação do relato supracitado justificaria a realização deste e de outros estudos, com relevância aos serviços de atenção primária e secundária de saúde.

## 2- REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 CONCEITO, ESTADIAMENTO E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A Doença renal crônica (DRC) é definida como lesão progressiva e irreversível da função renal, o que implica o desequilíbrio na homeostase do organismo e necessidade de terapia renal substitutiva em cerca de até 50% dos casos (hemodiálise, diálise peritoneal e/ou transplante renal) (ROMÃO JUNIOR, 2004).

A Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN, 2004) referendou a definição de DRC proposta pela *National Kidney Foundation* (NKF), dos Estados Unidos, em seu documento *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI), que se baseia nos seguintes critérios (K/DOQI, 2002):

- Lesão presente por um período igual ou superior a três meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), evidenciada por anormalidades histopatológicas ou de marcadores de lesão renal, incluindo alterações sanguíneas ou urinárias, ou ainda dos exames de imagem;
- TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por um período igual ou superior a três meses, com ou sem lesão renal.

A partir dessa definição, foi proposta na reunião de consenso KDOQI/KDIGO (K/DOQI, 2012) a classificação (estadiamento) para a DRC exposta na Tabela 1.

Tabela 1: Estadiamento da DRC proposto pelo KDOQI e atualizado pelo National Collaborating Centre for Chronic Condition.

Estágio da DRC	Taxa de filtração glomerular (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Proteinúria
1	≥ 90	Presente
2	89 -60	Presente
3a	59-45	Presente ou ausente
3b	44-30	Presente ou ausente
4	29-15	Presente ou ausente
5	<15	Presente ou ausente

K/DOQI, 2002

A importância clínica da instituição de tal classificação em estágios de DRC consiste na uniformização da linguagem entre os profissionais que lidam com a doença na prática clínica, permitindo melhora do conhecimento sobre a doença. Além disso, ela tem seu uso no meio científico, estimulando e facilitando a pesquisa epidemiológica da DRC e a comparação entre seus diversos estudos e principalmente oferecer informação sobre a progressão da doença (K/DOQI, 2002).

Com a solidificação do conhecimento sobre a história natural da doença renal crônica (DRC) e a identificação das oportunidades de modificá-la, seu diagnóstico precoce tornou-se fundamental, se quisermos alterar a história natural da doença e que, quanto mais a doença avança, maiores serão as complicações com maiores chances de diálise, e quando se comparam com a população geral, maiores as chances de óbito, lembrando que é possível retardar sua progressão (K/DOQI, 2002).

## 2.2 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC pode ser diagnosticada sem o conhecimento da sua causa (K/DOQI, 2002).

Testes simples como análise de urina ou relação proteína / creatinina em uma amostra casual de urina e nível sérico de creatinina – tabela idade / taxa de filtração glomerular são eficazes no rastreamento da DRC. O rastreamento para hematúria deve ser realizado em populações que têm risco aumentado para glomerulonefrites. Na avaliação e no acompanhamento do paciente com DRC, recomenda-se determinar a TFG a partir da creatinina sérica e da perda de proteína urinária na identificação dos pacientes com maior chance de evolução para TRS e de desenvolvimento de eventos cardiovasculares (TONELLI et al, 2006).

A TFG é a melhor medida do funcionamento renal em indivíduos normais ou pacientes com doença renal (K/DOQI, 2002). O nível da TFG varia com a idade, sexo, e massa muscular. A TFG diminui com a idade. TFG menor que 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> representa diminuição de cerca de 50% da função renal normal e, abaixo deste nível, aumenta a prevalência das complicações da DRC (LINDEMAN; TOBIN; SHOCK; 1985).

Proteinúria é um termo genérico que engloba a excreção urinária de albumina e qualquer outro tipo de proteína. Já a palavra albuminúria refere-se única e exclusivamente à eliminação urinária de albumina, um marcador de lesão glomerular – dano renal, já que é mais frequentemente utilizado para esse fim. O termo microalbuminúria é utilizado quando a quantidade de albumina urinária está acima do normal, porém aquém dos níveis detectados nos testes de proteinúria total (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

Níveis persistentemente elevados de proteinúria relacionam-se com a progressão para a fase avançada da DRC (REMUZZI; CHIURCHIU; RUGGENENTI, 2004).

## 2.3 RASTREAMENTO

### 2.3.1 CONCEITOS GERAIS

O MINISTÉRIO DA SAÚDE, através da Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Básica, desenvolveu um manual técnico denominado RASTREAMENTO, contendo recomendações e conceitos teóricos acerca do assunto, que visa orientar as atividades dos profissionais da atenção primária, que pode ser assim resumido (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012)

1. Conceito: Rastreamento é a busca em populações ou pessoas assintomáticas de algum sinal ou sintoma através da realização de testes ou exames diagnósticos, com a finalidade de diagnóstico precoce (prevenção secundária) ou de identificação e controle de riscos, tendo como objetivo final reduzir a morbidade e mortalidade da doença, agravo ou risco rastreado (GATES, 2001). O termo rastreamento, derivado do inglês *screening*, vem da ideia de peneira – do inglês *sieve* –, rica em furos, ou seja, todos os programas possuem resultados falso-positivos e falso-negativos. Contudo, a palavra *screening* ou *check-up* passou a ter um significado em nossa época de algo sem furos e a expectativa do público intensificou-se tanto que qualquer grau de falso-positivo e negativo é automaticamente assumido como erro do programa ou do médico (GRAY, 2004).

2. Rastreamento  $\neq$  Diagnóstico: Deve haver uma clara distinção entre rastreamento e diagnóstico de doenças. Quando um indivíduo exhibe sinais e sintomas de uma doença e um teste diagnóstico é realizado, este não representa um

rastreamento. A equipe de saúde deve estar sempre vigilante em identificar a apresentação clínica na população sob seus cuidados e deve realizar os exames sempre que surjam sintomas nas pessoas sob seus cuidados, ou seja, realizar os exames necessários de acordo com a clínica apresentada pelo paciente. Isso não configura rastreamento, mas sim, cuidado e diagnóstico apropriado (ENGELGAU, 2000).

3. Objetivo do Rastreamento: O rastreamento viabiliza a identificação de indivíduos que têm a doença, mas que ainda não apresentam sintomas. Por vezes, confunde-se a questão do rastreamento com a simples adoção de protocolos ou *guidelines*, recomendações de associações médicas ou outras instituições respeitadas sobre condutas profissionais. Essa ideia está mais próxima do rastreamento oportunista, que, por sua vez, pode trazer mais problemas para os pacientes do que alívio do sofrimento. O rastreamento não está isento de riscos, pois significa interferir na vida de pessoas assintomáticas, ou seja, que até provem o contrário são saudáveis. Exames ou testes são aplicados em pessoas sadias, o que implica, repetimos e enfatizamos, garantia de benefícios relevantes frente aos riscos e danos previsíveis e imprevisíveis da intervenção. Tanto o rastreamento como o diagnóstico podem usar vários métodos e exames (por exemplo, questionários, aparelhos portáteis para medir marcadores sanguíneos, como a glicose e o colesterol) (ENGELGAU, 2000).

No rastreamento, um exame positivo não implica em realizar um diagnóstico, pois, geralmente, são exames que selecionam as pessoas com maior probabilidade de apresentar a doença em questão. Outro teste confirmatório (com maior especificidade para a doença em questão) é necessário depois de um rastreamento positivo, para que se possa estabelecer um diagnóstico definitivo. Por exemplo, uma

mamografia sugestiva de neoplasia deve ser seguida de uma biópsia e confirmação diagnóstica por anatomopatologia.

4. Critérios de Wilson e Jungner: Em 1968, os autores Wilson e Jungner criaram critérios para a implantação de programas de rastreamento, descritos a seguir:

- a) A doença deve representar um importante problema de saúde pública que seja relevante para a população, levando em consideração os conceitos de magnitude, transcendência e vulnerabilidade;
- b) A história natural da doença ou do problema clínico deve ser bem conhecida;
- c) Deve existir estágio pré-clínico (assintomático) bem definido, durante o qual a doença possa ser diagnosticada;
- d) O benefício da detecção e do tratamento precoce com o rastreamento deve ser maior do que se a condição fosse tratada no momento habitual de diagnóstico;
- e) Os exames que detectam a condição clínica no estágio assintomático devem estar disponíveis, aceitáveis e confiáveis;
- f) O custo do rastreamento e tratamento de uma condição clínica deve ser razoável e compatível com o orçamento destinado ao sistema de saúde como um todo;
- g) O rastreamento deve ser um processo contínuo e sistemático.

Os critérios acima foram descritos e, ainda hoje, são considerados clássicos, ou seja, o “padrão ouro” para se avaliar o rastreamento. Geralmente, o rastreamento é apropriado em uma população assintomática quando os sete critérios acima são atendidos (ENGELGAU, 2000).

Nessa época, os autores já estavam preocupados com o excesso do uso de rastreamento para as mais diversas condições e doenças.

A ideia central da detecção precoce de doenças é oferecer tratamento para aqueles com doenças previamente não detectadas e, simultaneamente, evitar causar danos às pessoas sem necessidade de tratamento, o que, na prática, torna os programas de rastreamento complexos (ANDERMANN et al., 2008).

Há controvérsias sobre quais procedimentos de rastreamento são justificáveis e de como os programas de rastreamento deveriam ser avaliados. Por isso, há divergências nos graus de recomendação das sociedades científicas para a grande maioria das doenças rastreadas. Sendo assim, devem-se eleger as condições e doenças que preencham os critérios de rastreamento acima estabelecidos e que tenham boa evidência de sua relação custo-efetividade (BOULWARE et al., 2003).

A proposta de um programa de rastreamento de uma doença poderia evitar diagnóstico falso positivo e, conseqüentemente, custos financeiros, psicológicos e médicos desnecessários (SOKOL, HYDE, 2002; ROGERS, 2000).

### **2.3.2 DOENÇA RENAL CRÔNICA: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA**

A DRC é um problema mundial de saúde que afeta milhões de pessoas e cuja alta e crescente prevalência é demonstrada em importantes estudos atuais (CORESH et al., 2007; ZHANG L et al., 2008).

Doença de elevada morbidade (GROOTENDORST et al., 2009) e representa grande impacto sobre custos de saúde, produtividade e crescimento (COUSER et al., 2011), constituindo um grande desafio para os sistemas de saúde (SESSO et al., 2010).

A transição epidemiológica projeta a DRC no cenário mundial como um dos maiores desafios à saúde pública deste século, com todas as suas implicações econômicas e sociais, afetando indivíduos e famílias, bem como os serviços de

saúde e a produtividade nacional. A vigilância é parte fundamental neste processo, visto que a expressão clínica das doenças crônicas não transmissíveis - em geral - faz-se após longo tempo de exposição aos fatores de risco e da convivência assintomática do indivíduo com a doença não diagnosticada (MONTEIRO et al., 2002).

Estratégias públicas para reduzir a incidência de complicações da DRC em fase avançada, deveriam integrar os métodos para rastreio e intervenção precoce da doença renal crônica (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011), com importante papel da atenção primária e encaminhamento antecipado ao nefrologista (LEVEY et al., 2007; SNYDER; PENDERGRAPH, 2005).

Histórica e / ou geograficamente, poderíamos ilustrar o surgimento e evolução da ideia de se rastrear a DRC através de algumas características dos principais estudos de rastreio assim relatados:

I. Entre 1988 e 1994, nos Estados Unidos, realizou-se o estudo National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) que forneceu preciosa fonte de dados para se estimar a prevalência de DRC naquele país, no qual utilizou técnicas de amostragem de probabilidade e ponderou análises para produzir estimativas nacionais de informações em saúde (K/DOQI, 2002).

No período de 1999 a 2004, na terceira edição do NHANES, podem-se encontrar dados epidemiológicos relativos aos estágios iniciais da DRC, sugerindo que 8,8% da população dos EUA têm DRC entre os estágios 1 e 4; aproximadamente 7,7 milhões de pessoas têm DRC estágio 3-4 (CORESH et al., 2005). Entre as pessoas participantes deste estudo, o tabagismo foi um dos responsáveis pelo aumento da incidência de DRC ou de mortes devidas à DRC (RR de 2,3) (VUPPUTURI; SANDLER, 2003).

A utilização do cruzamento de dados do estudo NHANES de 1999/2000 com aquele realizado em 2001/2002 originou um método para rastrear a DRC, denominado SCORED (Screening For Ocult Renal Disease), que consiste num conjunto de nove perguntas e se propõe rastrear a DRC (BANG et al., 2007) (ANEXO), em processo de validação e adaptação à cultura brasileira.

Ainda nos Estados Unidos, há um sistema para quantificar a população com DRC denominado United States Renal Data System (USRDS). Trata-se de um sistema nacional de dados que coleta, analisa e distribui informações sobre o estágio de falência funcional renal a partir de vários bancos de dados, que mostra o DM como uma das causas mais importantes de DRC, sendo responsável por aproximadamente 45% dos casos de terapia de substituição renal nos Estados Unidos (K/DOQI, 2002).

Outro estudo longitudinal americano, denominado Kidney Early Evaluation Program (KEEP) que avaliou pacientes de alto risco, em análise dos dados entre 2000 e 2005, identificou uma prevalência total de 27% de pessoas com DRC (WHALEY-CONNEL et al., 2008).

II. No Japão, em Okinawa, o estudo Okinawa Screening Program que ocorreu no período de abril 1983 a março de 1994 com 14.609 participantes apontou que, além de sexo masculino, verificou-se que os preditores significativos de DRC foram proteinúria, hematúria e hipertensão arterial (ISEK, 2003).

III. Na Islândia, no estudo Rykjavík, realizado na cidade de mesmo nome, entre 18.912 participantes, a prevalência de DRC foi marcadamente inferior quando se compara com a dos Estados Unidos. Além disso, 27% dos indivíduos não apresentaram progressão da insuficiência renal, podendo explicar em parte a

diferença na prevalência de DRC entre este país e os Estados Unidos (MAGNASON, 2002).

IV. Na Austrália, o estudo transversal de base populacional, denominado Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab), desenvolvido para determinar a prevalência de DM, obesidade e outros fatores de risco da DCV em adultos australianos, contou com 17.130 participantes, sendo que 16% da amostra apresentavam proteinúria, hematúria, e / ou reduzida taxa de filtração glomerular, indicando a presença de DRC e registrou a maior prevalência de estágios 3-5 de DRC em 11,2% (CHADBAN et al., 2003).

V. Na Inglaterra, em Sheffield, o Kidney Evaluation and Awareness Program in Sheffield (KEAPS) foi um estudo transversal desenhado para investigar a microalbuminúria como marcador precoce para DRC, que revelou uma maior prevalência em familiares de pacientes com DRC, maior do que sujeitos da mesma idade e sexo na população em geral (BELLO,2008).

VI. Na China, mais precisamente em Pequim, em 2008, foi realizado um estudo transversal que revelou alta prevalência de DRC em adultos (13%), caracterizando esta patologia como um problema de saúde pública (ZHANG L, 2008).

VII. Na Noruega, foi realizado um grande inquérito de saúde pela National Health Screening Service (SHUS), estudo de base populacional Nord-Trondelag Health Study (HUNT 2), entre 1995 e 1997, conclui-se que, diante de um nível reduzido de TFG, a avaliação seguinte deveria ser complementada através da quantificação de albuminúria, para prever a progressão da doença renal (HOLMEN, 2003).

VIII. Na cidade de Groningen, Holanda, 85.521 habitantes foram convidados a participar do estudo Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND), cujo objetivo foi avaliar a prevalência de microalbuminúria nessa população e sua relação com a disfunção renal, sendo que 47,8% dessa amostra corresponderam a 40.856 de participantes, verificando-se relação inversa do aumento da albuminúria com diminuição da função renal (PINTO-SIETSMA, 2000; HILLEGGE, 2001), cuja prevalência de DRC foi de 5,8%, (VERHAVE; HILLEGGE; BURGERHOF, 2005).

O rastreio de DRC na população geral pode não ser custo-efetivo. Portanto, a triagem deve ser voltada para populações específicas, isto é, com alto risco para DRC (KDOQI, 2002; JAAR et al., 2008).

No Brasil, soma-se o desafio da dimensão continental, dificultando a realização de programas abrangentes de prevenção, rastreamento e controle das doenças (LESSA, 2004), notadamente aqueles que empregam a nova definição sobre DRC.

A Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), através de seu site, divulga um total estimado de 91.313 pacientes em tratamento dialítico no ano de 2011 (SBN - Censo de Diálise 2011), um aumento considerável daquele ano para o presente. Para a população adulta brasileira, sugere-se que cerca de 2,9 milhões de brasileiros teriam um terço ou menos da taxa de filtração glomerular dos indivíduos normais, isto é  $TFG < 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$  ou DRC estágios 3B, 4 e 5. (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

A atenção que a DRC vem recebendo da comunidade científica mundial nos últimos anos deve-se a observação de que a doença é muito mais frequente do que se pensava anteriormente. Se aplicarmos os percentuais encontrados nos diferentes

estágios da DRC do estudo NHANES IV no Brasil, considerando que as causas e fatores de risco para DRC aqui são semelhantes às observadas nos EUA, é possível projetar que teríamos cerca de 20 milhões de brasileiros adultos nos diferentes estágios da doença (BASTOS, 2011).

### 2.3.3 FATORES / GRUPOS DE RISCO PARA DRC

A Associação Médica Brasileira e o Conselho Federal de Medicina, através do Projeto Diretrizes identificam os seguintes indivíduos que reconhecidamente apresentam fatores de risco para o desenvolvimento de DRC. São eles:

- **Pacientes hipertensos:** a hipertensão arterial é comum na DRC, podendo ocorrer em mais de 75% dos pacientes de qualquer idade. Ela pode ser causa ou consequência da DRC.
- **Pacientes diabéticos:** os pacientes diabéticos apresentam risco aumentado para DRC e doença cardiovascular e deveriam ser monitorizados frequentemente para a ocorrência da lesão renal.
- **Pacientes idosos:** a diminuição da TFG com a idade e as lesões renais que ocorrem em doenças crônicas comuns em pacientes de idade avançada (diabetes, hipertensão arterial) torna os idosos particularmente susceptíveis à DRC.
- **Pacientes com doença cardiovascular:** a DRC é considerada fator de risco para doença cardiovascular e que se associa de forma independente com diminuição da TFG e com a ocorrência de DRC.
- **Familiares de pacientes com DRC:** os familiares de pacientes com DRC apresentam prevalência aumentada de hipertensão arterial, diabetes mellitus, proteinúria e doença renal crônica.

- **Pacientes em uso de medicações nefrotóxicas:** o uso de medicações nefrotóxicas deveria ser evitado ou minimizado nos pacientes com DRC, particularmente quando a TFG for menor que 60 ml/min/1,73 m (CORESH et al., 2003).

KDIGO identificou como mais alta prioridade para rastreamento de DRC pacientes com hipertensão arterial e diabetes e também o fator idade (COLLINS et al., 2009).

No Brasil, DM e HA são responsáveis pela primeira causa de mortalidade, de hospitalizações, de amputação de membros inferiores e representam ainda 62,1% dos diagnósticos primários em pacientes com DRC submetidos à diálise (Ministério da Saúde, 2006).

Dados relativos ao Censo Brasileiro de Diálise de 2010 mostram um aumento de casos para os diagnósticos de base dos pacientes em diálise, com as seguintes porcentagens: 28,4% para Diabetes e 35,1% para Hipertensão. Os casos indefinidos correspondem a 9,3% (SBN - Censo de Diálise 2011).

Vale a pena ressaltar que, independente do diagnóstico etiológico da DRC, a presença de dislipidemia, a obesidade e o tabagismo aceleram a progressão da doença (Ministério da Saúde, 2006). Alguns autores apontam a história familiar como o maior preditor de risco futuro para falência renal (FREEDMAN et al., 2004).

#### **2.3.4 FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES PARA DRC**

Os pacientes com DRC são expostos aos fatores de risco tradicionais e os chamados não tradicionais, presentes somente quando a TFG diminui abaixo de 60 ml /min/1,73m<sup>2</sup>, o que os tornam altamente susceptíveis às complicações cardiovasculares.

#### **FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES PARA DRC**

<b>Não Tradicionais</b>	<b>Tradicionais</b>
Microalbuminúria	Hipertensão Arterial (HA)
Anemia	Idade avançada
Hiperparatireoidismo	Diabetes mellitus (DM)
Estresse oxidativo	Hipertrofia ventricular esquerda (HVE)
Fatores protrombóticos	Dislipidemia
Inflamação crônica	Tabagismo
Metabolismo anormal de cálcio e fósforo	Sedentarismo

(K/DOQI, 2002)

Um dos fatores que se tem priorizado quanto à questão da DRC, como preocupação mundial de saúde, é que a lesão renal não representa apenas uma ameaça à função renal propriamente dita, mas ela é um determinante importante do desenvolvimento de aterosclerose grave progressiva, doença vascular isquêmica e morte cardiovascular. Os pacientes com DRC encontram-se entre os integrantes do grupo de maior risco para eventos cardiovasculares subsequentes, ocorre sobreposição de fatores de risco para DCV e DRC, portanto, DRC é fator de risco para DCV e vice-versa (DIRKS, et al., 2005; BANG, et al., 2009).

Um estudo clássico explica o fato acima retratando a chance de mortalidade anual por DCV em pacientes em diálise e na população geral é cerca de 500 vezes maior, por exemplo, quando se correlaciona um indivíduo de 25 anos com DRC em TRS com outro saudável de mesma idade, ou alternativamente, um paciente de 25 anos com DRC em diálise apresenta a mesma chance de mortalidade que outro de 85 anos na população geral (FOLEY; PARFREY; SARNAK, 1998). observa-se também alta mortalidade na pré-diálise (go, et al., 2004).

Entre as complicações cardiovasculares da DRC, a CV tem recebido grande destaque na literatura médica na última década, o que se deve, essencialmente, ao fato de estar associada a um aumento de mortalidade (MATSUOKA, et al, 2004) Sendo um achado frequente em pacientes submetidos a diálise, principalmente quando se compara com a população geral, em ambos os sexos, a prevalência quase que dobra (BARRETO, et al., 2005) e mais recentemente, estudos têm demonstrado a ocorrência de CV em pacientes na fase pré-dialítica (TOMIYAMA, et al, 2006).

Portanto, os estudos apresentados anteriormente mostram uma elevada prevalência de CV, principalmente em pacientes em diálise, estendendo-se para a fase pré-dialítica, com associação a aumento de mortalidade na população em TRS.

A partir do exposto questiona-se: a calcificação vascular teria forte associação com DRC a ponto de indicar um estado "pré-clínico" de disfunção renal, caracterizando-se como fator de risco?

## 2.4 CALCIFICAÇÕES VASCULARES

### 2.4.1 TIPOS DE CALCIFICAÇÕES, CARACTERÍSTICAS GERAIS E ASSOCIAÇÕES

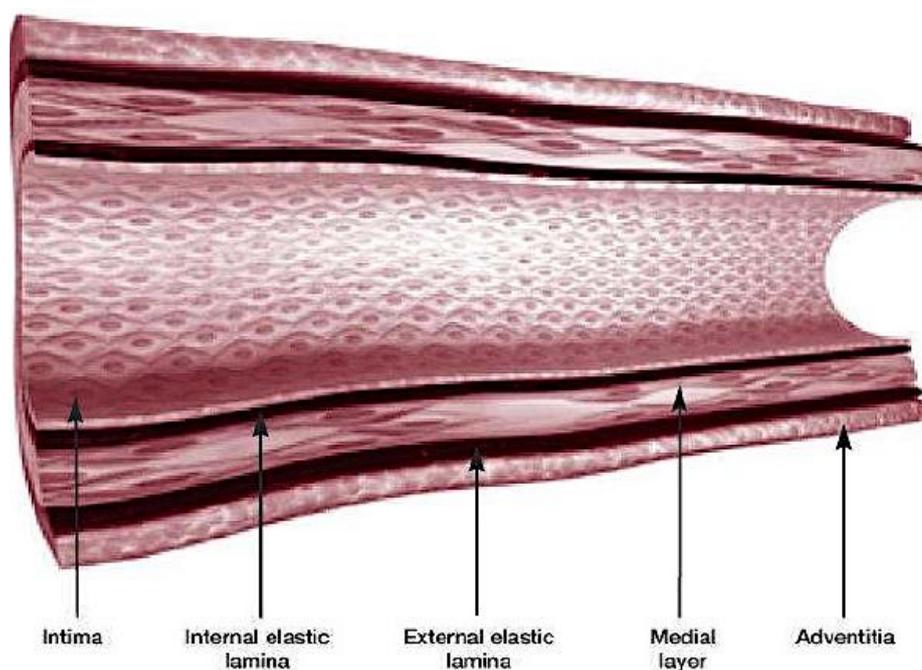
McCullough e colaboradores (2008) relataram pesquisas pioneiras em relação a calcificações vasculares, assim resumidas: em 1903, Johann Georg Mönckeberg descreveu a calcificação arterial na camada média ou esclerose medial de Mönckeberg (EMM) em indivíduos predominantemente mais velhos, sem entrar em detalhes sobre a função renal; no ano de 1912, Faber publicou a ideia de que as calcificações nas artérias coronárias eram de origem aterosclerótica e não uma EMM. Em 1965, Eggen e colaboradores mostraram em 1.242 autópsias consecutivas que lesões calcificadas foram mais prevalentes e que o significado da

presença de coronárias calcificadas para o diagnóstico de aterosclerose avançada foi maior para os indivíduos mais novos (EGGEN,1965)

Posteriormente, a noção de que a EMM seja uma lesão não aterosclerótica, tem sido propagado na literatura e, até este momento, todas as pesquisas provaram que a calcificação pode ocorrer na íntima e média das paredes dos vasos arteriais (RODRÍGUEZ-GARCÍA, 2009).

A calcificação da íntima, geralmente, envolve a aorta e coronárias, a calcificação da média está localizada na lâmina elástica das artérias de grande e médio calibre, especialmente na doença renal crônica e em pacientes com diabetes e, além disso, aumenta com a idade (RODRÍGUEZ-GARCÍA, 2009).

Figura 1: Parede arterial e suas divisões por camadas



[Reproduced with permission of Remedica Medical Education and Publishing from Ashley EA, Niebauer J, eds. Cardiology Explained. [2004], adaptado de NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2010.

Mesmo que estes dois tipos de calcificações vasculares determinem complicações diferentes, eles também estão associados com alto risco de

morbidade e mortalidade em pacientes com DRC (GOLDSMITH; RITZ; COVIC, 2004).

Embora não haja consenso sobre uma separação clara entre a calcificação da íntima e média (MCCULLOUGH et al., 2008), há alguns dados da literatura indicativos que estas duas formas de calcificações podem apresentar características clínicas independentes uma da outra (AMANN, 2008).

Calcificação da íntima é associada à aterosclerose e determina calcificação focal de placas ateroscleróticas (NEVEN et al., 2011). Por outro lado, a calcificação medial ou arteriosclerose é uma condição mais frequente, com maior risco cardiovascular, caracterizada basicamente por endurecimento do vaso (LONDON et al., 2003; NEVEN et al., 2011; OKUNO et al., 2007), afetando, com isso, principalmente os idosos e pacientes com diagnóstico de doença renal crônica, hipertensão ou diabetes (NEVEN et al., 2011).

Estudos em andamento estão investigando a utilidade das calcificações arteriais visíveis como um marcador de doença arterial coronariana (DAC). Até o momento, os resultados não revelam consenso (ÇETIN; ÇETIN; TAMER, 2004; IRIBARREN et al., 2004; KATAOKA et al., 2006; LEINSTER; WHITEHOUSE, 1987).

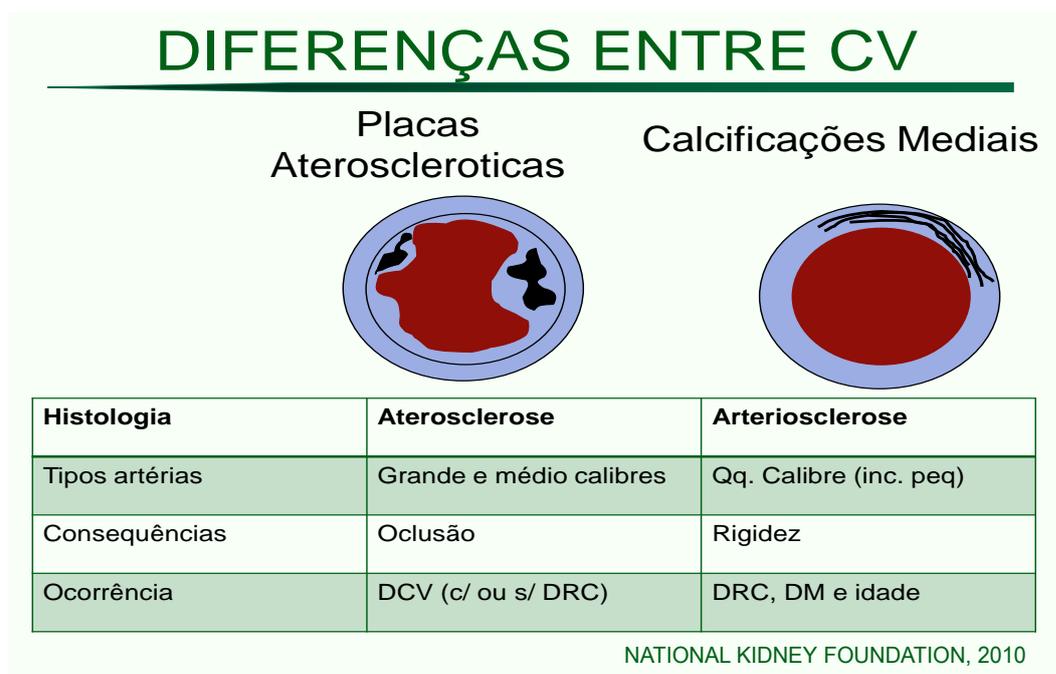
A DAC é a principal causa de morte entre as mulheres e é responsável por quase meio milhão de mortes por ano (AHA, 2009). A prevalência e a mortalidade da DAC aumentam com o passar do tempo (AHA, 2009; STAMPFER; COLDITZ; WILLETT, 1990) especialmente após os 50 anos (STAMPFER; COLDITZ; WILLETT, 1990), notadamente com o passar do climatério (STAMPFER; COLDITZ; WILLETT, 1990; ZOUAOUI, et al., 2006).

Mulheres de idade avançada com histórico de DM, tabagismo, HA, obesidade, hipercolesterolemia, juntamente com uma história familiar de doença coronariana e um estilo de vida sedentário, aumenta o risco de desenvolver DAC (AHA, 2005).

As calcificações vasculares têm sido originalmente muito bem estudadas, principalmente na fase final doença renal crônica (estágio 5) e em doentes em diálise. Entretanto, a alta prevalência de calcificação vascular tem sido demonstrada em fases precoces de DRC, tendo sido relatada em até 3 a 4 vezes superiores à população geral (RUSSO,2004). Contudo, em estudo experimental (FANG et al, 2014), demonstrou-se que a calcificação vascular poderia originar-se muito mais cedo, possivelmente já em estágio 2 da DRC

Podemos assim resumir as principais diferenças entre os dois tipos de calcificações vasculares (figura 2).

Figura 2: Diferenças entre as calcificações vasculares.



DCV: doença cardiovascular; DRC: doença renal crônica; DM: Diabetes Mellitus

O risco de doença vascular eleva-se com o aumento da placa calcificada (RAGGI et al, 2002) e a mesma, analisada por tomografia computadorizada, é cada vez mais utilizada como marcador do risco de doença ou de aterosclerose subclínica. Já foram comparadas placas calcificadas nas artérias coronárias e carótidas com um bem-reconhecido marcador de aterosclerose, o espessamento médio-intimal carotídeo (EMI). O EMI carotídeo é preditor de incidência de doença cardiovasculares (O'LEARY et al., 1999) e é reconhecido pela Food and Drug Administration como um marcador da aterosclerose (WAGENKNECHT et al., 2004).

O conceito dos marcadores foi introduzido nos últimos anos. Um marcador é uma variável mensurável que pode ser uma substância encontrada em uma amostra biológica disponível, tal como o sangue ou a urina, ou pode ser detectado na imagem tecidual, tal como depósitos de cálcio aórtico visualizados pela tomografia computadorizada de feixes elétricos (STAMPFER; RIDKER; DZAU, 2004).

Um marcador pode refletir a fisiopatologia da doença, predizer eventos futuros, bem como indicar a presença da afecção ou danos a um órgão. Um marcador pode também ser medido para avaliar o progresso do tratamento (STAMPFER; RIDKER; DZAU, 2004).

#### **2.4.2 INVESTIGAÇÃO DA CALCIFICAÇÃO VASCULAR NA DOENÇA RENAL CRÔNICA**

A calcificação localizada na camada média do vaso parece estar associada aos distúrbios do metabolismo mineral, com interesse crescente nestes efeitos na patologia em questão (LOMASHVILI; COBBS; HENNIGAR, 2004; MOE et al., 2007) e que pode se manifestar por:

- (i) anormalidades laboratoriais de cálcio (Ca), fósforo (P), hormônio da paratireoide (PTH) e vitamina D,

- (ii) evidência de doença óssea,
- (iii) presença de calcificação vascular (KOSAKU, 2011).

A calcificação vascular é muito comum em pacientes em estágio final de DRC dialítica, especialmente associada a maior tempo de tratamento dialítico (RODRÍGUEZ-GARCÍA, 2009). A EMM é uma das lesões calcificadas características de doença arterial urêmica (RODRÍGUEZ - GARCÍA, 2009).

Várias técnicas não invasivas permitem fazer o rastreamento de calcificações vasculares:

- Radiografia simples: método de fácil obtenção e baixo custo, porém de baixa sensibilidade, que permite detectar a presença de CV em vasos dos diferentes segmentos do corpo.
- Radiografias de mãos e pelve – método simples e de baixo custo para avaliação da CV; consiste na divisão em quadrantes das radiografias das mãos e da pelve. Esse método mostrou uma correlação significativa com a calcificação coronariana em pacientes com DRC (AGATSTON et al., 1990).
- Ultrassonografia arterial associada a radiografias – ultrassonografia de artérias carótidas, aorta abdominal, ileofemorais e poplíteas. A presença de calcificação é complementada pela realização de radiografias posteroanterior e perfil do abdômen, pelve e membros inferiores. A CV, em cada um desses locais, detectada na ultrassonografia ou na radiografia, é contada como um ponto e sua ausência como zero. O escore final é a soma de todos os pontos, variando de 0 a 4 (BLACHER et al, 2001).
- Tomografia coronariana computadorizada por feixe de elétrons ou tomografia computadorizada *multislice* ou multicorte – técnicas que permitem a quantificação da CV e, quando realizadas em diferentes períodos, a análise da sua progressão. Tais técnicas são realizadas em

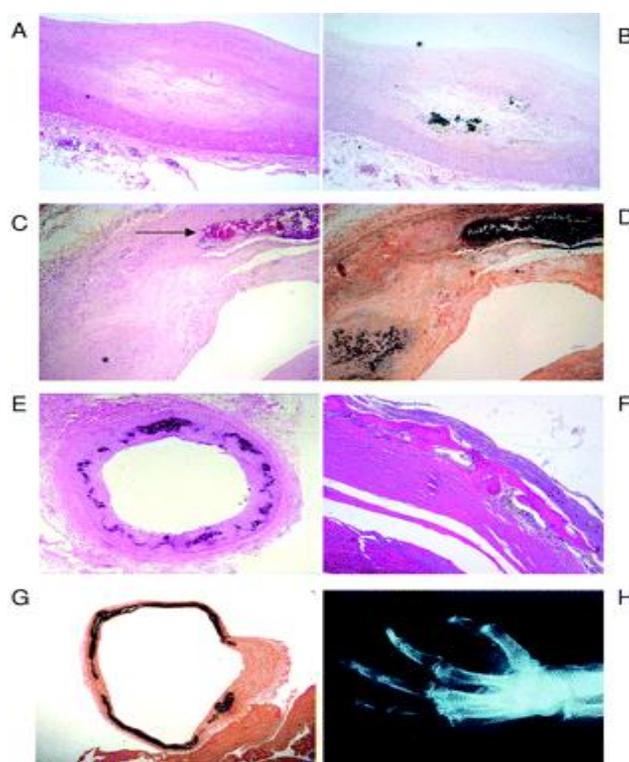
sincronia com eletrocardiograma, o que permite a aquisição de imagens cardíacas no momento refratário do batimento cardíaco. O cálcio presente na artéria coronária é quantificado utilizando-se o escore de Agatston, que é calculado pela multiplicação da área da placa por um coeficiente de densidade. A tomografia coronariana é um método não invasivo que permite a quantificação de cálcio em cada segmento estudado. No entanto, esse método dispendioso não possibilita a distinção entre calcificação da camada íntima e média e apresenta valores muito elevados nos doentes renais crônicos, diferentemente quando se compara com aqueles sem doença renal crônica, devido à elevada prevalência de calcificações da média nesses doentes (GROSS et al., 2007; AGATSTON et al., 1990).

A radiografia simples, a ecografia dos grandes vasos e a ecocardiografia são métodos simples e baratos mais indicados para o rastreo das calcificações vasculares nos doentes em diálise. A iniciativa KDIGO (2009) reconhece a utilidade destes métodos para fazer o rastreo das calcificações vasculares.

A extensão da aterosclerose e arteriosclerose é, sem dúvida, consideravelmente elevada em pacientes com DRC, e as consequências (eventos cardiovasculares) representam um grande problema clínico nesses pacientes (AMANN, 2008). Descobertas experimentais confirmam uma aceleração da aterosclerose, o que parece começar muito cedo no decurso da DRC e é caracterizada por calcificação medial e intimal marcados. Os dois tipos de calcificação podem ocorrer independente um do outro, com calcificação medial podendo estar presente nos primeiros estágios da DRC e mostrar algumas diferenças na patogenia e evolução clínica (AMANN, 2008) (Figura-3). Embora em

estágios avançados da DRC, ambos os tipos de calcificação podem muitas vezes estar presentes, deve-se tentar fazer uma distinção clara entre estes dois aspectos da calcificação vascular, porque um maior conhecimento sobre a sua patogênese, localização e frequência pode abrir a possibilidade de prevenção específica da formação da lesão e tratamento adequado (AMANN, 2008), uma vez que a calcificação vascular presente, raramente regride.

Figura 3: Tipos de calcificações vasculares: histologia e radiografia de extremidade.



(A e B) Placa intimal coronariana com discreta calcificação corada por hematoxilina e eosina (H&E) (A) e Kossa (B). Note que a camada média arterial é completamente livre de calcificação. (C e D) Artéria coronária de um paciente com doença renal crônica (DRC), mostrando íntima (\*), bem como calcificação na camada media (seta). (C) Corante H&E. (D) Corante Kossa. (E) Calcificação medial de uma artéria periférica, na ausência de qualquer alteração da íntima. Note que os depósitos de colesterol e lípedes não são visíveis. (F) Artéria periférica do tipo muscular, com a formação óssea metaplásica na média arterial (Corante H&E). (G) Acentuada calcificação na camada média da aorta com ruptura de fibras elásticas em um rato parcialmente nefrectomizado com insuficiência renal crônica moderada com duração de 12 semanas (Corante Kossa). (H) Radiografia de um paciente com doença renal crônica e acentuada calcificação na camada medial das artérias ulnar e radial e em seus ramos (cortesia do Dr. Nonnast-Daniel, Departamento de Nefrologia, Universidade de Erlangen, Alemanha).

(AMANN, 2008)

No entanto, o rastreio da calcificação vascular ainda não é recomendado por muitas autoridades, devido à incerteza sobre a análise da sensibilidade e especificidade, custo benefício e falta de eficácia destas modalidades diagnósticas, principalmente para a diferenciação e detecção da calcificação da camada média (GOLDSMITH, 2010; UHLIG, 2010).

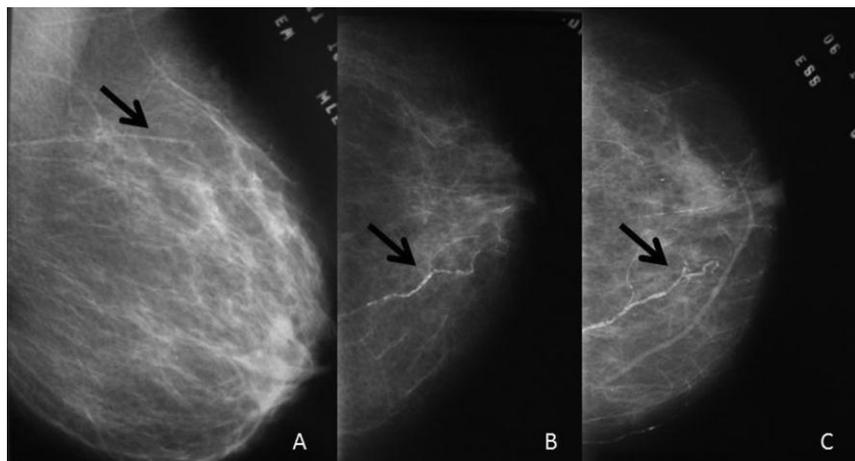
### **2.4.3 CALCIFICAÇÕES ARTERIAIS MAMÁRIAS DETECTADAS À MAMOGRAFIA DE ROTINA**

#### **2.4.3.1 ASPECTOS GERAIS**

As CAM são denominadas calcificações de Mönckeberg e envolvem a camada média das artérias. Geralmente são difusas, finas e tendem a envolver toda a circunferência das artérias periféricas, tornando os vasos rígidos e com pouca distensibilidade (STEPHENS; WHITMAN, 2009; OLIVEIRA et al., 2011), estando associadas a um componente lipídico e são semelhantes às demais artérias, sendo que o mecanismo de deposição ainda não é conhecido (KIM; GREENBERG; JAVITT, 1999).

Mamograficamente caracterizam-se pela presença de duas linhas paralelas de depósitos de cálcio ao longo de sua periferia (longitudinal) ou em anel quando se observa o vaso de topo (axial), padrão tipicamente arterial, diferente do ducto mamário (STEPHENS; WHITMAN, 2009).

Figura 4: Presença de CAM em mamografias



(OLIVEIRA et al., 2011)

A natureza benigna das calcificações mediais tem sido sugerida, por isso, elas são inconsistentemente relatadas na mamografia, embora sejam achados comuns (SHNATZ et al., 2011). É um achado pouco frequente em mulheres com idade inferior a 40 anos (REDDY et al., 2005). FREITAS-JÚNIOR e colaboradores relatam a heterogeneidade de sua prevalência, descritas em vários trabalhos, que pode variar de 9 a 41%. O aumento da idade relaciona-se diretamente com a extensão das mesmas (LEINSTER; WHITEHOUSE, 1987), excedendo 50% na faixa etária acima dos 65 anos (REDDY et al., 2005).

As CAM podem estar associadas a aumento de paridade (IRIBARREN et al., 2004) e lactação (MAAS et al., 2006). Entre mulheres em uso de terapia de reposição hormonal foi relatada a redução da prevalência de calcificações mamárias (SCHNATZ et al., 2007). Bielak e colaboradores (2010) inferiram que esses achados poderiam estar associados com níveis de estrogênio ao longo da vida. Efeito inverso entre uso de tabaco e CAM também foi observado, podendo ser parcialmente mediado pelo efeito do tabagismo sobre níveis hormonais (BIELAK et al., 2010).

#### 2.4.3.2 MAMOGRAFIA DE ROTINA: POR QUÊ?

O câncer de mama (CM) é o mais incidente em mulheres, representando 23% do total de casos de câncer no mundo em 2008, com aproximadamente 1,4 milhão

de casos novos naquele ano. É a quinta causa de morte por câncer em geral (458.000 óbitos) e a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres (WHO, 2008).

No Brasil, excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama também é o mais incidente em mulheres de todas as regiões, exceto na região Norte, onde o câncer do colo do útero ocupa a primeira posição. Para o ano de 2012 foram estimados 52680 casos novos, que representam uma taxa de incidência de 52,5 casos por 100.000 mulheres (INCA, 2011).

O CM atende as condições para que se recomende o seu rastreamento, o qual se sustenta em um tripé constituído pelo autoexame mamário, exame clínico das mamas e pela mamografia (MMG) (GODINHO; KOCH, 2004; SIMON, 2006).

O rastreamento através da MMG é considerada a técnica mais confiável, atualmente, para a detecção do CM, constituindo o método ideal para a identificação de lesões subclínicas (CRESPO; GALBÁN, 1995; EIRAS, A.L.; KOCH, 2000).

A sensibilidade desse instrumento varia segundo a idade da paciente, a densidade da mama, o tamanho, localização e aspecto mamográfico do tumor. Existe, contudo, na literatura científica, grande controvérsia sobre qual a melhor idade de início para o rastreamento mamográfico e sobre a frequência de realização (INCA, 2009; GREEN; TAPLIN, 2003).

No Brasil, a recomendação do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2004) para a detecção precoce do câncer de mama propõe as seguintes estratégias:

a) rastreamento por meio do exame clínico de mama para todas as mulheres a partir dos 40 anos, anualmente;

b) MMG para mulheres com idade entre 50 a 69 anos, com no máximo dois anos de intervalo;

c) exame clínico da mama e MMG anual, a partir dos 35 anos, para mulheres pertencentes ao grupo de risco;

d) garantia de acesso e diagnóstico, tratamento e seguimento para todas as mulheres com alterações nos exames realizados.

A Sociedade Brasileira de Mastologia recomenda a MMG anual dos 40 aos 49 anos e bianual a partir dos 50 anos (SBM, 2002).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) indica a mamografia como método ideal para o rastreamento e deixa bastante claro que não se deve utilizar o exame em práticas de *screening* populacional caso não esteja garantida uma cobertura mínima de 70% da população alvo, além de recursos suficientes para garantir agilidade e integralidade nas ações envolvendo o diagnóstico e o tratamento dos casos confirmados (OMS, 2004).

O primeiro semestre de 2012 registrou aumento de 41% no número de mamografias realizadas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), entre as mulheres na faixa prioritária (50 a 69 anos), se comparado ao mesmo período de 2010. O número de mamografias também cresceu 16% entre 2012 (2.139.238) e 2011 (1.839.411), e 21% na faixa prioritária, 1.022.914 e 846.494, respectivamente (PORTAL BRASIL, 2012).

Em Minas Gerais, foi registrado um aumento de 22% no número de mamografias realizadas no âmbito do Sistema Único de Saúde, se comparado ao primeiro quadrimestre de 2011.

Em 2012, 176.288 exames foram realizados, enquanto em 2011, foram 143.932 exames. Na faixa de 50 a 69 anos, foram realizadas 91.048 mamografias o que representa 23% a mais que no ano passado, quando foram feitos 73.982 exames (GOVERNO DE MINAS SAÚDE, 2012).

### 2.4.3.3 PRESENÇA DE CAM E ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS CRÔNICAS

Embora a MMG seja usada primariamente para a detecção de câncer de mama, a mesma pode, ocasionalmente, revelar anormalidades da mama relacionadas com doença extramamária, em destaque as doenças vasculares, cujo sinal observado no rastreamento mamográfico seria a presença de calcificações vasculares ou calcificações arteriais (CAO; HOYT; BASSET, 2011).

Doenças cardiovasculares e câncer de mama são as duas principais causas de mortalidade em mulheres. As calcificações arteriais de mama detectadas rotineiramente no exame mamográfico são consideradas um achado sem importância clínica, uma vez que não estão associadas a um risco aumentado de câncer. No entanto, estudos recentes têm mostrado que CAM tem sido associada a fatores de risco cardiovascular e à doença cardiovascular aterosclerótica. Estes resultados sugerem que a presença destas calcificações é uma descoberta notável que poderia ser útil na identificação de mulheres assintomáticas com risco cardiovascular aumentado (CRYSTAL; ZELINGHER; CRYSTAL, 2004).

Apesar das recomendações do rastreamento mamográfico terem mudado a realização não é recomendada para mulheres com idade inferior a 50 anos (U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2009), as novas diretrizes não afetariam o potencial papel da MMG na triagem de DAC, pois o risco de um evento cardiovascular principal em mulheres de 45-54 anos é de aproximadamente 0,3 a 1%, portanto, a idade mais avançada de rastreamento não influenciaria a eficácia da utilização mamográfica como uma ferramenta de triagem de DAC (SCHNATZ et al., 2011).

Então, se a presença de CAM pode ser correlacionada com o risco de doença cardiovascular, poderíamos usar o achado destas calcificações visíveis em

mamografias de rotina como ferramenta de triagem, para avaliar o risco de doença cardiovascular (DCV) em mulheres com alto risco?

Schnatz e colaboradores (2011) realizaram um estudo longitudinal, com seguimento durante cinco anos, em um grupo de 1445 mulheres, cujo objetivo era de avaliar a MMG como possível ferramenta válida para prever o desenvolvimento de doença arterial coronariana nessa população e possibilitar a detecção precoce e intervenção preventiva, através da presença ou não de CAM em mamografias de rotina. Nesse estudo a DAC foi constatada em 20,8% das mulheres com CAM e em 5,4% daqueles sem relato de CAM ( $p < 001$ ). Dentre as conclusões, os mesmos sugeriram que a CAM poderiam ser rotineiramente reportadas em mamografias e consideradas como um marcador de desenvolvimento de DAC.

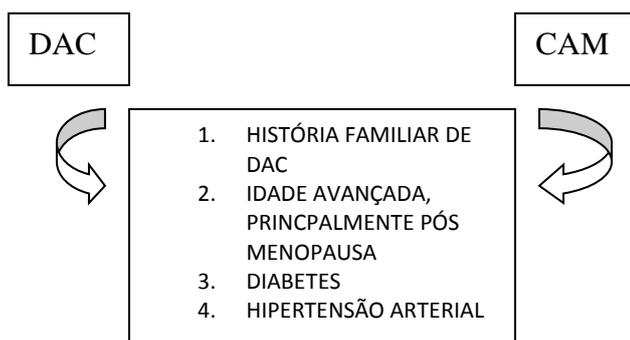
Resultados similares foram observados em estudos no Brasil (FERREIRA et al., 2009), Israel (HENKIN et al., 2009) e Holanda (MAAS et al., 2007).

A MMG poderia ser utilizada como mais um exame para rastreio de DAC em mulheres. Como foi observado em um estudo observacional a partir do Registro Nacional de Infarto do Miocárdio realizado nos EUA, de 1994-2006, 1. 143. 513 pacientes registrados (481. 581 mulheres e 661. 932 homens). Neste registro de pacientes hospitalizados com infarto do miocárdio, as mulheres eram mais assintomáticas do que homens quanto à angina e tiveram maior mortalidade do que os mesmos, dentro da mesma faixa etária, mas as diferenças sexuais na apresentação clínica e na mortalidade foram atenuadas com o aumento da idade (CANTO, 2012).

Uma série de estudos tem relacionado a presença de CAM, com um aumento do risco para diabetes, hipertensão, doença arterial coronariana e mortalidade cardiovascular. Uma vez que há um sistema de rastreio bem estabelecido para o

câncer de mama, foi proposto que a presença de CAM poderia ser usada como um sinal de alerta para indicar um risco aumentado de doenças metabólicas e vasculares (ILICA et al., 2011)

Tanto a DAC como as CAM podem apresentar fatores de risco comuns:



Adaptado de OLIVEIRA et al., 2009

Especificamente relacionada à hipertensão arterial Çetin e colaboradores em 2004, realizaram um estudo com o objetivo de determinar a prevalência específica de calcificações arteriais mamárias versus idade em pacientes com hipertensão arterial sistêmica. As mamografias e prontuários de 2.406 mulheres que realizaram a triagem ou mamografia diagnóstica foram revisados retrospectivamente. As mamografias foram avaliadas quanto à presença de calcificação arterial e os resultados foram codificados. A prevalência de calcificação arterial mamária entre hipertensas (17,6%) foi menor do que entre as diabéticas (25,4%). A prevalência no grupo de não diabéticas e não hipertensas foi menor (7,3%). A prevalência aumentou com a idade em todos os três grupos. A maior prevalência foi encontrada em diabéticas com mais de 60 anos (81,8%). Calcificação arterial mamária não foi encontrada entre as mulheres com menos de 40 anos. Os autores concluíram que a calcificação arterial mamária está associada à hipertensão e sua prevalência

aumenta com a idade e que poderia indicar hipertensão insuspeita especialmente em pacientes não diabéticas (ÇETIN et al, 2004).

Durante a última década, vários estudos têm confirmado a forte associação entre a DRC e aumento do risco de doenças cardiovasculares (FRANCZYK-SKÓRA, 2012).

Até o momento, estudos já realizados não revelaram, através do diagnóstico por imagem, sinais que distinguissem calcificação íntimal e calcificação vascular medial, a prevalência e o significado clínico desta última para DRC (DUHN et al., 2011).

Assim, Duhn e colaboradores (2011) trabalharam com a hipótese de que a CAM é um marcador específico da camada média e que a MMG poderia ser utilizada para determinar a prevalência e os fatores de risco para calcificação nesta camada em DRC.

Para esse fim, foram realizados exames histopatológicos do tecido mamário (fato inédito), análise retrospectiva de mamografias e correlação com estudo radiológico de extremidades – mãos e pés, que revelou:

1. Em 31% das pacientes observaram-se concomitância de CAM e calcificação arterial periférica.
2. Somente 3% das pacientes sem CAM apresentaram calcificação arterial periférica.

Desta forma, os achados sugeriram maior sensibilidade da mamografia.

Este estudo, pioneiro no estabelecimento da correlação histopatológica, mostrou que a CAM é um marcador específico de calcificação arterial medial na DRC e sua prevalência está notadamente aumentada na fase avançada e final (DUHN et al., 2011).

A MMG de rotina é amplamente aceita pela maioria das mulheres. Tem baixo custo, é habitualmente coberto pelos planos e foi integrada na infraestrutura atual de saúde (REDDY et al., 2005). Pode ser utilizada para rastreamento de câncer de mama em mulheres com mais 40 anos de idade (SMITH; COKKINIDES; BRAWLEY, 2009), faixa etária propensa ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares relacionadas à maior morbimortalidade (ROSAMOND et al., 2009).

Como finalidade, representaria importante ferramenta no estudo e compreensão de possíveis associações de calcificação arterial na camada média em doentes renais crônicos, o que reforçaria a importância de seu significado clínico. Uma modalidade de imagem simples e segura que reconheça de forma específica a calcificação na camada média seria conveniente (DUHN et al., 2011).

É consenso que a mamografia não é uma ferramenta eficaz para a triagem de doença cardiovascular, mas a MMG pode ser uma ferramenta de baixo custo para a detecção de fatores de risco cardiovasculares em mulheres, especialmente entre a quinta e sexta décadas de vida (CRYSTAL; ZELINGHER; CRYSTAL, 2004), estendendo-se também para a doença renal crônica, com a avaliação da prevalência de CAM em diferentes estágios da DRC, com a identificação de fatores de risco adicionais (DUHN et al., 2011).

A DRC é fator de risco para calcificação arterial medial, porém a fase da DRC, na qual começa este risco, é desconhecida (HASSAN et al., 2012).

Associação de CAM com DM também foi observada por Fuster e colaboradores analisando a associação entre a presença de calcificações arteriais detectadas na mamografia e do grau de controle e gravidade da diabetes. Foram incluídas todas as mulheres menopáusicas com diabetes com idade entre 45 e 68 anos a partir de dois distritos de saúde que participaram da campanha de rastreio do

câncer da mama da região (n = 230). A prevalência de calcificação arterial mamária foi de 40%. Os pacientes com calcificações arteriais de mama tiveram diabetes durante mais tempo e apresentaram maior prevalência de complicações crônicas microvasculares. Os autores concluíram que a presença de calcificações arteriais detectadas à mamografia em mulheres na menopausa com diabetes e mais de 45 anos de idade esteve associada a complicações crônicas microvasculares (FUSTER, 2004).

Em 1994, Niskanen avaliou a presença de calcificação arterial em membros inferiores de diabéticos e observou que a presença das mesmas correlacionava-se com uma maior mortalidade em 10 anos (NISKANEN, 1994).

Dale e colaboradores, em 2006, concluíram através de avaliação prospectiva de 645 mulheres submetidas à mamografia de rotina, na qual foram identificadas 123 mulheres (19%) com calcificações vasculares e que, inicialmente, que a presença dessas foi significativamente maior em mulheres com doença vascular periférica (DVP). A ausência de calcificações vasculares no rastreamento mamográfico relacionou-se a uma história negativa de DVP. Estudos adicionais foram propostos para determinar se o rastreamento mamográfico poderia tornar-se uma ferramenta de rastreamento acessível para identificar mulheres em risco para DVP, principalmente para avaliar a associação de DVP, diabetes e doença arterial coronariana com calcificações vasculares mamárias (DALE et al, 2006).

### **3. HIPÓTESE**

A presença de calcificações arteriais na mamografia de rotina está associada à doença renal crônica e a outras doenças crônicas não transmissíveis (DM, HAS e DCV).

#### **4. JUSTIFICATIVA**

Na presença de CAM na mamografia de rotina, deveríamos rastrear doença renal crônica (DRC), doenças cardiovasculares e diabetes mellitus, pois o diagnóstico e tratamento precoce destas melhorariam a morbidade e mortalidade das mesmas, influenciando positivamente na qualidade de vida, além de diminuir os custos para aquelas pacientes com DRC.

## 5. OBJETIVOS

### OBJETIVOS GERAIS:

Avaliar a prevalência de CAM detectadas à MMG de rotina e analisar se a presença das mesmas está associada à DRC, HAS, DM e DCV.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Comparar os grupos em relação às variáveis: idade, características sócio demográficas, condições clínico-laboratoriais, presença de doenças cardiovasculares (hipertensão arterial, doença coronariana, doenças vascular periférica), diabetes mellitus e uso de tabaco.

## 6. PACIENTES E MÉTODOS

### 6.1 TIPO DE ESTUDO:

Transversal.

### 6.2 SUJEITOS DA PESQUISA E LOCAL DO ESTUDO:

A casuística deste estudo foi composta por 312 mulheres. Um grupo constituído por pacientes atendidos pelo Centro Hiperdia de Atenção Secundária em Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus e DRC, programa da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Este programa é considerado referência ao atendimento de pacientes hipertensos de alto e muito alto grau de risco cardiovascular, diabéticos insulino dependentes e DRC, chancelado pela Fundação Instituto Mineiro de Ensino e Pesquisas em Nefrologia (IMEPEN) e pelo Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia (NIEPEN) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). O segundo grupo constituído por voluntários do projeto de validação do método Screening For Occult Renal Disease (SCORED) (MAGACHO, 2013).

O SCORED é um questionário de nove questões com pesos diferentes e prevê uma chance de 20% para DRC em caso de pontuação  $\geq 4$  pontos, visando identificar a Doença Renal Crônica em seus estágios iniciais e permitir intervenções com potencial de alterar a evolução natural da doença. O objetivo do daquele projeto foi traduzir, adaptar transculturalmente e validar o questionário SCORED para o português falado no Brasil. Para o cálculo da amostra, foi considerada a prevalência de CAM (detectadas na MMG de rotina) na população acima de 40 anos e na acima de 60 anos. Naquela, a proporção foi em torno de 29% e nesta, grupo de alto risco, deveria ser maior (em torno de 60%). O resultado foi de 104 pacientes para o grupo com idade superior a 40 anos e de 200 pacientes para o grupo com idade superior a

60 anos, para um Alfa de 1% e um poder do estudo de 90%, considerada mono e bicaudal.

### 6.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Pacientes do sexo feminino, faixa etária de 40 a 69 anos, que tenham realizado mamografia nos últimos dois anos.

O Consenso sobre Controle de Câncer de Mama (2004) orienta a realização da MMG de rastreamento a partir de 50 anos em pacientes assintomáticas ([www.inca.gov.br/publicações/Consensointegra.pdf](http://www.inca.gov.br/publicações/Consensointegra.pdf)). Contudo, com o objetivo de ampliar o número de participantes do estudo, a MMG foi realizada em pacientes com idade acima de 40 anos (com respaldo médico).

### 6.4 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO:

Pacientes com história pregressa de radioterapia ou cirurgia na mama, presença de implantes ou próteses de silicone e pacientes com diagnóstico prévio de câncer de mama. Pacientes em tratamento dialítico e aqueles com mamografias sem qualidade adequada não foram incluídas no estudo.

### 6.5 ASPECTOS ÉTICOS:

As pacientes foram informadas de forma clara e concisa sobre a pesquisa e quanto a todos os procedimentos, podendo recusar participação no estudo. As mesmas puderam abandonar a pesquisa a qualquer momento. Foi garantido o sigilo das informações e todas as interessadas assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho

Nacional de Pesquisa (ANEXO 2). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa HU-UFJFCAAE: 08196712.0000.5133

#### 6.6 ESTRATÉGIAS DE AÇÃO E INSTRUMENTOS DE PESQUISA:

As voluntárias foram convidadas por contato telefônico e/ou e-mail. Inicialmente, questionadas quanto a época que a última mamografia foi realizada. Foi solicitado que as mesmas comparecessem ao IMEPEN, levando consigo a referida mamografia para análise específica. Antes de ser iniciada a coleta dos dados, todas foram novamente informadas sobre a pesquisa e as que concordaram em participar, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A coleta de dados destinada a esta pesquisa foi feita a partir da aplicação de um questionário semiestruturado realizado na própria instituição em uma única etapa.

Variáveis Analisadas:

(A) Sociodemográficas: obtidas previamente dos bancos de dados do Hiperdia e do projeto de avaliação da tabela SCORED, sendo elas:

- dados pessoais (identificação, documentação e endereço),
- dados demográficos
  - raça - autodeclarada: 1) branca/ 2) não branca
  - sexo : feminino
  - Faixa etária: 1) 40 a 49 anos / 2) 50 a 59 anos / 3) 60 a 69 anos
  - estado civil: 1) solteira/separada/divorciada // 2) casada/união consensual // 3) viúva
  - escolaridade: 1) analfabeta / 2) fundamental incompleto / 3) fundamental completo / 4) ensino médio incompleto /

5) ensino médio incompleto / 6) superior incompleto /

7) superior completo.

- renda familiar: 1) um salário mínimo / 2) > um e < três salários mínimos / 3) > três e < cinco salários mínimos /

4) > cinco salários mínimos

- renda pessoal: 0) < um salário mínimo 1) um salário mínimo / 2) > um e < três salários mínimos / 3) > três e < cinco salários mínimos / 4) > cinco salários mínimos

(B) Anamnese Dirigida: história patológica pessoal e familiar (HA, DM, doença renal, doença vascular periférica e DAC), história menstrual (última menstruação, menopausa), gravidez, reposição hormonal, radioterapia mamária, cirurgia de mama (tumorectomia, mastectomia bilateral, mamoplastia, prótese ou implante mamário), histórico de tabagismo (Questionário anexo)

(C) Dados clínicos foram obtidos diretamente dos bancos de dados referidos anteriormente: peso, estatura, índice de massa corpórea ( $\text{peso}/\text{altura}^2$ ), pressão arterial e índice tornozelo-braço.

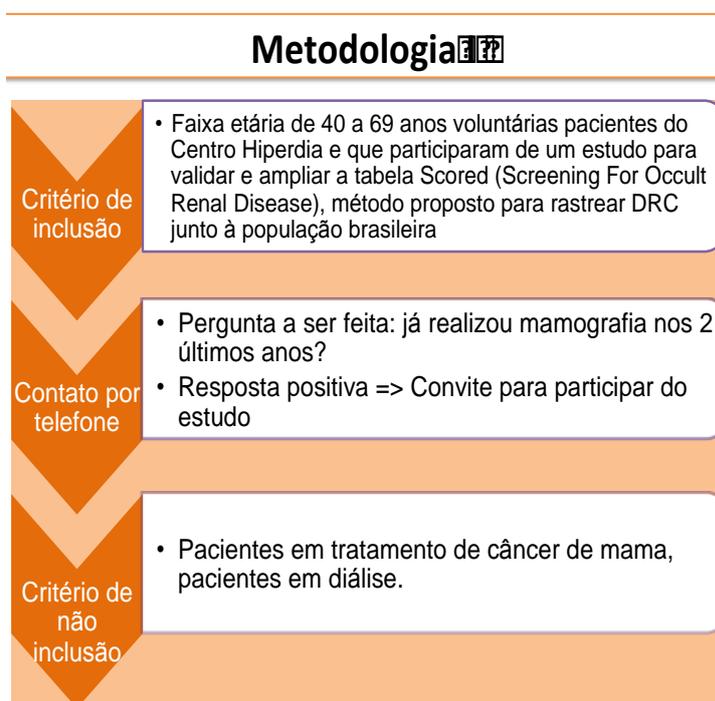
(D) Laboratoriais: os resultados dos exames [creatinina, taxa de filtração glomerular estimada menor que  $60 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$  (pela fórmula CKD/EPI), além de elementos anormais e sedimentoscopia em amostra de urina] foram obtidos através da análise dos prontuários dos pacientes e realizados pelo mesmo laboratório.

(E) Mamografias: as mamografias disponibilizadas pelas pacientes foram reavaliadas por dois médicos radiologistas com experiência no referido método diagnóstico. A avaliação dos casos ocorreu de forma independente, sem conhecimento prévio dos mesmos sobre dados de identificação do paciente e história clínica. O estudo das mamografias foi realizado a partir da confirmação, ou

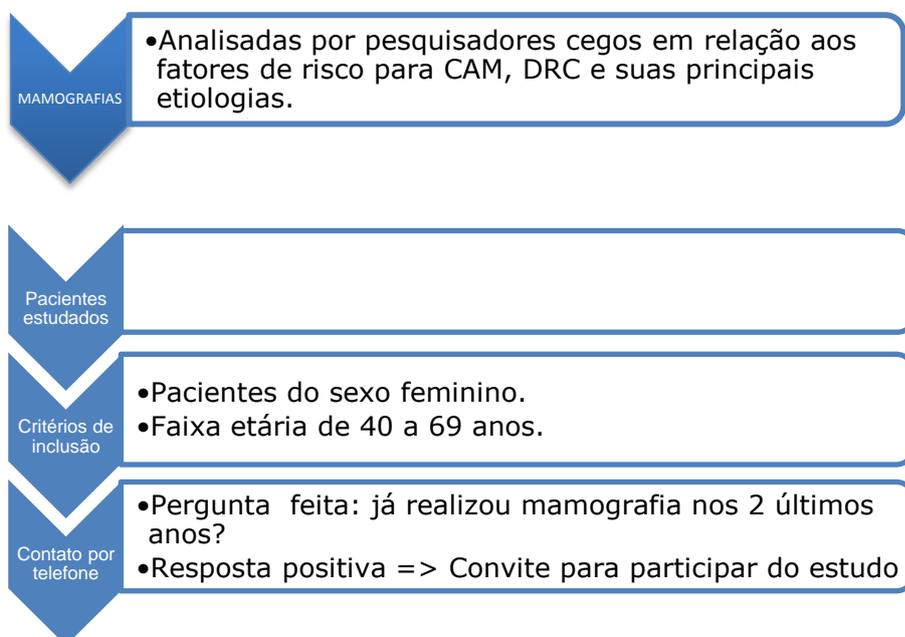
não, da existência de calcificações arteriais; do número de vasos calcificados (um, dois ou mais vasos) e se ocorreu em uma ou em ambas as mamas. Caso os diagnósticos fossem diferentes, foram considerados os laudos associados aos exames.

A confirmação do diagnóstico de DRC (a partir da proposta do NKF/KDOQI de 2002) foi obtida por informações coletadas no banco de dados de atendimento, no registro de fichas de avaliação individual dos pacientes do Centro Hiperdia e por voluntários do projeto de validação do método SCORED para rastreamento da doença renal crônica.

Fluxograma 1: Algoritmo do estudo:



## Metodologia



## 6.7 ANÁLISES DOS DADOS:

Os dados foram inicialmente descritos como média, desvio padrão, mediana (variação interquartil) ou percentagem conforme a característica da variável. Separamos os grupos naqueles com CAM e sem CAM e comparamos as variáveis sócio demográficas, clínicas e laboratoriais através do teste qui quadrado para variáveis categóricas ou teste t de *Student* para variáveis contínuas. Além disto, separamos os grupos DM com e sem CAM e DRC com e sem CAM, comparando novamente as variáveis descritas acima. Realizamos ainda uma análise de sensibilidade e especificidade através da *Receive Operator Curve* (ROC) e área sob a curva (AUC) tendo como variável preditora o número de calcificações mamárias e variável desfecho a presença de DM e DRC, respectivamente. A TFG foi correlacionada com número de vasos calcificados através da correlação de Pearson. Finalmente realizamos uma Regressão logística binária tendo como variável desfecho a presença/ausência de CAM e variáveis preditoras idade, HAS, DM e DRC. Utilizado software SPSS 15.0 Chicago Illinois, considerado um intervalo de confiança de 95% com  $p \leq 0,05$ .

## 6.8 Recursos humanos:

Foram envolvidos nesta pesquisa: Professora Dra. Natália Maria da Silva Fernandes, Professor Dr. Marcus Gomes Bastos (médicos nefrologistas do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFJF), o candidato ao mestrado Flávio Augusto Teixeira Ronzani, médico radiologista, a aluna Nathália Mussi Monteze do 10º período do curso Medicina da UFJF e a enfermeira Filomena Maria Kirchmaier do Hospital Universitário da UFJF.

## 7. RESULTADOS

Os resultados e a discussão foram apresentados:

1- Artigo científico:

**Calcificações arteriais mamárias em mamografia de rotina: marcadores de doenças crônicas não transmissíveis? Um estudo transversal**

2- POSTER (Anexos)

“Associação de calcificações arteriais mamárias com doença renal crônica, diabetes mellitus e obesidade” apresentado no XXVII Congresso Brasileiro de Nefrologia, 2014, Belo Horizonte, MG.

3-APRESENTAÇÃO ORAL:

“Calcificações Arteriais Mamárias em uma amostra populacional de alto e baixo risco para Doença Renal Crônica”, apresentado e premiado no XIX Seminário de Iniciação Científica da UFJF, 2013, Juiz de Fora, MG.

## **Calcificações arteriais mamárias em mamografia de rotina: marcadores de doenças crônicas não transmissíveis? Um estudo transversal.**

Flávio Augusto Teixeira Ronzani<sup>1</sup>, Filomena Maria Kirchmaier<sup>2</sup>, Nathália Mussi Monteze<sup>3</sup>, Edson J. de Carvalho Magacho<sup>4</sup>, Marcus Gomes Bastos<sup>5</sup>, Natália Maria da Silva Fernandes<sup>6</sup>.

### **Participação dos autores:**

#### **1. Flávio Augusto Teixeira Ronzani**

Titulação: Médico, Especialização em Radiologia

Endereço Eletrônico: [ronzani@terra.com.br](mailto:ronzani@terra.com.br)

Contribuição para o estudo: desenvolvimento da ideia, levantamento bibliográfico, planejamento, supervisão da coleta de dados, análise e interpretação dos dados radiográficos, discussão e interpretação dos resultados, leitura e aprovação da versão final.

Declaração de conflito de interesse: "nada a declarar".

Instituição: Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Juiz de Fora-UFJF, Juiz de Fora- MG, Brasil. Membro titular do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem.

Instituição ao qual o trabalho está vinculado: Departamento de Fisioterapia do Idoso, do Adulto e Materno-infantil, Faculdade de Fisioterapia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora (MG), Brasil.

#### **2. Filomena Maria Kirchmaier**

Titulação: Enfermeira pela Universidade Federal de Juiz de Fora-UFJF.

Endereço Eletrônico: [filomenak@oi.com.br](mailto:filomenak@oi.com.br)

Contribuição para o estudo: desenvolvimento da ideia, levantamento bibliográfico, planejamento, redação, coleta de dados, discussão e interpretação dos resultados, leitura e aprovação da versão final.

Declaração de conflito de interesse: "nada a declarar".

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora-UFJF, Juiz de Fora- MG, Brasil

#### **3. Nathália Mussi Monteze**

Titulação: Médica formada pela Universidade Federal de Juiz de Fora, UFJF, Juiz de Fora- MG, Brasil.

Endereço Eletrônico: [nathaliammonteze@yahoo.com.br](mailto:nathaliammonteze@yahoo.com.br)

Contribuição para o estudo: desenvolvimento da ideia, levantamento bibliográfico, planejamento, redação, coleta de dados, discussão e interpretação dos resultados, leitura e aprovação da versão final.

Declaração de conflito de interesse: "nada a declarar".

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora-UFJF, Juiz de Fora- MG, Brasil.

#### **4. Edson J. de Carvalho Magacho**

Titulação: Enfermeiro, Doutor em Saúde - UFJF (Universidade Federal de Juiz de Fora) e Técnico Administrativo da UFJF - Enfermeiro da Diálise Peritoneal do Hospital Universitário-UFJF

Endereço Eletrônico: edsonjcm@gmail

Contribuição para o estudo: análise e interpretação dos dados, discussão e interpretação dos resultados, leitura e aprovação da versão final.

Declaração de conflito de interesse: "nada a declarar".

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora-UFJF, Juiz de Fora- MG, Brasil.

#### **5. Marcus Gomes Bastos**

Titulação: MD, PhD

Pró-Reitor de Graduação da UFJF

Professor de Nefrologia da UFJF

Coordenador do Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora

Diretor Executivo da Fundação IMEPEN

Endereço Eletrônico: marcusbastos7@gmail.com

Contribuição para o estudo: análise e interpretação dos dados, discussão e interpretação dos resultados, leitura e aprovação da versão final.

Declaração de conflito de interesse: "nada a declarar".

#### **6. Natália Maria da Silva Fernandes**

Titulação: MD, PhD

Professora Adjunto II de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF

Serviço de Terapia Renal Substitutiva do Hospital Universitário da UFJF

Endereço Eletrônico: nataliafernandes02@gmail.com

Contribuição para o estudo: desenvolvimento da ideia, levantamento bibliográfico, planejamento, supervisão da coleta de dados, análise, discussão e interpretação dos resultados, leitura e aprovação da versão final.

Declaração de conflito de interesse: "nada a declarar".

**Artigo baseado na Dissertação de Mestrado intitulado “Avaliação da prevalência de calcificações arteriais mamárias detectadas à mamografia de rotina e sua associação com doença renal crônica” apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) em 2012.**

**Autor correspondente:**

**Natália Maria da Silva Fernandes**

Endereço Eletrônico: nataliafernandes02@gmail.com

**Abstract**

**Introduction:** There is growing interest in the study and understanding of possible associations between arterial calcification in the medial layer of the arteries and chronic kidney disease (CKD) and other degenerative chronic diseases. Breast arterial calcifications (BAC) seen on mammography can be underlying risk markers to accelerated atherosclerosis, such as that resulting from the CKD. Although the mammography (MMG) is mainly used for breast cancer detection, it can occasionally reveal abnormalities related to extra breast diseases. **Objective:** To evaluate BAC association detected in the routine MMG and to analyze possible combination thereof with CKD, diabetes mellitus (DM) and cardiovascular diseases. **Method:** Cross-sectional study with women, assisted at a specialized ambulatory (HIPERDIA) in the care of high-risk hypertensive, diabetics or chronic kidney disease and voluntary who participated in a study to validate the SCORED (Screening for Occult Renal Disease), proposed method to track CKD among the Brazilian population. The patients who met inclusion criteria (between 40 and 69 years old, with no history of prior breast cancer and with MMG in the last two years) were invite by telephone. The included users signed the informed consent and answered the semi-structured questionnaire. Routine mammograms, performed in the last two years, were analyzed by researchers who were unaware of the risk factors for CKD and BAC. The data was initially described as an average, standard deviation, median (interquartile variation) or percentage in accordance to the characteristic variable. We have separated the groups into those with and without BAC and we have compared the social demographic, clinical and laboratorial variables, through the chi-square test for categorical variables and Student T test for continuous variables. Furthermore, we have separated the DM groups with and without BAC and the group with CKD with and without BAC comparing the variables described above. We have also performed an analysis of sensitivity and specificity by Receive Operator Curve (ROC) and area under the curve (AUC) having as predictor variable the number of breast calcifications and the variable outcome the presence of DM and CKD respectively. The glomerular filtration rate (GFR) was correlated with number of calcified vessels through the Pearson correlation. Finally, we have performed a binary logistic regression taking as the outcome variable the presence / absence of BAC and predictor variables of age, HAS, DM and CKD. It has been used the SPSS 15.0

Chicago Illinois software considered a 95% confidence interval and  $p \leq 0.05$ .

**Results:** From 431 eligible patients of SCORED / HIPERDIA, 119 patients were not included because of the lack of mammograms being 42 of SCORED and 77 of HIPERDIA, being 312 enrolled in the study. The average age was  $55.9 \pm 7.4$  years old, the white race was prevalent (64.3%). As for comorbidities, arterial hypertension was more prevalent, followed by Diabetes Mellitus. The average GFR was  $41.87 \pm 6.23$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Seventy-one participants (22.8%) had BAC, the number of calcified vessels ranged from 1 to 6, these 52% had BAC in both breasts. There was an association between BAC and advanced age, HAS, DM, CKD and GFR. In multivariate analysis, only advanced age and DM persisted associated with BAC. The OR from BAC was higher in the presence of all chronic diseases evaluated.

**Conclusion:** There was an association between breast arterial calcification with advanced age, with GFR and chronic degenerative diseases - HAS, DM and CKD, calling the attention of the radiologist / Clinic that the presence of these changes should be reported and that we should search for such disorders in these patients.

**Keywords:** Chronic kidney disease. Arterial Hypertension. Diabetes Mellitus. Glomerular Rates Filtration. Arterial breast calcifications. Mammography.

## Resumo

**Introdução:** Existe interesse crescente no estudo e compreensão de possíveis associações entre calcificação arterial na camada média das artérias, doença renal crônica (DRC) e outras doenças crônicas degenerativas. Calcificações arteriais mamárias (CAM) vistas na mamografia podem ser marcadores de risco subjacente à arteriosclerose acelerada, como aquela decorrente da DRC. Embora a mamografia (MMG) seja utilizada principalmente para detecção de câncer de mama, pode ocasionalmente revelar anormalidades relacionadas a doenças extramamárias.

**Objetivo:** avaliar a presença de CAM detectadas à MMG de rotina e analisar possível associação das mesmas com DRC, diabetes mellitus (DM) e doenças cardiovasculares.

**Método:** estudo transversal com mulheres, atendidas em ambulatório especializado no atendimento de hipertensas de alto risco, diabéticas ou renais crônicas e voluntárias que participaram de um estudo para validar e ampliar a tabela Scored (Screening For Occult Renal Disease), método proposto para rastrear DRC junto à população brasileira. As pacientes que preencheram critérios de inclusão (entre 40 e 69 anos, sem história de câncer de mama prévio e com MMG nos últimos dois anos) foram convidadas por telefone. As usuárias incluídas assinaram o TCLE e responderam ao questionário semiestruturado. Mamografias de rotina, realizadas nos últimos dois anos, foram analisadas por pesquisadores que desconheciam fatores de risco para CAM e DRC. Os dados foram inicialmente descritos como média, desvio padrão, mediana (variação interquartil) ou porcentagem conforme a característica da variável. Separamos os grupos naqueles com CAM e sem CAM e comparamos as variáveis sócio- demográficas, clínicas e laboratoriais através do teste qui quadrado para variáveis categóricas ou teste t de *Student* para variáveis contínuas. Além disto, separamos os grupos DM com e sem CAM e DRC com e sem CAM, comparando as variáveis descritas acima. Realizamos ainda uma análise de sensibilidade e especificidade através da Receive Operator Curve (ROC) e área sob a curva (AUC) tendo como variável preditora o número de calcificações mamárias e variável desfecho a presença de DM e DRC respectivamente. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi correlacionada com número de vasos calcificados através da correlação de Pearson. Finalmente realizamos uma Regressão logística binária tendo como variável desfecho a presença/ausência de CAM e variáveis preditoras idade, HAS, DM e DRC. Utilizado software SPSS 15.0 Chicago Illinois, considerado um intervalo de confiança de 95% com p de 0,05.

**Resultados:** Dos 431 pacientes elegíveis do SCORED / HIPERDIA, 119 pacientes não foram incluídas por não possuírem mamografias sendo 42 do SCORED e 77 do HIPERDIA, sendo 312 incluídas no estudo. A idade média foi de 55,9 anos  $\pm$  7,4 anos, a cor prevalente branca (64,3%). Quanto às comorbidades, a hipertensão arterial foi mais prevalente, seguida pelo Diabetes Mellitus. A média de taxa de filtração glomerular foi de 41,87 $\pm$ 6,23. Setenta e uma participantes (22,8%) apresentavam CAM. O número de vasos calcificados variou de 1 a 6. Destas, 52% apresentavam CAM em ambas as mamas. Encontramos associação entre CAM e maior idade, HAS, DM, DRC e TFG. Em análise multivariada, apenas a maior idade e DM persistiram associadas à CAM. O OR para CAM foi maior na presença de todas as patologias crônicas avaliadas.

**Conclusão:** houve associação entre calcificação arterial mamária com a maior idade, com TFG e doenças crônicas degenerativas – HAS, DM E DRC, chamando a atenção do radiologista/clínico que a presença destas alterações deve ser relatada e deveríamos pesquisar tais patologias nessas pacientes.

**.Palavras-chave:** Doença renal crônica. Hipertensão Arterial Sistêmica. Diabetes Mellitus. Diabetes Mellitus. Taxa de Filtração Glomerular. Calcificações Arteriais Mamárias. Mamografia.

## Introdução

Aproximadamente um bilhão de pessoas no mundo são acometidas pelas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) que podem ser responsáveis por 85% das mortes nos dias de hoje<sup>1</sup>, constituindo um problema de saúde global e uma ameaça à saúde e ao desenvolvimento humano<sup>2</sup>. As DCNT apresentam etiologia multifatorial, com fatores de riscos compartilhados e associados a múltiplas condições<sup>3</sup>.

A calcificação vascular é definida como deposição inapropriada e patológica de mineral na forma de sais de fosfato de cálcio nos tecidos vasculares<sup>4</sup>, caracterizada por espessamento e perda de elasticidade das paredes musculares das artérias, devido à calcificação da camada média e/ou íntima<sup>5</sup>. Embora isso possa acontecer com o envelhecimento normal, é acelerado em certos estados patológicos, incluindo Diabetes Mellitus (DM), doenças genéticas específicas e Doença Renal Crônica(DRC)<sup>6</sup>. Calcificação arterial ou calcificação vascular pode conduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular<sup>7</sup> e são altamente prevalentes em pacientes com DRC e usualmente encontradas em artérias periféricas (radiais, femorais e epigástricas),<sup>8,9</sup> com relato de aumento do risco cardiovascular nessa população<sup>10</sup>.

A radiografia simples, a ecografia dos grandes vasos e a ecocardiografia são métodos simples e baratos mais indicados para o rastreamento das calcificações vasculares nos doentes em diálise. A iniciativa (KDIGO)<sup>11</sup> reconhece a utilidade destes métodos para fazer o rastreamento das calcificações vasculares, porém, estes métodos não diferenciam a localização das calcificações no vaso, se na camada média ou na camada íntima.

Embora a mamografia (MMG) seja usada primariamente para a detecção de câncer de mama, a mesma pode, ocasionalmente, revelar anormalidades da mama relacionadas com doença extramamária, em destaque as doenças vasculares, cujo sinal observado no exame mamográfico seria a presença de calcificações arteriais<sup>12</sup> ou de Mönckeberg.<sup>13</sup> São calcificações vasculares exclusivas da camada média,<sup>14,15</sup> facilmente detectadas em mamografias, correlacionadas com calcificação arterial em extremidades<sup>16</sup> e são tipicamente benignas. A característica mamográfica é representada por linhas paralelas ou curvilíneas, classicamente descritas como tendo um padrão de “trilhos de trem”.<sup>17</sup>

Duhn e colaboradores<sup>16</sup> trabalharam com a hipótese de que a CAM é um marcador específico da camada média e que a MMG poderia ser utilizada para determinar a prevalência e os fatores de risco para calcificação nesta camada em DRC. Este estudo, pioneiro no estabelecimento da correlação histopatológica, mostrou que a CAM é um marcador específico de calcificação arterial medial na DRC e sua prevalência está notadamente aumentada nas fases avançada e final, correlacionando-se com estudo radiológico de extremidades (mãos e pés). Porém, algumas limitações importantes foram aventadas, incluindo o número relativamente pequeno de pacientes estudados.

A DRC é fator de risco para calcificação arterial medial, porém a fase da DRC na qual começa este risco é desconhecida<sup>18</sup>. A CAM pode estar associada a outras patologias cardiovasculares como hipertensão arterial<sup>19</sup> e doença coronariana<sup>20</sup>. A associação da mesma com DM também foi observada por Fuster e colaboradores<sup>21</sup>.

Diante da prevalência elevada de DCNT, da calcificação vascular como fator de risco para mortalidade por DCV e do achado a mamografia de rotina não ser valorizado como fator de risco consolidado, realizamos um estudo com o objetivo de

avaliar a presença de CAM detectadas à MMG de rotina e a associação das mesmas com DRC, diabetes mellitus (DM) e doença cardiovascular.

### **Pacientes e Métodos**

Estudo transversal em 312 mulheres, onde um grupo foi constituído por pacientes atendidos pelo Centro Hiperdia de Atenção Secundária em Hipertensão Arterial, Diabetes Mellitus e DRC, programa da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Este programa é considerado referência ao atendimento de pacientes hipertensos de alto e muito alto grau de risco cardiovascular, diabéticos insulino dependentes e DRC estágios 3, 4 e 5, cancelado pela Fundação Instituto Mineiro de Ensino e Pesquisas em Nefrologia (IMEPEN), pelo Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia (NIEPEN) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). O segundo grupo constituído por voluntários do projeto de validação do método *Screening For Occult Renal Disease (SCORED)*<sup>22</sup>. O SCORED é um questionário de nove questões com pesos diferentes e prevê uma chance de 20% para DRC em caso de pontuação  $\geq 4$  pontos, visando identificar a Doença Renal Crônica em seus estágios iniciais e permitir intervenções com potencial de alterar a evolução natural da doença. O objetivo daquele projeto foi traduzir, adaptar transculturalmente e validar o questionário SCORED para o português falado no Brasil.

Para o cálculo da amostra do nosso estudo, foi considerada a prevalência de CAM (detectadas na MMG de rotina) na população acima de 40 anos e na acima de 60 anos. Naquela, a proporção foi em torno de 29% e nesta, grupo de alto risco, deveria ser maior (em torno de 60%). O resultado foi de 104 pacientes para o grupo

com idade superior a 40 anos e de 200 pacientes para o grupo com idade superior a 60 anos.

Foram incluídas participantes do sexo feminino, faixa etária de 40 a 69 anos, que tenham realizado mamografia nos últimos 2 anos. Não foram incluídas aquelas com história pregressa de radioterapia ou cirurgia na mama, presença de implantes ou próteses de silicone e pacientes com diagnóstico prévio de câncer de mama. Pacientes em tratamento dialítico e aqueles com mamografias sem qualidade adequada também não foram incluídas no estudo. As pacientes foram informadas de forma clara e concisa sobre a pesquisa e quanto a todos os procedimentos, podendo recusar participação no estudo. Com o consentimento, houve agendamento de data e horário. As mesmas puderam abandonar a pesquisa a qualquer momento. Foi garantido o sigilo das informações e todas as interessadas assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Pesquisa. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa HU-UFJFCAAE: 08196712.0000.5133.

As voluntárias foram convidadas por contato telefônico e/ou e-mail. Inicialmente, foram questionadas sobre a última mamografia realizada. As variáveis sócio demográficas analisadas foram: raça, sexo, idade, estado civil, escolaridade, renda familiar e renda pessoal. A anamnese dirigida foi sobre a história patológica pessoal e familiar (HA, DM, doença renal crônica, doença vascular periférica e DAC), história menstrual (última menstruação, menopausa), gravidez, reposição hormonal, radioterapia mamária, cirurgia de mama (tumorectomia, mastectomia bilateral, mamoplastia, prótese ou implante mamário), histórico de tabagismo.

Os dados clínicos foram obtidos diretamente dos bancos de dados referidos anteriormente: peso, estatura, índice de massa corpórea (peso/altura<sup>2</sup>), pressão arterial e índice tornozelo-braço. Quanto aos dados laboratoriais foram observados os resultados dos exames [creatinina, taxa de filtração glomerular estimada (pela fórmula CKD/EPI)<sup>23</sup>, além de elementos anormais e sedimentoscopia em amostra de urina] foram obtidos através da análise dos prontuários dos pacientes e realizados pelo mesmo laboratório. Mamografias: as mamografias disponibilizadas pelas pacientes foram reavaliadas por dois médicos radiologistas com experiência no referido método diagnóstico. A avaliação dos casos ocorreu de forma independente, sem conhecimento prévio dos mesmos sobre dados de identificação do paciente e história clínica. O estudo das mamografias foi realizado a partir da confirmação, ou não, da existência de calcificações arteriais, do número de vasos calcificados (um, dois ou mais vasos) e se ocorreu em uma ou em ambas as mamas.

A confirmação do diagnóstico de DRC (a partir da proposta do NKF/KDOQI de 2002)<sup>24</sup> foi obtida por informações coletadas no banco de dados de atendimento, no registro de fichas de avaliação individual dos pacientes do Centro Hipertensão e por voluntários do projeto de validação do método SCORED para rastreamento da doença renal crônica.

### **Análise Estatística**

Os dados foram inicialmente descritos como média, desvio padrão, mediana (variação interquartil) ou percentagem conforme a característica da variável. Separamos os grupos naqueles com CAM e sem CAM e comparamos as variáveis sócio demográficas, clínicas e laboratoriais através do teste qui quadrado para variáveis categóricas ou teste t de *Student* para variáveis contínuas. Além disto,

separamos os grupos DM com e sem CAM e DRC com e sem CAM, comparando as variáveis descritas acima. Realizamos ainda uma análise de sensibilidade e especificidade através da Receiver Operator Curve (ROC) e área sob a curva (AUC) tendo como variável preditora o número de calcificações mamárias e variável desfecho a presença de DM e DRC respectivamente. A TFG foi correlacionada com número de vasos calcificados através da correlação de Pearson. Finalmente realizamos uma Regressão logística binária tendo como variável desfecho a presença/ausência de CAM e variáveis preditoras: idade, HAS, DM e DRC. Utilizado software SPSS 15.0 Chicago Illinois, considerado um intervalo de confiança de 95% com p de 0,05.

## **Resultados**

De 431 pacientes elegíveis do SCORED / HIPERDIA, 119 pacientes não foram incluídas por não possuírem mamografias sendo 42 do SCORED e 77 do HIPERDIA, sendo 312 pacientes incluídas no estudo (figura 1).

Os dados referentes à situação sócio demográfica e clínicas da população estudada estão representados na Tabela 1. A idade média foi de  $55,9 \pm 7,4$  anos, a cor prevalente branca (64,3%) e metade das participantes eram casadas. A escolaridade foi marcada com pequenas percentagens de mulheres analfabetas (8,5%) e com ensino superior (7,0%), com a maioria possuindo ensino fundamental (61,3%). A análise da renda familiar demonstrou que 87,0% das mulheres vivem com 1 a 3 salários mínimos por mês. A avaliação antropométrica revelou IMC médio de  $31,0 \pm 6,6$ , circunferência abdominal média foi  $102,6 \text{ cm} \pm 12,4$  e a minoria apresentou hábito de fumar (8,7%). Quanto às comorbidades, a hipertensão arterial foi mais prevalente, seguida pelo Diabetes Mellitus. Cerca de um terço das participantes relatou menopausa (66,7%). A análise laboratorial da creatinina revelou

valor médio de  $1,13 \pm 0,7$  mg/dL e a média de taxa de filtração glomerular foi de  $41,87 \pm 6,23$  ml/min/1.73 cm<sup>2</sup>.

Setenta e uma participantes (22,8%) apresentavam CAM. O número de vasos calcificados variou de 1 a 6, sendo que destas, 52% apresentavam CAM em ambas as mamas. Realizamos uma análise Receiver Operator Curve (ROC) tendo como variável desfecho DM e variável preditora o número de calcificações mamárias, a área sob a curva (AUC) foi de 0,59 com melhor sensibilidade e especificidade a partir de três vasos calcificados (sensibilidade = 58%, especificidade = 16%). Quando a variável desfecho foi HAS, a AUC foi 0,60, mantendo 3 vasos calcificados melhor sensibilidade e especificidade (sensibilidade = 50%, especificidade = 14%). No caso de DRC a AUC foi de 0,60 com mesmo padrão de número de vasos calcificados (sensibilidade = 62%, especificidade = 35%). Ao realizamos a correlação entre TFG e número de vasos calcificados, esta foi negativa  $R = -0,20$  e significativa  $p < 0,0001$ .

Na Tabela 2 comparam-se as variáveis sócio demográficas e clínicas entre o grupo de mulheres nas quais foi encontrada CAM com o grupo em que não foi. As variáveis significativamente associadas a esta condição foram a idade, cuja média entre mulheres com CAM foi  $54,8 \pm 7,3$  anos, em comparação a  $59,3 \pm 6,5$  anos nas mulheres sem esta condição ( $p < 0,0001$ ). A renda familiar mostrou um maior percentual de participantes recebendo 1 a 3 salários mínimos naquelas com CAM vs não CAM (95,7% vs 84,1%,  $p = 0,007$ ). Em relação à escolaridade, observamos maior nível entre aquelas que não apresentavam CAM (ensino médio e superior 41,2% vs 27,7% respectivamente,  $p = 0,02$ ). Entre as variáveis clínicas houve associação significativa entre os grupos de HAS, DM e DRC com CAM ( $p < 0,001$  para HA e DM e  $p = 0,05$  para DRC). Além disso, houve maior percentagem de mulheres

na menopausa com CAM ( $p < 0,001$ ). A TFG foi significativamente menor naquelas com CAM ( $39,9 \pm 7,9$  ml/min/1.73 cm<sup>2</sup> vs  $42,4 \pm 5,5$ , ml/min/1.73 cm<sup>2</sup>  $p = 0,003$ ).

Na Tabela 3, analisando apenas as pacientes diabéticas separadas pela presença ( $n = 58$ ) e ausência ( $n = 131$ ) de CAM. Observamos que aquelas com maior média de idade apresentavam maior prevalência de CAM (59,6 anos vs 55,3 anos,  $p < 0,0001$ ). Também o nível de renda ( $p = 0,05$ ) foi menor naquelas pacientes com CAM. Ainda referente à Tabela 3 houve apenas uma tendência a maior número de participantes com DCV naquelas com CAM ( $p = 0,08$ ). Houve maior número de pacientes na menopausa no grupo com CAM ( $p < 0,0001$ ). A TFG foi significativamente menor naquelas com CAM ( $39,5 \pm 8,6$  ml/min/1.73 cm<sup>2</sup> vs  $42,4 \pm 5,4$  ml/min/1.73 cm<sup>2</sup>,  $p = 0,001$ ).

Avaliamos os pacientes com DRC com e sem CAM ( $n = 81$ ) na Tabela 4. Também pacientes com CAM eram mais velhas (60,8 anos vs 55,2 anos,  $p = 0,001$ ). A renda apresentou uma tendência a ser menor entre as pacientes com CAM ( $p = 0,07$ ). Com relação às comorbidades clínicas houve uma maior percentagem de diabéticos ( $p = 0,01$ ) entre as pacientes com CAM. A TFG foi significativamente menor naquelas com CAM ( $38,5 \pm 9,2$  ml/min/1.73 cm<sup>2</sup> vs  $42,2 \pm 5,8$  ml/min/1.73 cm<sup>2</sup>,  $p = 0,005$ ).

Na análise de regressão logística incluíram-se variáveis que foram relacionadas à presença de CAM, com o objetivo de avaliar a relevância de cada uma destas. Para esta análise, a idade foi estratificada em três grupos (entre 40 e 50 anos: 74; entre 50 e 60 anos: 145 e maior que 60 anos: 93 mulheres). A referência para esta variável foi idade entre 40 e 50 anos. Observamos que apresentar HAS e DM foi fator de risco para CAM (RR=3,07; IC 1,13-8,36; RR=2,60; IC 1,30-5,20). Assim como idade maior que 60 anos (RR =3,94- IC 1,57 a 9,91) (Tabela 5).

Realizamos outro modelo, utilizando a TFG como variável contínua ao invés de DRC como variável categórica, ainda assim não houve significância estatística (dados não mostrados).

Na Tabela 6 calculamos OR para CAM para pacientes com HAS, DM, doença cardiovascular, DRC, DM e DRC; DM e HAS e DRC e observamos que os maiores OR foram relacionados a HAS ( OR: 5,3 , IC: 2,05 – 13,7) e DM (OR: 3,7, IC: 1,96 – 7,25). Não houve aumento do OR quando a paciente apresentava simultaneidade destas comorbidades.

Analisamos ainda apenas os pacientes com DRC excluindo os diabéticos, neste caso apenas idade foi associada com CAM (dados não mostrados).

## **Discussão**

Com o objetivo de determinar a prevalência de calcificação arterial mamária (CAM) em mulheres que frequentam um Centro de Atenção Secundária em Hipertensão Arterial, Diabetes Mellitus e DRC; e verificar se há associação entre este achado e as referidas comorbidades, foram encontrados maior prevalência de CAM associada à idade, HAS, DM e DRC. Porém, após realizarmos o restante da análise, as variáveis que persistiram relevantes, foram maior idade e DM.

A prevalência de CAM na literatura é variada e controversa. De acordo com Freitas-Júnior e colaboradores a heterogeneidade de sua prevalência foi bem relatada em vários trabalhos, que variaram de 9 a 41%<sup>25</sup>. A prevalência em nosso estudo foi de 22,8%.

Nossa população apresenta uma média de idade em acordo com outros estudos <sup>26,27,28</sup>. Vale ressaltar predomínio da raça branca e de baixas escolaridade e

renda, o que está em acordo com dados populacionais brasileiros do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística <sup>29</sup>

Chama atenção o fato que metade da população apresentar-se com IMC compatível com obesidade e aumento da circunferência abdominal. A população brasileira vem apresentando maiores índices de obesidade nos últimos 20 anos <sup>30</sup> o que está em acordo com nossos dados.

A alta prevalência de comorbidades em nosso estudo é secundária ao fato de termos uma população de alto risco cardiovascular (Hipertensão), associada a uma amostra da população geral (SCORED) para que possamos realizar uma análise comparativa.

O aumento da idade relaciona-se diretamente com a extensão e a prevalência de CAM <sup>31</sup>, podendo exceder 50% na faixa etária acima dos 65 anos <sup>28</sup>. Nossos dados corroboram este achado, pacientes mais velhas apresentaram maior prevalência de CAM.

Reddy et al analisaram 1.905 mamografias de rotina, detectando-se CAM em 560 mamografias (29,4%), sendo que mulheres de etnia hispânica apresentaram alta prevalência de CAM quando comparadas com mulheres brancas, negras e asiáticas<sup>28</sup>. Em nosso estudo não houve associação com etnia e acreditamos que esse fato se deva a grande heterogeneidade da população brasileira e consequentemente de nossa amostra.

Em relação às baixas escolaridades e renda com maior prevalência de CAM, é possível que se relacione com letramento em saúde, já que outros estudos<sup>32</sup> demonstram que piores desfechos se associam a baixo letramento. Iribarren e colaboradores verificaram uma associação inversa entre CAM e nível educacional<sup>33</sup>.

Corroborando estudos de Bielak<sup>34</sup>; Zafar<sup>35</sup>; Akinola<sup>36</sup> a obesidade não foi associada a presença de CAM.

Outro fato interessante de se relatar é a não relação do tabagismo com CAM, em consonância com o estudo de Almeida<sup>37</sup> e Iribarren<sup>33</sup>.

Estudos de Cetin<sup>19</sup> e Yildiz<sup>38</sup> mostraram que mulheres com HA e DM apresentaram maior frequência de CAM. No primeiro estudo a prevalência de CAM entre hipertensas (17,6%) foi menor do que entre as diabéticas (25,4%) e na presença da mesma poderia indicar a possibilidade de hipertensão especialmente em pacientes não diabéticos<sup>19</sup>. Cetin realizou outra pesquisa reforçando a ideia de maior prevalência dessas comorbidades quando associadas à CAM, podendo indicar DM e HAS insuspeitas, especialmente depois de 59 anos de idade<sup>39</sup>. No estudo de Yildiz e colaboradores, as frequências de DM e HAS também foram significativamente maiores nos indivíduos com CAM do que naqueles sem ( $p < 0,05$ )<sup>38</sup>. Nossos dados revelaram que DM foi a variável que se associou de forma mais importante à presença de CAM apesar de HAS também estar associada à mesma. A presença de DM persistiu associada à presença de CAM após análise multivariada.

Os estudos que abordam DRC e calcificação da média das artérias como de O'Neill<sup>15</sup> e Marinelli<sup>40</sup> o fizeram em fases mais tardias da DRC, inclusive em pacientes em terapia renal substitutiva. Nosso estudo avaliou mulheres em fases mais precoces, a maioria em estágio 3B da DRC e houve maior prevalência de CAM neste grupo. Porém, quando analisamos apenas pacientes renais crônicos, excluindo as pacientes diabéticas, esta relação não se faz presente. Entretanto, há uma clara associação negativa entre TFG e número de vasos calcificados em nosso estudo, além da TFG ser menor em todos os subgrupos (HAS, DM e DRC) com

CAM. Hassam e colaboradores, cujo objetivo do estudo foi verificar o risco de DRC na presença CAM a partir de um total de 146 mulheres com DRC estágio 3 e 54 com estágio 4/5, com um adicional de 21 pacientes com doença renal terminal, foram identificados e adicionados a uma coorte prévia de 71 pacientes cuja TFG estimada ( $P = 0,005$ ) foi preditor independente de CAM, juntamente com a idade<sup>18</sup>.

As calcificações na túnica média das artérias em pacientes com DRC parecem estar associadas com distúrbio minerais ósseos, como elevação da concentração sérica de cálcio e fosfato.<sup>41</sup> No diabetes, podemos encontrar alterações metabólicas e inflamatórias.<sup>42,43</sup> Outro estudo demonstrou que a presença de CAM, especialmente em mulheres com mais de 59 anos, poderia ser relacionada com a duração da diabetes.<sup>39</sup> Em nosso estudo foram avaliadas pacientes diabéticas e com DRC, apresentando ou não CAM. Observamos interseção entre essas duas patologias, porém, quando realizamos uma análise multivariada, a DRC deixa de ser fator de risco isolado para CAM, enquanto o DM e maior idade persistem como importantes fatores de risco.

Vale ressaltar que, como demonstrado em nosso estudo, a razão de chances ou risco de pacientes hipertensas, diabéticas e com DRC apresentarem calcificação da camada média das artérias é elevada.

Uma limitação do nosso estudo é termos um grande número de diabéticos e hipertensos de alto risco cardiovascular com poucas pacientes diabéticas e hipertensas de baixo risco cardiovascular com essas patologias, o que pode ter subestimado o risco de CAM nesta segunda população.

Um ponto forte nosso foi avaliar pacientes com DRC em fase pré-dialítica e encontrar associação da DRC e TFG com CAM, ainda que esta não estivesse presente em análise multivariada. É fato que, sendo um estudo transversal, não

podemos fazer inferências causais. Essas calcificações podem ter participação fisiopatológica do Diabetes Mellitus.

Concluindo, encontramos associação calcificação arterial mamária entre a maior idade e com doenças crônicas degenerativas – HA, DM E DRC, chamando a atenção do radiologista/clínico que a presença destas alterações deve ser relatada e deveríamos pesquisar tais patologias nessas pacientes.

### Tabelas e figuras

Figura 1- Fluxograma do Estudo

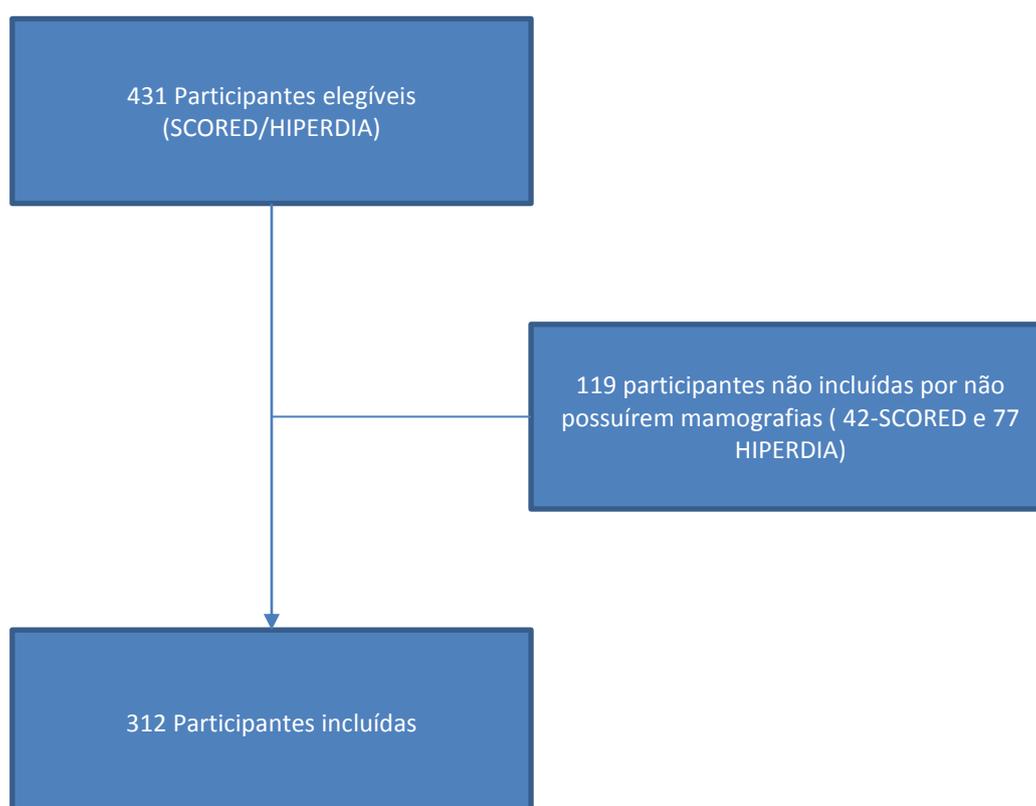


Tabela 1- Características sócio demográficas e clínicas das 312 participantes.

<b>Variável</b>	
Idade (anos) média ± dp	55,9 ± 7,4
Cor (%) Branca / Parda / Negra	64,3 / 18,5 / 17,2
Estado Civil (%) Casada / Solteira / Outras	50,3 / 36,5 / 13,2
Escolaridade (%)	
Analfabeto	8,5
Fundamental	61,3
Ensino Médio	23,1
Superior	7,0
Renda (%)	
Sem renda	0,4
1 salário mínimo	3,2
De 1 a 3 salários mínimos	87,0
De 3 a 5 salários mínimos	6,1
Mais de 5 salários mínimos	3,2
IMC (média±dp) (mediana, variação interquartil)	31,0±6,6 / 30,3(26,2 a 35,4) 102,63±12,4 / 101(94 a 110)
Circunferência abdominal (média±dp) (mediana variação interquartil)	
Tabagismo (%)	
Ativo (n=27)	8,7
Passivo / ex- tabagista (n=84)	30,8
Comorbidades (%)	
HAS (n=238 )	76,3
DM (n=189 )	60,6
DCV(n=37 )	13,6
DRC(n=81 )	26,0
Menopausa (n=208) (%)	66,7
Creatinina (mg/dL) média±dp (mediana, variação interquartil)	1,13 ± 0,7 / 1,0 / 0,8 a 1,2
Taxa de filtração glomerular média±dp (mediana variação interquartil)	41,87±6,23 / 42,19 / 6,06 a 53,95
Estágios da DRC (%)	23,4
3A (n=73)	71,5
3B (n=223)	2,6
4 (n=8)	1,3
5 (n=4)Dados faltantes (n=4)	1,3

Tabela 2- Comparação entre participantes com e sem calcificação mamária:

Variável	Com Calcificação (n=71)	Sem calcificação (n=241)	P
Idade (anos) média±dp	54,8±7,3	59,3±6,5	<0,0001
Cor Branca / Parda /Negra (%)	57,7/18,3/23,9	66,5/23,9/18,3	0,23
Estado Civil (%)			
Casada	54,9	49,1	0,06
Solteira	29,6	38,8	
Outras	15,5	12,1	
Escolaridade (%)			
Analfabeto	12,8	6,6	0,02
Fundamental	59,6	62,3	
Ensino Médio	27,7	21,9	
Superior	0	9,3	
Renda familiar (%)			
Sem renda	1,4	0	0,007
Um salário mínimo	1,4	3,9	
De 1 a 3 salários mínimos	95,7	84,1	
De 3 a 5 salários mínimos	1,4	7,7	
Mais de 5 salários mínimos	0	4,3	
IMC (média±dp)	31,3±6,2	30,9±6,8	0,65
	102,8±11,5	102,6±12,8	0,89
CA (média±dp)			
Tabagismo (%)			
Ativo (n=27)	12,7	7,5	0,19
Passivo / ex - tabagista (n=84)	34,3	29,2	0,43
Comorbidades (%)			
HAS (n=238)	93,0	71,3	<0,0001
DM (n=189)	81,7	54,2	<0,0001
DCV(n=37)	18,6	11,9	0,17
DRC (n=81)	35,2	23,3	0,05
Menopausa (n=208) (%)	89,7	67,7	<0,0001
Creatinina (mg/dL) média±dp	1,24±0,80	1,09±0,70	0,17
Taxa de filtração glomerular média±dp	39,93±7,91	42,46±5,52	0,003

Tabela 3- Comparação entre participantes diabéticas com e sem calcificação mamária:

Variável	Com Calcificação (n=58)	Sem calcificação (n=131)	P
Idade (anos) média±dp	59,6±6,6	55,3±6,7	<0,0001
Cor Branca / Parda /Negra (%)	51,7/20,7/27,6	55,9/22,8/21,3	0,64
Estado Civil (%)			
Casada	56,9	58,6	
Solteira	27,6	30,0	0,18
Outras	15,5	14,1	
Escolaridade (%)			
Analfabeto	15,4	10,5	
Fundamental	59,0	71,6	
Ensino Médio	25,6	15,8	0,27
Superior	0	2,1	
Renda Familiar (%)			
Sem renda	1,8	0	
Um salário mínimo	1,8	3,8	
De 1 a 3 salários mínimos	96,5	91,5	0,05
De 3 a 5 salários mínimos	0	4,6	
Mais de 5 salários mínimos	0	0	
IMC (média±dp)	31,6±6,1	32,4±6,9	0,45
CA (média±dp)	103,4±11,3	104,2±12,9	0,68
Tabagismo (%)			
Ativo (n=)	12,1	7,8	0,30
Passivo/Ex-tabagista (n=)	32,8	32,0	0,74
Comorbidades (%)			
HAS (n=166)	93,1	86,2	0,15
DCV(n=25)	15,5	12,8	0,62
DRC (n=57)	37,9	26,9	0,09
Menopausa (%) (n=208)	92,7	68,3	<0,0001
Creatinina (mg/dL) média±dp	1,28±0,87	1,17±0,86	0,42
Taxa de filtração glomerular média±dp	39,5±8,6	42,4±5,4	0,001

Tabela 4- Comparação entre participantes com doença renal crônica com e sem calcificação mamária:

Variável	Com Calcificação (n=25)	Sem calcificação (n=56)	P
Idade (anos) média±dp	60,8±5,6	55,2±6,8	0,001
Cor Branca / Parda /Negra (%)	52/24/24	57,1/25,0/17,9	0,81
Estado Civil (%)			
Casada	52,0	64,3	0,19
Solteira	40,0	21,4	
Outras	8,0	14,3	
Escolaridade (%)			
Analfabeto	27,8	11,9	0,10
Fundamental	44,4	66,7	
Ensino Médio	27,8	14,3	
Superior	0	7,1	
Renda Familiar (%)			
Sem renda	4	0	0,07
Um salário mínimo	0	5,4	
De 1 a 3 salários mínimos	96	85,7	
De 3 a 5 salários mínimos	0	7,1	
Mais de 5 salários mínimos	0	1,8	
IMC (média±dp)	32,8±6,19	31,9±7,2	0,59
CA (média±dp)	105,4±12,3	101,9±11,8	0,24
Tabagismo %			
Ativo (n=8)	12,0	9,1	0,70
Passivo/Ex-tabagista (n=34)	52,0	42,0	0,41
Comorbidades: (n=)			
HAS (n=72)	96,0	85,7	0,14
DM (n=57)	88,0	62,5	0,01
DCV(n=16)	28,0	18,0	0,32
Menopausa (n=64) (%)	100,0	72,7	0,004
Creatinina (mg/dL) média±dp	1,35±0,60	1,11±0,73	0,11
Taxa de filtração glomerular média±dp	38,5±9,2	42,2±5,8	0,005

Tabela 5- Regressão Logística, variável desfecho calcificação arterial mamária

	P	RR	Intervalo de Confiança 95%	
			Inferior	
HAS (Sim)	0,028	3,07	1,13	8,36
DM (Sim)	0,007	2,60	1,30	5,20
DRC (Sim)	0,311	1,37	0,74	2,52

Idade		1		
Referência 40 - 50 anos				
50 - 60 anos	0,17	0,47	0,76	4,65
60 anos	,003	3,949	1,573	9,913

HAS- Hipertensão Arterial; DM- diabetes Mellitus; DRC- Doença Renal Crônica

Tabela 6 - Razão de chances para HAS, DM, DCV e DRC relacionada ao risco de CAM

	OR	Intervalo de confiança
HAS	5,3	2,05 – 13,7
DM	3,7	1,96 – 7,25
DCV	1,69	0,80 – 3,53
DRC	1,78	1,008 – 3,16
DM e DRC	2,63	1,41 – 4,87
DM, HAS e DRC	2,94	1,41 - 4,87

## Referências bibliográficas

1. Hu CS, Wu QH, Hu DY. Cardiovascular, diabetes, and cancer strips: evidences, mechanisms, and classifications. *J Thorac Dis* 2014; 9:1319-1328
2. Schmidt MN, Duncan BB, G A e Silva, et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) 2011; 11:60135-60139
3. Rego RA, Berardo FA, Rodrigues SS, et al. Fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis: inquérito domiciliar no município de São Paulo (Brasil). Metodologia e Resultados Preliminares. *Rev. Saúde Pública* 1990; 146: 277-285
4. Palioian NJ, Giachelli CM. A current understanding of vascular calcification in CKD. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 307: 891- 900
5. Oliveira RB, Okazaki H, Stingham AEM, Drüeke TB, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: a review. *J Bras Nefrol* 2013; 35(2):147-161
6. Amann K. Media Calcification and Intima Calcification Are Distinct Entities in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am SocNephrol* 2008; 3: 1599 -1605
7. Leopold JA. Vascular calcification: Mechanisms of vascular smooth muscle cell calcification. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2014;14:199-206.
8. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am SocNephrol* 2008; 2:213-216
9. Adragão T, Pires A, Lucas C, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1480-1488
10. Schlieper G. Vascular calcification in chronic kidney disease: not all arteries are created equal. *Kidney International* 2014; 85: 501–503
11. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Internacional* 2009; 76:113
12. Cao MM, Hoyt AC, Basset LW. Mammographic Signs of Systemic Disease. *Radiographics* 2011; 31:1085-1100
13. Stephens TW, Whitman GJ. Benign breast calcifications. [<http://emedicine.medscape.com/article/347066-overview>], eMedicineSpecialities > Radiology > Breast, 2009.

14. Nielsen BB, Holm NV. Calcification in breast arteries. The frequency and severity of arterial calcification in female breast tissue without malignant changes. *ActaPatholMicrobiolImmunolScand A*. 1985; 93:13–16
15. O'Neill WC, Adams AL. Breast arterial calcification in chronic kidney disease: absence of smooth muscle apoptosis and osteogenictransdifferentiation. *Kidney Int*. 2014; 85:668–676
16. Duhn V, D'Orsi ET, Johnson S, et al. Breast arterial calcification: a marker of medial vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am SocNephrol*.2011; 6:377–382.
17. Bassett LW. Mammographic analysis of calcifications. *RadiolClin North Am*1992; 30:93–105.
18. Hassan NA, D'Orsi ET, D'Orsi CJ, et al. The Risk for Medial Arterial Calcification in CKD. *Clin J Am SocNephrol*. 2012; 7: 275–279
19. Çetin M, Çetin R, Tamer N. Prevalence of breast arterial calcification in hypertensive patients. *Clinical Radiology* 2004; 1:92-95
20. Schnatz PF, Marakovits KA, O'Sullivan DM. The association of breast arterial calcification and coronary heart disease. *ObstetGynecol* 2011; 117:233-241
21. Fuster Selva MJ, Orozco Beltrán D, SáezCastán J, et al. Association between breast arterial calcifications and degree of control and severity of diabetes. *MedClin* 2004; 9:329-333
22. Magacho, EJC (2013). Rastreamento da Doença Renal Crônica. Validação do Questionário SCORED, nomograma para Estimativa de Filtração Glomerular e Avaliação dos Marcadores Funcional e de Lesão do Parênquima Renal. Doutorado, Universidade Federal de Juiz de Fora.
23. Levey, AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. CKD-EPI (chronic kidney disease epidemiology collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-612.
24. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:2611-266.
25. Freitas-Júnior R, Murta EFC, Oliveira ELC. Significado clínico das calcificações vasculares na mamografia: devemos valorizá-las? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009; 8:377-379
26. Ferreira JA, Pompei LM, Fernandes CE, Azevedo LH, et al. Breast arterial calcification is a predictive factor of cardiovascular disease in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric* 2009; 12:439–444

27. Cox J, Simpson W, Walshaw D. An interesting byproduct of screening: assessing the effect of HRT on arterial calcification in the female breast. *J Med Screen* 2002; 9:38–39
28. Reddy J, Son H, Smith SJ, et al. Prevalence of breast arterial calcifications *Ann Epidemiol* 2005; 5:344–350
29. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Síntese de indicadores sociais e uma análise das condições de vida da população brasileira. Rio de Janeiro; 2010.
30. .... Análise da Disponibilidade Domiciliar de Alimentos e do Estado Nutricional no Brasil. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003; 2004.
31. Leinster, S.J, Whitehouse, G.H. Factors which influence the occurrence of vascular calcification in the breast. *Br J Radiol* 1987; 713:457–458
32. Santos LTM, Mansur HN; Paiva TFPS, et al. Health literacy: importance of assessment in nephrology. *J Bras Nefrol* 2012; 3:293-302
33. Iribarren C, Go AS, Tolstykh I, et al. Breast Vascular Calcification and Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Heart Failure. *Journal of Women's Health* 2004, 4:381-389
34. Bielak LF, Whaley DH, Sheedy PF 2nd, et al. Breast Arterial Calcification Is Associated with Reproductive Factors in Asymptomatic Postmenopausal. *Women Journal of Women's Health* 2010, 9:1721–1726
35. Zafar AN, Khan S, Zafar SN. Factors associated with breast arterial calcification on mammography. *J Coll Physicians Surg Pak* 2013; 3:178-181
36. Akinola RA, Ogbera OA, Onakoya JA, et al. Mammograms and breast arterial calcifications: looking beyond breast cancer: a preliminary report. *BMC Research Notes* 2011; 4:207
37. Almeida OJ, Vieira MM, Alvares BR, et al. Association between breast arterial calcifications and cardiovascular risk factors in menopausal women. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2014; 7:315-319
38. Yildiz S, Toprak H, Aydin S, et al. Breast Arterial Calcification and Metabolic Syndrome. *Clinics* 2014; 12:841-846
39. Çetin M, Çetin R, Tamer N, Kelekçi S. Breast arterial calcifications associated with diabetes and hypertension. *J Diabetes Complications* 2004; 18:363-366.
40. Marinelli A, Pistolesi V, Pasquale L, et al. Diagnosis of Arterial Media Calcification in Chronic Kidney Disease. *Cardiorenal Med* 2013; 3:89–95

41. Peres LA, Pércio PP. Mineral and bone disorder and vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *J. Bras. Nefrol* 2014; 2:201-207
42. Chistiakov DA, Sobenin IA, Orekhov AN, et al. Mechanisms of Medial Arterial Calcification in Diabetes *Current Pharmaceutical Design*, 2014; 37:5870-5883.
43. Wolisi GO, Moe SM. The role of vitamin D in vascular calcification in chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2005; 18(4):307-14.

## **Breast Arterial Calcifications on Routine Mammography: Markers of Chronic Non-Communicable Diseases? A Cross-Sectional Study.**

Flávio Augusto Teixeira Ronzani<sup>1</sup>, Filomena Maria Kirchmaier<sup>2</sup>, Nathália Mussi Monteze<sup>3</sup>, Edson J. de Carvalho Magacho<sup>4</sup>, Marcus Gomes Bastos<sup>5</sup>, Natália Maria da Silva Fernandes<sup>6</sup>.

### **Authors' Participation:**

#### **1. Flávio Augusto Teixeira Ronzani**

Degree: Master, Assistant Professor, Department of Clinical Medicine, Federal University in Juiz de Fora – MG (UFJF), Brazil; Full member of the Brazilian College of Radiology and Diagnosis from Image.

Email Address: [ronzani@terra.com.br](mailto:ronzani@terra.com.br)

Contribution to the study: development of the idea, literature, planning, supervision of data collection, analysis and interpretation of the radiographic data, discussion and interpretation of results, reading and approval of the final version.

#### **2. Filomena Maria Kirchmaier**

Degree: Nurse, Federal University in Juiz de Fora – MG (UFJF), Brazil.

Email Address: [filomenak@oi.com.br](mailto:filomenak@oi.com.br)

Contribution to the study: data collection.

Conflict of interest Declaration: "nothing to declare".

#### **3. Nathália Mussi Monteze**

Degree: Physician, Federal University in Juiz de Fora - MG, (UFJF), Brazil.

Email Address: [nathaliammonteze@yahoo.com.br](mailto:nathaliammonteze@yahoo.com.br)

Contribution to the study: data collection.

Conflict of interest Declaration: "nothing to declare".

#### **4. Edson J. de Carvalho Magacho**

Degree: Nurse, PhD, Federal University in Juiz de Fora, Juiz de Fora-- MG, Brazil

Email Address: [edsonjcm@gmail.com](mailto:edsonjcm@gmail.com)

Contribution to the study: analysis and interpretation of data, discussion and interpretation of the results, reading and approval of the final version.

Conflict of interest Declaration: "nothing to declare".

#### **5. Marcus Bastos Gomes**

Degree: MD, PhD, Federal University in Juiz de Fora – MG (UFJF), Brazil; Nephrology Professor, UFJF; Coordinator of the Interdisciplinary Center of Studies, Research and Treatment in Nephrology, UFJF; Executive Director, IMEPEN Foundation.

Email Address: [marcusbastos7@gmail.com](mailto:marcusbastos7@gmail.com)

Contribution to the study: analysis and interpretation of data, discussion and interpretation of the results, reading and approval of the final version.

Conflict of interest Declaration: "nothing to declare".

## **6. Natalia Maria da Silva Fernandes**

Degree: MD, PhD, Adjunct II Professor in Clinical Medicine, School of Medicine, Federal University in Juiz de Fora – MG (UFJF), Brazil; Renal Replacement Therapy Department in the University Hospital, UFJF.

Email Address: nataliafernandes02@gmail.com

Contribution to the study: development of the idea, literature, planning, supervision of data collection, analysis, discussion and interpretation of the results, reading and approval of the final version.

Conflict of interest Declaration: "nothing to declare".

**Article based on the Master's Dissertation entitled "Evaluation of the Prevalence of Breast Arterial Calcifications Detected on Routine Mammography and its Association with Chronic Kidney Disease and Other Chronic Non-Communicable Diseases " presented to the School of Medicine at the Federal University in Juiz de Fora – MG (UFJF), Brazil in 2012.**

### **Corresponding author:**

Natalia Maria da Silva Fernandes

Degree: MD, PhD, Adjunct Professor II in Clinical Medicine, School of Medicine, Federal University in Juiz de Fora – MG (UFJF), Brazil; Renal Replacement Therapy Department in the University Hospital, UFJF.

Email Address: nataliafernandes02@gmail.com

### **Abstract**

**Introduction:** Breast Arterial Calcifications (BAC) seen on mammography can be underlying risk markers to accelerated atherosclerosis. **Objective:** Evaluate BAC detected in routine mammography (MMG) and analyze its association with chronic degenerative disease. **Method:** Cross-sectional study with women assisted in a specialized outpatient clinic for treatment of high-risk hypertension, diabetes or chronic kidney disease as well as volunteers who participated in a study to validate the Screening for Occult Renal Disease - SCORED. Patients who met inclusion criteria (between 40-69 years old, with no breast cancer history, and MMG in the last two years) were included and signed the informed consent. Researchers, who were unaware of the risk factors for BAC, analyzed routine mammograms. **Results:** From 431 eligible patients, 312 were included in the study. Average age was  $55.9 \pm 7.4$  years, 64.3% white. Arterial Hypertension was more prevalent, followed by Diabetes

Mellitus. The average glomerular filtration rate was  $41.87 \pm 6.23 \text{ mL/min/1.73m}^2$ . Seventy-one participants (22.8%) had BAC. There was an association among BAC and advanced age, hypertension (HA), diabetes (DM), chronic kidney disease (CKD) and glomerular filtration rate (GFR). In multivariate analysis, advanced age and DM persisted associated with BAC. The OR from BAC was higher for all chronic diseases. **Conclusion:** The association between BAC with advanced age, HA, DM, CKD and GFR called the attention of the radiologist / physician, who thought the presence of these changes should be reported, and such pathologies should be searched in these patients.

**Keywords:** Chronic Kidney Disease. Arterial Hypertension. Diabetes Mellitus. Glomerular Filtration Rate. Breast Arterial Calcifications. Mammography.

## Introduction

Chronic non-communicable diseases (CNCDs), which may be responsible for 85% of deaths nowadays<sup>1</sup>, affect approximately 1 billion people worldwide being this a global health problem and a threat to health and human development<sup>2</sup>. CNCDs have a multifactorial etiology with risk factors shared and associated with multiple conditions<sup>3</sup>.

Vascular calcification is defined as an inappropriate and pathological deposition of mineral in the form of calcium phosphate salts in the vascular tissues<sup>4</sup>, characterized by thickening and loss of elasticity of the muscular walls of the arteries, due to calcification of the medial and / or intimal layer<sup>5</sup>. While this may happen with normal aging, the process is accelerated in certain pathological states, including DM, specific genetic diseases and CKD<sup>6</sup>. Arterial calcification or vascular calcification can lead to cardiovascular morbidity and mortality<sup>7</sup>, which are highly prevalent in patients with CKD and usually found in peripheral arteries (radial, femoral and epigastric)<sup>8,9</sup> with reports of increased cardiovascular risk among such population<sup>10</sup>.

Plain radiography, echography of large vessels and echocardiography are simple and inexpensive methods best suited for screening of vascular calcification in patients on dialysis. The initiative (KDIGO)<sup>11</sup> recognizes the utility of these methods for screening of vascular calcification, however, these methods do not differentiate the location of calcifications in the vessel, if in the medial or in the intimal layer.

Although mammography (MMG) is primarily used for breast cancer detection, it can occasionally reveal breast abnormalities related to extra mammary disease, and highlighted vascular diseases, whose signal observed in mammography is the presence of arterial calcifications,<sup>12</sup> or Mönckeberg calcifications<sup>13</sup>. They are unique to vascular calcifications of the medial layer<sup>14,15</sup>, being easily detected on mammograms, correlated with arterial calcification in extremities<sup>16</sup>, and typically benign. The mammographic feature represented by parallel or curvilinear lines is classically described as having a pattern of "train tracks".<sup>17</sup>

Duhn and collaborators<sup>16</sup> hypothesized that BAC is a specific marker of the medial layer and that MMG could be used to determine the prevalence and risk factors for calcification in CKD in such layer. This study, pioneer in establishing the histopathological correlation, showed that BAC was a specific marker of medial arterial calcification in CKD, and its prevalence was markedly increased in advanced and final stages, having correlation with radiological study of extremities (hands and feet). Some important limitations were suggested, including the relatively small number of patients studied.

CKD is a risk factor for medial arterial calcification, but the stage of CKD in which this risk begins is unknown<sup>18</sup>. BAC may be associated with other cardiovascular pathologies such as arterial hypertension<sup>19</sup> and coronary heart disease<sup>20</sup>. Its association with DM was also observed by Fuster and collaborators.<sup>21</sup>

Given the high prevalence of CNCD, vascular calcification as a risk factor for CVD mortality, as well as the fact that routine mammography is not valued as a consistent risk factor, we conducted a study to evaluate the association of BACs detected through routine MMG as well as their association with CKD, DM and CVD.

## **Patients and Methods**

A cross-sectional study in 312 women from two populations was performed: one group HIPERDIA and another group SCORED. The first group was made up of patients enrolled in the HIPERDIA Care Center of Secondary Attention in Arterial Hypertension, Diabetes Mellitus and CKD, a program from the State Secretary of Health of Minas Gerais. This program is considered a reference service in the treatment of hypertensive patients with high and very high degree of cardiovascular risk, insulin-dependent diabetic, and patients in stages 3, 4 and 5 of CKD,

sanctioned by the Foundation Institute of Teaching and Research in Nephrology (IMEPEN), by the Interdisciplinary Center of Studies, Research and Treatment in Nephrology (NIEPEN) of the Federal University in Juiz de Fora (UFJF). The second group consisted of volunteers who worked on the validation project of the Screening for Occult Renal Disease method (SCORED)<sup>22</sup>. SCORED is a nine-question questionnaire with different weights which predicts a 20% chance for CKD in case of punctuation  $\geq 4$  points, aiming at identifying Chronic Kidney Disease in its early stages and at allowing interventions with the potential to alter the natural course of the disease. The goal of that project was to translate, adapt transculturally and validate the SCORED questionnaire for the Portuguese spoken in Brazil.

To calculate the sample of our study, we have considered the prevalence of BAC (detected in routine MMG) in the population over 40 years old and also over 60 years old. In the former of the two, the proportion was around 29% and in the latter, a high-risk group, the proportion should be higher (around 60%). The result was 104 patients for the group over the age of 40 and 200 patients for the group aged over 60 years old.

Participants included in the study were females, aged from 40 to 69 years old, who had a mammogram performed in the previous 2 years. Patients with a history of radiation therapy or breast surgery, presence of silicone implants or a previous diagnosis of breast cancer were not included in the study. Neither were patients on dialysis and those with mammograms without adequate quality. Patients were informed clearly and concisely about the research and about all the procedures. They could refuse to participate in the study. Informed consent forms were signed, and date and time scheduled. Patients could leave the study at any time. Confidentiality of information was guaranteed, and all the interested women signed the Informed Consent Agreement, according to the 196/96 Resolution of the National Research Council. The study was approved by the Research Ethics Committee HU-UFJFCAAE: 08196712.0000.5133.

Volunteers were contacted by phone and / or email. Initially, they were asked if they remembered the date and the result of their last mammogram. The socio-demographic variables analyzed were: race, sex, age, marital status, education level, family income and personal income. Directed anamnesis: personal and family pathological history (HA, DM, CKD, peripheral vascular disease and coronary artery disease), menstrual history (last menstruation, menopause), pregnancy, hormone

replacement, breast radiotherapy, breast surgery (lumpectomy, bilateral mastectomy, mammoplasty, breast implant or prosthesis), tobacco smoking history.

Clinical data was obtained directly from the database mentioned above: weight, height, body mass index (weight / height <sup>2</sup>), blood pressure and ankle-arm index. Laboratory data: test results [creatinine, estimated glomerular filtration rate (CKD / EPI formula) <sup>23</sup>, and abnormal elements and sediment analysis in urine sample] were obtained by analyzing records of patients; and tests were conducted by the same laboratory. Mammograms: mammograms provided by the patients were reevaluated by two radiologists experienced in the above-mentioned diagnostic method. Evaluation of the cases occurred independently, without the doctors' prior knowledge on the patient identification data and medical history. Study of mammograms was conducted from the confirmation, or not, of the existence of arterial calcifications; the number of calcified vessels (one, two or more vessels), and whether calcifications occurred in one or both breasts.

Confirmation of the diagnosis of CKD (from the NKF / KDOQI proposal of 2002) <sup>24</sup> was obtained through the information collected on the service database, on the register of individual assessment sheets of the patients from HIPERDIA Center and also through information received by volunteers participating in the validation project of the SCORED method for screening chronic kidney disease.

### **Statistical Analysis**

Data was initially described as average, standard deviation, median (interquartile variation) or percentage, according to the characteristic of the variable. Patients were separated into two groups - with and without BAC - and the socio demographic, clinical and laboratory variables were compared using the chi-square test for categorical variables and the T- Student test for continuous variables. Furthermore, we separated the DM groups with and without BAC, and CKD groups with and without BAC, comparing the variables described above. We also performed an analysis of sensitivity and specificity through the Receive Operator Curve (ROC) and area under the curve (AUC), having as the predictor variable the number of breast calcifications, and as the outcome variable the presence of DM and CKD respectively. The GFR was correlated with the number of calcified vessels through the Pearson correlation. Finally, we performed a binary logistic regression using as the outcome variable the presence / absence of BAC and as the predictor variables:

age, HAS, DM and CKD. We used the SPSS 15.0 Chicago, Illinois software considered a 95% confidence interval with 0.05 p.

## Results

From the 431 eligible SCORED / HIPERDIA patients, 119 were not included because they did not have mammograms, being 42 SCORED and 77 HIPERDIA; 312 were enrolled in the study.

Data on socio-demographic and clinical status of the studied population is shown in Table 1. Average age was 55.9 years old  $\pm$  7.4 years, white race was prevalent (64.3%), and half of the participants were married. Education level was marked with small percentages of illiterate women (8.5%) and women with college degrees (7.0%), most having attended only elementary school (61.3%). Analysis of household income showed that 87% of women lived with 1 to 3 minimum salaries per month. The anthropometric evaluation showed an average BMI of  $31.0 \pm 6.6$ , the waist circumference average was  $102.63 \pm 12.4$ , and few patients had the habit of smoking (8.7%). As for comorbidities, Arterial Hypertension was more prevalent, followed by Diabetes Mellitus. About one third of participants reported menopause (66.7%). A creatinine laboratory analysis showed an average value of  $1.13 \pm 0.7$ , and the glomerular filtration average rate was  $41.87 \pm 6.23$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

Seventy-one participants (22.8%) presented BAC, and the number of calcified vessels ranged from 1 to 6. 52% of the women had BAC in both breasts. We conducted a Receive Operator Curve analysis (ROC) with DM as the outcome using the number of breast calcifications as the predictor variable; the area under the curve (AUC) was 0.59 with better sensitivity and specificity starting at three calcified vessels (sensitivity = 58 %, specificity = 16%). When the outcome variable was HAS, AUC was 0.60, and 3 calcified vessels kept better sensitivity and specificity (sensitivity = 50%, specificity = 14%). In the case of CKD, AUC was 0.60 with the same standard number of calcified vessels (sensitivity = 62% specificity = 35%). When performing the correlation between GFR and the number of calcified vessels, the result was negative  $R = - 0.20$  and significant  $p < 0.0001$ .

We compared the socio-demographic and clinical variables between the group of women who had BAC and the group who did not (Table 1). The variables significantly associated with this condition were age, whose average among women with BAC was  $54.8 \pm 7.3$  years, compared to  $59.3 \pm 6.5$  years in women without this condition ( $p < 0.0001$ ). Family income showed a higher percentage of participants

receiving 1 to 3 minimum salaries in those who had BAC vs. in those who didn't (95.7% vs. 84.1%,  $p = 0.007$ ). In relation to the educational level, we observed higher level among those who did not present BAC (high school and college degree 41.2% vs. 27.7% respectively,  $p = 0.02$ ). Among the clinical variables there was significant association among groups with HAS, DM and CKD with BAC ( $p < 0.001$  to HA and DM and  $p = 0.05$  for CKD). In addition, there was higher percentage of menopausal women with BAC ( $p < 0.001$ ). The GFR was significantly lower in those with BAC ( $39.9 \pm 7.9$  vs.  $42.4 \pm 5.5$ ,  $p = 0.003$ ).

In Table 2, analyzing only the diabetic patients separated by the presence ( $n = 58$ ) and absence ( $n = 131$ ) of BAC, we observed that those with higher average age presented higher incidence of BAC (59.6 vs. 55.3,  $p < 0.0001$ ). In addition, income level ( $p = 0.05$ ) was lower among patients with BAC. Still referring to Table 3, there was only a trend to a greater number of participants with DCV among those who had BAC ( $p = 0.08$ ). There was a higher number of menopausal women in the group with BAC ( $p < 0.0001$ ). On the other hand, the GFR was significantly lower in those participants with BAC ( $39.5 \pm 8.6$  vs.  $42.4 \pm 5.4$ ,  $p = 0.001$ ).

Patients with CKD who had and who didn't have BAC ( $n = 81$ ) were evaluated in Table 3. BAC patients were also older (60.8 vs. 55.2;  $p = 0.001$ ). Income tended to be lower among patients with BAC ( $p = 0.07$ ). With respect to clinical comorbidities, there was a higher percentage of diabetic patients ( $p = 0.01$ ) among patients with BAC. The GFR was significantly lower in those with BAC ( $38.5 \pm 9.2$  vs  $42.2 \pm 5.8$ ,  $p = 0.005$ ).

In logistic regression analysis variables related to the presence of BAC were included in order to evaluate the relevance of each one. For this analysis, age was stratified into three groups (between 40 and 50 years old: 70 women; 50 to 60 years old: 145 women; and more than 60 years old: 93 women). The reference for this variable was age between 40 and 50 years of age. We observed that presenting HAS and DM was a risk factor for BAC (RR = 3.07, CI 1.13 to 8.36; RR = 2.60, CI 1.30 to 5.20) as well as age older than 60 years old (RR = 3.94- CI 1.57 to 9.91) (Table 4). We conducted another model, using the GFR as a continuous variable instead of CKD as a categorical variable. Nevertheless, there was no statistical significance (data not shown).

In Figure 1, we calculated OR for BAC in patients with HAS, DM, CVD, CKD, DM and CKD; DM and HAS and CKD; and we observed that the largest ORs were

related to HAS (5.3) and DM (3.7). There was no increase in the ORs when patient presented simultaneity these comorbidities.

We analyzed only patients who had CKD excluding the diabetic ones. In this case only age was associated with BAC (data not shown).

## **Discussion**

In order to determine the incidence of breast arterial calcification (BAC) in women being treated at a Secondary Care Center in Arterial Hypertension, Diabetes Mellitus and CKD; and to check for association between this finding and the mentioned comorbidities, it was found that there was higher prevalence of BAC associated with age, HAS, DM and CKD. However, after the adjustment for confounders, the variables that remained relevant were older age and DM.

The prevalence of BAC in the literature is varied and controversial. According to Freitas-Junior and collaborators, the heterogeneity of its incidence has been well documented in several studies, ranging from 9 to 41%<sup>25</sup>. The incidence in our study was 22.8%.

Our population has an average age similar to other studies<sup>26,27,28</sup>. It is worth mentioning the predominance of white individuals, who have low education and income level, which is in accordance with Brazilian population data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics.<sup>29</sup>

It is important to call the attention to the fact that half of the population present BMI compatible with obesity and increased waist circumference. The Brazilian population has shown higher rates of obesity in the last 20 years<sup>30</sup>, which is in agreement with our data.

The high prevalence of comorbidities in our study is secondary to the fact that we have a population of high cardiovascular risk (HIPERDIA), associated with a general population sample (SCORED), therefore, we can make a comparative analysis.

The increase in age is directly related to the extent and incidence of BAC<sup>31</sup> and it may exceed 50% on those over 65 years of age<sup>28</sup>, such information is corroborated by this finding; older patients had higher prevalence of BAC.

Reddy et al analyzed 1,905 routine mammograms, detecting BAC in 560 of them (29.4%), wherein women of Hispanic descent presented high incidence of BAC when compared to white, black and oriental women<sup>28</sup>. In our study there was no

association with ethnicity, and we believe that this is due to the great heterogeneity of the Brazilian population and, consequently, of our sample.

The fact that participants with low educational and income level showed higher prevalence of BAC is probably related to health literacy, since other studies<sup>32</sup> have shown that poorer outcomes are associated with low literacy. Iribarren and collaborators found an inverse association between BAC and educational level<sup>33</sup>.

Corroborating studies by Bielak<sup>34</sup>; Zafar<sup>35</sup>; Akinola<sup>36</sup>, obesity was not associated with the presence of BAC.

Another interesting fact to report is that there is no relation between tobacco smoking to BAC, what goes in line with Almeida's<sup>37</sup> and Iribarren's<sup>33</sup> studies.

Çetin's<sup>19</sup> and Yildiz's<sup>38</sup> studies showed that women with HAS and DM had higher recurrence of BAC. In the first study, the prevalence of hypertension in women who presented BAC (17.6%) was lower than among diabetic women (25.4%), and the presence of BAC would indicate the possibility of hypertension, especially in non-diabetic patients<sup>19</sup>. Çetin conducted another research reinforcing the idea of a greater prevalence of these comorbidities when associated with BAC, what may indicate unsuspected DM and HAS, especially after 59 years of age<sup>39</sup>. In Yildiz and collaborators' studies, the recurrence of DM and HAS was also significantly higher in individuals with BAC when compared to those without ( $p < 0.05$ )<sup>38</sup>. Our data revealed that DM was the most important variable to be associated with the presence of BAC, despite the fact that HAS has also been associated with it; the presence of DM persisted in association with the presence of BAC after multivariate analysis.

The studies that approach CKD and medial layer calcification of the arteries, such as O'Neill's<sup>15</sup> and Marinelli's<sup>40</sup>, were done in the later stages of CKD, and included patients on renal replacement therapy. Our study evaluated women in the early stages, most in CKD stage 3B, and found out that there was higher prevalence of BAC in this group. On the other hand, when we analyzed only chronic kidney disease patients, excluding diabetic patients, this relationship was not present. However, there is a clear negative association between GFR and the number of calcified vessels in our study, in addition to the fact that GFR is lower in all subgroups (HAS, DM and CKD) with BAC. Hassam and collaborators, whose objective was to ascertain the risk of CKD in the presence of BAC, studied a total of 146 women with CKD in stage 3 and 54 in stage 4/5, with an additional 21 patients with terminal kidney disease. These were identified and added to a previous cohort of 71 patients

whose estimated GFR ( $p = 0.005$ ) was an independent predictor of BAC along with age<sup>18</sup>.

The medial layer calcification of the arteries in patients with CKD appear to be associated with bone mineral disorder, such as elevated serum calcium and phosphate concentration<sup>41</sup>. In diabetic patients, we can find metabolic and inflammatory alterations<sup>42,43</sup>. Another study demonstrated that the presence of BAC, especially in women over 59 years of age, could be related to the duration of diabetes<sup>39</sup>. Our study evaluated diabetic patients with CKD, who presented BAC or not, and was able to observe intersection between these two pathologies. However, when we performed a multivariate analysis, the CKD was no longer an isolated risk factor for BAC, while the DM and older age persisted as important risk factors.

It is important to note that, as demonstrated in our study, the OR for calcification of the medial layer of the arteries was higher in hypertensive, diabetic and CKD patients.

A limitation of our study is that we have a large number of high cardiovascular risk among diabetic and hypertensive patients and a small number of diabetic and hypertensive patients with low cardiovascular risk, what may have underestimated the risk of BAC in this second population.

A strong point of our research was to evaluate CKD patients in pre-dialysis phase and find association between CKD and GFR with BAC, although this was not present in multivariate analysis. It is true that, being the study cross-sectional, we cannot make causal inferences. These calcifications may have physiopathological participation of Diabetes Mellitus.

Concluding, we found breast arterial calcification association between older age and chronic degenerative diseases - HAS, DM and CKD - what called the attention of the radiologist / physician to the fact that the presence of these alterations should be reported and that we should search such pathologies in these patients.

### **Subtitles for Tables and Figures**

**Table 1- Social demographic and clinical characteristics of the 312 participants and comparison between patients with and without breast calcification**

**Table 2- Comparison between diabetic participants with and without breast calcification**

**Table 3- Comparison between participants with chronic kidney disease with and without breast calcification**

**Table 4- Logistic Regression, outcome variable arterial breast calcification**

**Figure 1- Odds Ratio for each chronic non-communicable disease (Arterial Hypertension, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, Chronic Kidney Disease)**

**Table 1- Social demographic and clinical characteristics of the 312 participants and comparison between patients with and without breast calcification:**

Variable	All Participants	With Calcification (n=71)	Without Calcification (n=241)	P
Mean Age (years) ± dp	55,9 ± 7,4	54,8±7,3	59,3±6,5	<0,0001
Race (%) White / Brown /Black	64,3 / 18,5 / 17,2	57,7/18,3/23,9	66,5/23,9/18,3	0,23
Marital Status (%)				
Married	50,3	54,9	49,1	0,06
Single	36,5	29,6	38,8	
Other	13,2	15,5	12,1	
Education Level (%)				
Illiterate	8,5	12,8	6,6	0,02
Elementary School	61,3	59,6	62,3	
High School	23,1	27,7	21,9	
College	7,0	0	9,3	

Income (%)				
No Income	0,4	1,4	0	0,007
1 Minimum wage (MW)	3,2	1,4	3,9	
From 1 to 3 MW	87,0	95,7	84,1	
From 3 to 5 MW	6,1	1,4	7,7	
More than 5 MW	3,2	0	4,3	
BMI (mean ± dp)	31,0±6,6	31,3±6,2	30,9±6,8	0,65
Abdominal Circumference (mean ± dp)	102,63±12,4	102,8±11,5	102,6±12,8	0,89
Tobacco Smoking (%)				
Active (n=27)	8,7	12,7	7,5	0,19
Passive / Ex-Smoker ( n=84 )	30,8	34,3	29,2	0,43
Comorbidities (%)				
HAS (n=238)	76,3	93,0	71,3	<0,0001
DM (n=189)	60,6	81,7	54,2	<0,0001
CVD (n=37)	13,6	18,6	11,9	0,17
CKD (n=81 )	26,0	35,2	23,3	0,05
Menopause (n=208) (%)	66,7			
Creatinine (mg/dL))	1,13 ± 0,7	1,24±0,80	1,09±0,70	0,17
Glomerular Filtration Rate mean±dp(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	41,87±6,23	39,93±7,91	42,46±5,52	0,003
CKD Stages %				
3A (n=73)	23,4			
3B (n=223)	71,5			
4 (n=8)	2,6			
5 (n=4)	1,3			
Lacking Data (n=4)				

HAS- Arterial Hypertension; DM- Diabetes Mellitus; CVD- Cardiovascular Disease; CKD – Chronic Kidney Disease

**Table 2- Comparison between diabetic participants with and without breast calcification:**

Variable	With Calcification (n=58)	Without Calcification (n=131)	P
Mean Age (years) $\pm$ dp	59,6 $\pm$ 6,6	55,3 $\pm$ 6,7	<0,0001
Race White / Brown /Black (%)	51,7/20,7/27,6	55,9/22,8/21,3	0,64
Marital Status (%)			
Married	56,9	58,6	0,18
Single	27,6	30,0	
Other	15,5	14,1	
Education level (%)			
Illiterate	15,4	10,5	0,27
Elementary School	59,0	71,6	
High School	25,6	15,8	
College	0	2,1	
Family Income (%)			
No Income	1,8	0	0,05
1 Minimum Wage (MW)	1,8	3,8	
From 1 to 3 MW	96,5	91,5	
From 3 to 5 MW	0	4,6	
More than 5 MW	0	0	
BMI (mean $\pm$ dp)	31,6 $\pm$ 6,1	32,4 $\pm$ 6,9	0,45
CA (mean $\pm$ dp)	103,4 $\pm$ 11,3	104,2 $\pm$ 12,9	0,68
Tobacco Smoking (%)			
Active (n=)	12,1	7,8	0,30
Passive/Ex-Smoker (n=)	32,8	32,0	0,74
Comorbidities (%)			
HAS (n=166)	93,1	86,2	0,15

CVD(n=25)	15,5	12,8	0,62
CKD (n=57)	37,9	26,9	0,09
Menopause (%) (n=208)	92,7	68,3	<0,0001
Creatinine (mg/dL) mean±dp	1,28±0,87	1,17±0,86	0,42
Glomerular Filtration Rate mean±dp (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	39,5±8,6	42,4±5,4	0,001

HAS- Arterial Hypertension; CVD- Cardiovascular Disease; CKD – Chronic Kidney Disease

**Table 3- Comparison between participants with chronic kidney disease with and without breast calcification:**

Variable	With Calcification (n=25)	Without Calcification (n=56)	P
Mean Age (years) ± dp	60,8±5,6	55,2±6,8	0,001
Marital Status (%)			
Married	52,0	64,3	0,19
Single	40,0	21,4	
Other	8,0	14,3	
Education Level (%)			
Illiterate	27,8	11,9	0,10
Elementary School	44,4	66,7	
High School	27,8	14,3	
College	0	7,1	
Family Income (%)			
No Income	4	0	0,07
1 Minimum Wage (Mw)	0	5,4	
From 1 to 3 MW	96	85,7	
From 3 to 5 MW	0	7,1	
More than 5 MW	0	1,8	

BMI (mean ± dp)	32,8±6,19	31,9±7,2	0,59
CA (mean ± dp)	105,4±12,3	101,9±11,8	0,24
Tobacco Smoking (%)			
Active (n=)	12,0	9,1	0,70
Passive/Ex-Smoker (n=)	52,0	42,0	0,41
Comorbidities:			
HAS (n=72)	96,0	85,7	0,14
DM (n=57)	88,0	62,5	0,01
CVD(n=16)	28,0	18,0	0,32
Menopause (n=64) (%)	100,0	72,7	0,004
Creatinine (mg/dL) mean ± dp	1,35±0,60	1,11±0,73	0,11
Glomerular Filtration Rate mean ± dp (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	38,5±9,2	42,2±5,8	0,005

HAS- Arterial Hypertension; DM- Diabetes Mellitus; CVD- Cardiovascular Disease

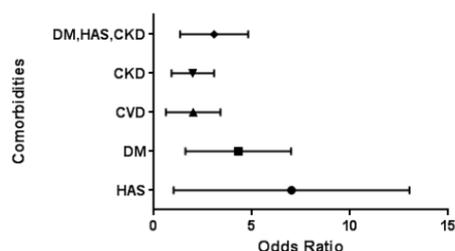
**Table 4- Logistic Regression, outcome variable arterial breast calcification**

	P	OR	Confidence Interval 95%	
			Inferior	Superior
HAS (Yes)	0,028	3,07	1,13	8,36
DM (Yes)	0,007	2,60	1,30	5,20
CKD (Yes)	0,311	1,37	0,74	2,52
Age		1		
Reference 40 - 50 year old				
50 - 60 years old	0,17	0,47	0,76	4,65
> 60 years old	0,003	3,949	1,573	9,913

HAS- Arterial Hypertension; DM- Diabetes Mellitus; CKD – Chronic Kidney Disease

Figure 1- Odds ratio for breast calcification calculated for each non-communicable disease

Odds ratio for breast calcification calculate for each non-communicable disease



HAS- Arterial Hypertension; DM- Diabetes Mellitus; CVD- Cardiovascular Disease; CKD – Chronic Kidney Disease

## References

1. Hu CS, Wu QH, Hu DY. Cardiovascular, diabetes, and cancer strips: evidences, mechanisms, and classifications. *J Thorac Dis*2014; 9:1319-1328
2. Schmidt MN, Duncan BB, G A e Silva, et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. *www.thelancet.com* 2011; 11: 60135 - 60139
3. Rego RA, Berardo FA, Rodrigues SS, et al. Fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis: inquérito domiciliar no município de São Paulo (Brasil). Metodologia e Resultados Preliminares. *Rev. Saúde Pública* 1990; 146: 277-285
4. Paloian NJ, Giachelli CM. A current understanding of vascular calcification in CKD. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 307: 891- 900
5. Oliveira RB, Okazaki H, Stinghen AEM, Drüeke TB, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: a review. *J Bras Nefrol*2013; 35(2):147-161
6. Amann K. Media Calcification and Intima Calcification Are Distinct Entities in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1599 -1605
7. Leopold JA. Vascular calcification: Mechanisms of vascular smooth muscle cell calcification. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2014;14:199-206.
8. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am SocNephrol*2008; 2:213-216
9. Adragão T, Pires A, Lucas C, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1480-1488
10. Schlieper G. Vascular calcification in chronic kidney disease: not all arteries are created equal. *Kidney International* 2014; 85: 501–503
11. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Internacional* 2009; 76:113
12. Cao MM, Hoyt AC, Basset LW. Mammographic Signs of Systemic Disease *.Radiographics* 2011; 31:1085-1100

13. Stephens TW, Whitman GJ. Benign breast calcifications. [<http://emedicine.medscape.com/article/347066-overview>], eMedicine Specialities > Radiology > Breast, 2009.
14. Nielsen BB, Holm NV. Calcification in breast arteries. The frequency and severity of arterial calcification in female breast tissue without malignant changes. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A*. 1985; 93:13–16
15. O'Neill WC, Adams AL. Breast arterial calcification in chronic kidney disease: absence of smooth muscle apoptosis and osteogenictransdifferentiation. *Kidney Int*. 2014; 85:668–676
16. Duhn V, D'Orsi ET, Johnson S, et al. Breast arterial calcification: a marker of medial vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am SocNephrol*. 2011; 6:377–382.
17. Bassett LW. Mammographic analysis of calcifications. *Radiol Clin North Am* 1992; 30:93–105.
18. Hassan NA, D'Orsi ET, D'Orsi CJ, et al. The Risk for Medial Arterial Calcification in CKD. *Clin J Am SocNephrol*. 2012; 7: 275–279
19. Çetin M, Çetin R, Tamer N. Prevalence of breast arterial calcification in hypertensive patients. *Clinical Radiology* 2004; 1:92-95
20. Schnatz PF, Marakovits KA, O'Sullivan DM. The association of breast arterial calcification and coronary heart disease. *Obstet Gynecol* 2011; 117:233-241
21. Fuster Selva MJ, Orozco Beltrán D, SáezCastán J, et al. Association between breast arterial calcifications and degree of control and severity of diabetes. *Med Clin* 2004; 9:329-333
22. Magacho, EJC (2013). Rastreamento da Doença Renal Crônica. Validação do Questionário SCORED, nomograma para Estimativa de Filtração Glomerular e Avaliação dos Marcadores Funcional e de Lesão do Parênquima Renal. Doutorado, Universidade Federal de Juiz de Fora.
23. Levey, AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. CKD-EPI (chronic kidney disease epidemiology collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604-612.
24. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:2611-266.
25. Freitas-Júnior R, Murta EFC, Oliveira ELC. Significado clínico das calcificações vasculares na mamografia: devemos valorizá-las? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009; 8:377-379
26. Ferreira JA, Pompei LM, Fernandes CE, Azevedo LH, et al. Breast arterial calcification is a predictive factor of cardiovascular disease in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric* 2009; 12:439–444
27. Cox J, Simpson W, Walshaw D. An interesting byproduct of screening: assessing the effect of HRT on arterial calcification in the female breast. *J Med Screen* 2002; 9:38–39
28. Reddy J, Son H, Smith SJ, et al. Prevalence of breast arterial calcifications *Ann Epidemiol* 2005; 5:344–350
29. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Síntese de indicadores sociais e uma análise das condições de vida da população brasileira. Rio de Janeiro; 2010.
30. .... Análise da Disponibilidade Domiciliar de Alimentos e do Estado Nutricional no Brasil. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003; 2004.

31. Leinster, S.J, Whitehouse, G.H. Factors which influence the occurrence of vascular calcification in the breast. *Br J Radiol* 1987; 713:457–458
32. Santos LTM, Mansur HN; Paiva TFPS, et al. Health literacy: importance of assessment in nephrology. *J Bras Nefrol* 2012; 3:293-302
33. Iribarren C, Go AS, Tolstykh I, et al. Breast Vascular Calcification and Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Heart Failure. *Journal of Women's Health* 2004, 4:381-389
34. Bielak LF, Whaley DH, Sheedy PF 2nd, et al. Breast Arterial Calcification Is Associated with Reproductive Factors in Asymptomatic Postmenopausal. *Women Journal of Women's Health* 2010, 9:1721–1726
35. Zafar AN, Khan S, Zafar SN. Factors associated with breast arterial calciication on mammography. *J Coll Physicians Surg Pak* 2013; 3:178-181
36. Akinola RA, Ogbera OA, Onakoya JA, et al. Mammograms and breast arterial calcifications: looking beyond breast cancer: a preliminary report. *BMC Research Notes* 2011; 4:207
37. Almeida OJ, Vieira MM, Alvares BR, et al. Association between breast arterial calcifications and cardiovascular risk factors in menopausal women. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2014; 7:315-319
38. Yildiz S, Toprak H, Aydin S, et al. Breast Arterial Calcification and Metabolic Syndrome. *Clinics* 2014; 12:841-846
39. Çetin M, Çetin R, Tamer N, Kelekçi S. Breast arterial calcifications associated with diabetes and hypertension. *J Diabetes Complications* 2004; 18:363-366.
40. Marinelli A, Pistolesi V, Pasquale L, et al. Diagnosis of Arterial Media Calcification in Chronic Kidney Disease. *Cardiorenal Med* 2013; 3:89–95
41. Peres LA, Pércio PP. Mineral and bone disorder and vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *J. Bras. Nefrol* 2014; 2:201-207
42. Chistiakov DA, Sobenin IA, Orekhov AN, et al. Mechanisms of Medial Arterial Calcification in Diabetes *Current Pharmaceutical Design*; 2014; 37:5870-5883.
43. Wolisi GO, Moe SM. The role of vitamin D in vascular calcification in chronickidney disease .*Semin Dial.* 2005; 18(4):307-14.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

Em nosso estudo foram avaliadas pacientes diabéticas e com DRC, apresentando ou não CAM. Observamos interseção entre essas duas patologias, porém, quando realizamos uma análise multivariada, a DRC deixa de ser fator de risco isolado para CAM, enquanto o DM e maior idade persistem como importantes fatores de risco.

Vale ressaltar que como demonstrado em nosso estudo a razão de chances ou risco de pacientes hipertensas, diabéticas e com DRC apresentarem calcificação da camada média das artérias é elevada.

Uma limitação do nosso estudo é termos um grande número de diabéticos e hipertensos de alto risco com poucas pacientes diabéticas e hipertensas de alto risco com poucas pacientes de baixo risco cardiovascular com essas patologias, o que pode ter subestimado o risco de CAM nesta segunda população.

Um ponto forte do nosso estudo foi avaliar pacientes com DRC em fase pré-dialítica e encontrar associação com CAM. É fato que sendo um estudo transversal não podemos fazer inferências causais. Essas calcificações podem ter participação fisiopatológica do Diabetes Mellitus.

Concluindo, encontramos associação entre calcificação arterial mamária e a maior idade e doenças crônicas degenerativas – HA, DM E DRC, chamando a atenção do radiologista/clínico que a presença destas alterações deve ser relatada e deveríamos pesquisar tais patologias nessas pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGATSTON, A. S. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. **J Am Coll Cardiol**, v.15, p. 827-32, 1990.
- AKINOLA, R. A. et al. Mammograms and breast arterial calcifications: looking beyond breast cancer: a preliminary report. **BMC Research Notes**, v. 4, p. 207, 2011.
- AL ALY, Z.; EDWARDS, J.C. Vascular biology in uremia: insights into novel mechanisms of vascular injury. *Adv. Chronic. Kidney Dis*, v.11, p.310-318, 2004.
- ALMEIDA OJ, VIEIRA MM, ALVARES BR, et al. Association between breast arterial calcifications and cardiovascular risk factors in menopausal women. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 7, p.315-319, 2014.
- AMANN, K. Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.3, p.1599–1605, 2008.
- AMATO, D. et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. **Kidney Int Suppl**. V.97, p.11-7, 2005.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION. Heart Disease and Stroke Statistics-2009 <http://www.americanheartassociation.com/> Acesso em 5 de Novembro 2011.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION. Heart Disease and Stroke Statistics-2005 [http://www.americanheart.com /](http://www.americanheart.com/) Acesso em 5 de Novembro, 2011.
- ANDERMANN et al., Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ [Internet]*, v. 86, n. 4, p. 317-319, 2008. Disponível em: <<http://www.who.int/bulletin/> Acesso em 12 novembro 2011.
- ATKINS, R.C. The epidemiology of chronic kidney disease. **Kidney Int.** ; v.67, suppl 94, p. 14-18, 2005.
- BANG, H. et al. SCreening for Occult REnal Disease (SCORED). A Simple Prediction Model for Chronic Kidney Disease. **Arch Intern Med**, v.167, p. 374-381, 2007.
- \_\_\_\_\_, H. et al. Screening for kidney disease in vascular patients: SCreening for Occult REnal Disease (SCORED) experience. **Nephrol Dial Transplant**, v.24, p. 2452-7, 2009.
- BARRETO, D.V, et al. Coronary calcification in hemodialysis patients: the contribution of traditional and uremia-related risk factors. *Kidney Int*, v.67, p.1576-82, 2005.
- BASTOS, M.G. et al. Diagnóstico precoce da doença renal crônica. **Rev. APS**, Juiz de Fora, v. 5, n.2, p.118-127, 2002.
- \_\_\_\_\_, M.G.; KIRSZTAJN, G. M. DRC: diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar em pacientes não submetidos à diálise. **J Bras Nefrol**, v.33, n.1, p. 93-108, 2011.
- \_\_\_\_\_, M.G. Biomarcadores na Nefrologia. e – Book. Sociedade Brasileira de Nefrologia, p.7, 2011.

BELLO, A. K. et al. A population-based screening for microalbuminuria among relatives of CKD patients: the Kidney Evaluation and Awareness Program in Sheffield (KEAPS). **Am J Kidney Dis.** v.52, n.3, and p.434-43. 2008.

BIELAK et al. Breast Arterial Calcification Is Associated with Reproductive Factors in Asymptomatic Postmenopausal Women. **Journal of Womens Health**, v. 19, n. 9, p. 1721-1726, 2010.

BLACHER, J. et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in endstage renal disease. **Hypertension**, 2001; v.38, p.938-42, 2001.

BLOCK et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. **Kidney Int**, v.71, p.438–441, 2007.

BOULWARE et al. Screening for proteinuria in US adults: a cost effectiveness analysis. **JAMA**, v. 290, p. 3104-14, 2003.

BORRÀS, J.M.; ESPINÀS, J.A.; CASTELLS, X. La evidencia del cribado del càncer de mama: la historia contínua. Barcelona, España: **GacSanit**, v. 17, n.3, p. 249-55, 2003.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Análise da Disponibilidade Domiciliar de Alimentos e do Estado Nutricional no Brasil. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003; 2004.

\_\_\_\_\_. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Síntese de indicadores sociais e uma análise das condições de vida da população brasileira. Rio de Janeiro; 2010.

\_\_\_\_\_. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. **Rastreamento. Normas e Manuais Técnicos Cadernos de Atenção Primária**, n. 29, Série A, Brasília, 2010.

\_\_\_\_\_. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. **Diabetes Mellitus. Cadernos de Atenção Básica**, n. 16, Série A, Brasília, 2006.

\_\_\_\_\_. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. **Hipertensão Arterial Sistêmica. Cadernos de Atenção Básica**, n. 15, Série A, Brasília, 2006.

\_\_\_\_\_. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. **Prevenção clínica de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. Cadernos de Atenção Básica**, n. 14, Série A, Brasília, 2006.

\_\_\_\_\_. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas de Saúde. **Plano de Reorganização da Atenção: Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus**. Brasília, 2002.

CANTO, J. G. Association of Age and Sex With Myocardial Infarction Symptom Presentation and In-Hospital Mortality. **JAMA**, v. 307, n. 8, p. 22-29, 2012.

CANZIANI, M. E. F.; MOISÉS, R. M. A. Calcificação vascular na DRC. **J BrasNefrol**, v.33, n.2, p.189-247, 2011.

CAO, M. M.; HOYT, A. C.; BASSET, L. W. Mammographic Signs of Systemic Disease. **Radiographics**, v.31, p. 1085-1100, 2011.

CHISTIYAKOV, D.A et al. Mechanisms of Medial Arterial Calcification in Diabetes **Current Pharmaceutical Design**, v. 37, p.5870-5883, 2014.

COX, J.; SIMPSON, W.; WALSHAW, D. An interesting byproduct of screening: assessing the effect of HRT on arterial calcification in the female breast. **J Med Screen**,v.9, p.38–39, 2002.

ÇETIN, M.; ÇETIN, R.; TAMER, N. Prevalence of breast arterial calcification in hypertensive patients.**Clinical Radiology**, v.59, p.92–95, 2004.

ÇETIN M, ÇETIN R, TAMER N, KELEKÇİ S. Breast arterial calcifications associated with diabetes and hypertension. *J Diabetes Complications* 2004; 18:363-366.

CHADBAN, S.J. et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. **J Am SocNephrol**, v.14, n.7, Suppl 2, p.131-8, 2003.

CHECHERITĂ, I.A. et al.Vascular calcifications in chronic kidney disease – clinical management.**Rom J MorpholEmbryol**,v. 53, n.1, p. 7–13, 2012.

COMISSÃO REGIONAL DE NEFROLOGIA, São Paulo, e Centro de informática da Escola Paulista de Medicina; Idade, sexo e diagnóstico dos pacientes em diálise na Grande São Paulo. **J. Bras. Nefrol.**;v.16, n.2, p. 83-86, 1994.

\_\_\_\_\_, J. et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Am J Kidney Dis**, v.41, p.1-12, 2003.

CORESH, J. et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000.**J Am SocNephrol**, v.16, p. 180-88, 2005.

COUSER, W. G. et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases.**KidneyInt**, 12 Out. 2011.

COVIC, A. et al. Vascular calcification in chronic kidney disease.**ClinicalScience**, v.119, p.111–121, 2010.

CRESPO, T.M.; GALBÁN, A.T. Valor de la mamografía en el diagnóstico del cáncer de mama. **ActaCancerol**, v.25, p.126–8, 1995.

CRYSTAL, P.; ZELINGHER, J. CRYSTAL, E.Breast arterial calcifications as a cardiovascular riskmarker in women. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 2, n. 5, p.753-760, 2004.

DALE, P. S. et al.Mammography as a screening tool for peripheral vascular disease. **Am J Surg**, v.192, n.4, p. 488-91, 2006

DIRKS, J.H. et al. International Society of Nephrology Commission for the Global Advancement of Nephrology Study Group 2004. Prevention of chronic kidney and vascular disease: toward global health equity: the Bellagio 2004 Declaration. **Kidney Int (Suppl)** v. 98, p.1-6, 2005.

DUHN, V. et al.Breast Arterial Calcification: A Marker of Medial Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. **Clin J Am SocNephrol**, v.6, p. 377–382, 2011.

EGGEN, D.A.; STRONG, J.P.; MCGILL, H.C. Jr. Coronary calcification. Relationship to clinically significant coronary lesions and race, sex, and topographic distribution. **Circulation**, v.31, p. 948-955, 1965.

EIRAS, A.L.; KOCH, H.A., Peixoto JE. Parâmetros envolvidos na qualidade da imagem mamográfica – revisão dos fundamentos teóricos. **Rev Imagem**, v. 22, p.113–8, 2000.

ENGELGAU, M.; NARAYAN, K.; HERMAN, W. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care, United States*, v. 23, n. 10, p. 1563-1580, Oct. 2000.

FANG, Y, et al. Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification. **Kidney Int** 85: 142–150, 2014

FERREIRA, J.A. et al Breast arterial calcification is a predictive factor of cardio-vascular disease in Brazilian postmenopausal women. **Climacteric**, v.12, p.439–44, 2009.

FOLEY, R. N.; PARFREY, P. S.; SARNAK, M. I. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. **Am J Kidney Dis**, v.32, supl.3, p.112-119, 1998.

FRANCZYK-SKÓRA, B. et al. Prevention of sudden cardiac death in patients with chronic kidney disease, **BMC Nephrology**, v.13, p.162, 2012.

FREEDMAN, B.I. et al. Family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.8, p.1942-1945, 1997. Apud SATKO, S.G.;

\_\_\_\_\_, B.I. The importance of family history on the development of renal disease. **Curr. Opinion Nephrol. Hypert.**, v.13, p. 337-341, 2004.

FREITAS-JÚNIOR, R; MURTA, E. F.C.; OLIVEIRA, E. L. C. Significado clínico das calcificações vasculares na mamografia: devemos valorizá-las? **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 31, n. 8, p. 377-9, 2009.

FUSTER, S.M.J., et al. Association between breast arterial calcifications and degree of control and severity of diabetes. **Medicina Clínica.**, v.122, n.9, p.329-333, 2004

GATES, T. J. Screening for cancer: evaluating the evidence. *Am Fam Physician*, v.63, n.3, p.513-523, 2001.

GAZIANO, T.A; GALEA G; REDDY K. S. Scaling up interventions for chronic disease prevention: the evidence. **Lancet**, n. 370, p. 1939–46, 2007.

GO, A.L. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. **New Engl J Medicine**, n.35, p.1296-305, 2004.

GODINHO, E.R.; KOCH, H.A. Rastreamento do câncer de mama: aspectos relacionados ao médico. **Radiol Bras**.v.37, n.2, p.91-9, 2004.

GOLDSMITH, D.; RITZ, E.; COVIC, A. Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease? **Kidney Int**, v.66, n. 4, p.1315–1333, 2004.

GOLDSMITH, D. The case against routine screening for vascular calcification in chronic kidney disease. **Semin Dial**, v.23, p.280-2, 2010.

GOVERNO DE MINAS SAÚDE. Disponível em: <<http://www.saude.mg.gov.br/>> Acesso em 5 de Novembro 2012.

GRAY, J. A. New concepts in screening. **Br J Gen Pract, England**, v. 54, n. 501, p. 292-298, 2004.

GREEN, B. B.; TAPLIN, S. H. Breast Cancer Screening Controversies. **J Am Board FamPract**, p. 233-41, 2003.

GROSS, M. L. et al. Calcification of coronary intima and media: immunohistochemistry, backscatter imaging, and x-ray analysis in renal and nonrenal patients. **Clin J Am SocNephrol**, v.2, n.1, p.121 -134, 2007.

GROOTENDORST, D. C. et al. Screening: why, when, and how. **Kidney Int.**, v.76, p. 694-699, 2009.

HASSAN, N. A.; D'ORSI E.T.; D'ORSI C.J.; et al. The Risk for Medial Arterial Calcification in CKD. **Clin J Am SocNephrol**, n.7, p. 275–279, 2012.

HENKIN, Y. et al. Lack of association between breast artery calcification seen on mammography and coronary artery disease on angiography. **J Med Screen**, v.10, p.139 – 42, 2003.

HILLEGE, H. L. et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. **Journal of Internal Medicine**, v. 249, n. 6, p. 519-26, 2001.

HOLMEN, J et al. The Nord-Trondelag health study 1995-97 (HUNT 2): objectives, contents, methods and participation. **NorskEpidemiologi**, v. 13, p. 13, 2003.

HU, C.S.; WU, Q.H.; HU, D.Y. Cardiovascular, diabetes, and cancer strips: evidences, mechanisms, and classifications. **J Thorac Dis**; v.9, p.1319-1328, 2014.

ILICA, A.T. et al. Risk factors associated with breast arterial calcifications. **Acta Radiol**, v.52, n.7, p.702-705, 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Indicadores Sociodemográficos e de Saúde no Brasil 2009. Estudos e Pesquisas Informação Demográfica e Socioeconômica n. 25. 2009.  
<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indic sociosau de/2009/indic saude.pdf> (acesso em 2 de março de 2012).

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Controle de Câncer de Mama: Documento de Consenso. Rio de Janeiro: INCA; 2004.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativas 2010. Incidência e Mortalidade de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2009.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativa 2012. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2011.

IRIBARREN et al. Breast vascular calcification and risk of coronary heart disease, stroke, and heart failure. **J Womens Health**, v. 13, p. 381–389, 2004.

ISEKI, K. The okinawa screening program. **J Am SocNephrol**.v.14, n.7 Suppl 2, p.127-30, 2003.

JAAR et al.Principles of screening for chronic kidney disease.**Clin J Am SocNephrol**.v.3, n.2, p. 601-9, 2008.

KOSAKU, N. Vascular Calcification in Patients With Chronic KidneyDisease. **TherApher Dial**,v.15, n.6, p. 513–521, 2011.

KATAOKA, M. et al. How predictive is breast arterial calcification of cardiovascular disease and risk factors when found at screening mammography? **AJR Am J Roentgenol**.v.187, n.1, p. 73-80, 2006.

KIM, H.; GREENBERG, J.S.; JAVITT, M.C. Breast calcifications due to Mönckeberg medial calcific sclerosis.Radiographics. 1999;19(5):1401-3.

KOLEGANOVA, N. et al. Arterial calcification in patients with chronic kidney disease.**Nephrol Dial Transplant**, v. 24, p. 2488–2496, 2009.

LEINSTER, S.J.; WHITEHOUSE, G.H. Factors which influence the occurrence of vascular calcification in the breast. **Br J Radiol**, v.60; n.713; p.457– 458, 1987.

LEVEY, A. S. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group.**Ann.Intern.Med**, v. 130, n. 6, p. 461-470, 1999.

LEVEY, A.S. et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Ann Intern Med**, v.150, p. 604-612, 2009.

LESSA, I., et al. Simultaneidade de fatores de risco cardiovascular modificáveis na população adulta de Salvador (BA), Brasil. **RevistaPanamericana de SaludPública**, v. 16, n. 2, p. 131-37, 2004b.

LINDEMAN, R.D.; TOBIN, J.; SHOCK, N.W. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age.**J Am GeriatrSoc**, v. 33, p. 278-85, 1985.

LOMASHVILI, K.A.; COBBS, S.; HENNIGAR, R.A. Phosphate-induced vascular calcification: role of pyrophosphate and osteopontin. **J Am SocNephrol**, v.15, p.1392-401, 2004.

LONDON, G. M. et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality, **Nephrol Dial Transplant**, v.18, n.9, p.1731–1740, 2003.

LONDON, G. M. et al. Inflammation, arteriosclerosis and cardiovascular therapy in hemodialysis patients.**Kidney Int**, v.63, n.84, p.88-93, 2003.

MAAS, A. H. et al.Breast arterial calcifications are correlated with subsequent development of coronary artery calcifications, but their aetiology is predominantly different. **Eur J Radiol**, v.63, p.396–400, 2007.

MAAS, A. H. et al. Arterial calcifications seen on mammograms: Cardiovascular risk factors, pregnancy, and lactation. **Radiology**, v. 240, p. 33 – 38, 2006.

MAGACHO, EJC. Rastreamento da Doença Renal Crônica. Validação do Questionário SCORED, nomograma para Estimativa de Filtração Glomerular e Avaliação dos Marcadores

Funcional e de Lesão do Parênquima Renal. Doutorado, Universidade Federal de Juiz de Fora, 2013.

MAGNASON RL, Prevalence and progression of CRF in Ice land: a population-based study. *Am J Kidney Dis*, v. 40,n. 5, p. 955-63, 2002.

MALERBI, D.A; FRANCO, L.J. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. **Diabetes Care**, v.15, n.11, p.1509-16, 1992.

MARINELLI,A et al.: Diagnosis of Arterial Media Calcification in Chronic Kidney Disease. **Cardiorenal Med**; v.3, p.89–95, 2013.

MATSUOKA, M. et al. Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. **ClinExpNephrol**, n,8, p.54-8, 2004.

MCCULLOUGH, P. A. et al.,Amplification of Atherosclerotic Calcification AndMonckeberg's sclerosis: A Spectrum of theSame Disease Process **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 15, n. 4, p. 396-412, 2008.

\_\_\_\_\_, P.A. at al. Accelerated atherosclerotic calcification and Monckeberg's sclerosis: a continuum of advanced vascular pathology in chronic kidney disease. **Clin J Am SocNephrol**, v.3, n.6, p.1585–1598, 2008.

MC GLYNN, E.A. There is no perfect health system. Health affairs. **Police J. Health Sphere**, v.23, n.3, p.100-102, 2004.

MOE,S.M. et al. Chronic kidney disease-mineral- bone disorder: a new paradigm. **Adv Chronic Kidney Dis**, v.14, p.3–12, 2007.

MONTEIRO, C.A.; CONDE, W.A.; POPKIN, B.M. Is obesity replacing or adding to undernutrition? Evidence from different social classes in Brasil. **Public Health Nutr**, v.5, p.105-12, 2002.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI Vascular dysfunction, atherosclerosis and calcification.Insights and Implications in Chronic Kidney Disease, 2010.

\_\_\_\_\_. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **Am J Kidney Dis** v. 39, p. 261-266. 2002.

NEVEN, E. et al.Iron and vascular calcification. Is there a link? **Nephrol Dial Transplant**, v.26, n.4, p.1137–1145, 2011.

NHS Kidney Care Team. Kidney disease: facts and figures. Disponível em <[http://www.kidneycare.nhs.uk/\\_Resourcestodownload-Toolkits.aspx](http://www.kidneycare.nhs.uk/_Resourcestodownload-Toolkits.aspx); Set. 2010 (acesso em 6 de nov. 2011).

NISKANEN, L. et al. Medial artery calcification predicts cardiovascular mortality in patients with NIDDM,**Diabetes Care**, v. 17, n. 11, 1252-1256,1994

OKUNO, S. et al. Presence of abdominal aortic calcification is significantly associated with all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients, **Am J Kidney Dis**, v. 49, n.3, p. 417–425, 2007.

OLIVEIRA, E. L.C. et al. Vascular calcifications seen on mammography: An Independent factor indicating coronary artery disease. **Clinics** (Sao Paulo), v.64, n.8, p.763-767, 2009.

OLIVEIRA, M.B., et al. End-stage disease in Brazil: Epidemiology, prevention, and treatment. **KidneyInt**, v.68, suppl 97, p.82-86, 2005.

OLIVEIRA, R. B. et al. Calcificação vascular em doença renal crônica: uma revisão, **J BrasNefrol**, v.35, n.2, p.147-161, 2013.

O'LEARY, D.H. et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. **N Engl J Med**, V.340, n.1, p.14-22, 1999.

O'NEILL W.C.; ADAMS A. L. Breast arterial calcification in chronic kidney disease: absence of smooth muscle apoptosis and osteogenictransdifferentiation. **KidneyInt**, v.85, p. 668–676, 2014.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD - OMS. Programas nacionales de control del cáncer – Políticas y pautas para la gestion. Ginebra, 2004.

PAIM, J. et al. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. **Lancet**, 2011.

PERES, L.A.; PÉRCIO P.P. Mineral and bone disorder and vascular calcification in patients with chronic kidney disease. **J. Bras. Nefrol**, v.2, p.201-207, 2014

PINTO-SIETSMA, S. J.et al. Urinary albumin excretion is associated with renal functional abnormalities in a nondiabetic population. **J Am Soc Nephology**, v. 11,n. 10, p.1882-8, 2000.

PORTAL BRASIL. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/>Acesso em 5 de Novembro 2012.

PUGSLEY D, NORRIS KC, GARCIA-GARCIA G, AGODOA L. Global approaches for understanding the disproportionate burden of chronic kidney disease. **Ethn Dis**. Spring;19(1 Suppl 1):S1-1-2, 2009.

RAGGI, P. et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? **J Am Coll Cardiol**,v.39, p.695-701, 2002.

REDDY, J. et al. Prevalence of Breast Arterial Calcifications in an Ethnically Diverse Population of Women. **Ann Epidemiol**, v.15, n. 5, p. 344–350, 2005.

REDDY, K.S.; YUSUF, S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. **Circulation**, v. 97, p.596-601, 1998

REGO et al. Fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis: inquérito domiciliar no município de São Paulo (Brasil). Metodologia e Resultados Preliminares. **Rev. Saúde Pública**, n. 24, p. 277-285, 1990.

REMUZZI, G; CHIURCHIU, C; RUGGENENTI, P. Proteinuriapredictingoutcome in renal disease: nondiabeticnephropathies (REIN). **Kidney Int** , v. 92, p.90-6, 2004.

RESLEROVA, M.; MOE, S.M. Vascular calcification in dialysis patients: pathogenesis and consequences. **Am. J. KidneyDis**, v.41, p.96-99, 2003.

RODRIGUEZ, P. J. M. Calcificaciones vasculares y arteriosclerosis en el paciente urêmico. **Med Clin (Barc)**, v.132, supl.1, p. 43-47, 2009.

ROGERS, J. Primum Non Nocere? **Journal of Family Practice**, v. 49, n.5, 2000.

ROMÃO JUNIOR, J. E. Doença renal crônica: Definição, epidemiologia e classificação. **J Bras Nefrol**, v.26, n.3, supl.1, p.1-3, ago. 2004.

ROSAMOND, W et al. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. **Circulation**, V.115, n.5, p. 69-171, 2007.

RUSSO D, et al. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis.**Am J Kidney Dis**, n.44, p. 1024-1030, 2004.

SANTOS, L.T.M, MANSUR HN; PAIVA TFPS, et al. Health literacy: importance of assessment in nephrology. **J Bras Nefrol**,n.3, p. 293-302, 2012.

SCHMIDT, M.N. et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com); v.11, p. 60135-60139,2011.

SCHNATZPF et al. Hormonal therapy is associated with a lower prevalence of breast arterial calcification on mammography. **Maturitas**, v. 57, p.154 –160.2007.

.....PF, Marakovits KA, O'Sullivan DM.The association of breast arterial calcification and coronary heart disease.**ObstetGynecol**. 2011;117(2 Pt 1):233-41.

SESSO,R. et al. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2009. **J. Bras. Nefrol**, v. 32, n. 4, p. 233-238, 2010.

SIGRIST etal.Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. **Nephrol Dial Transplant**, v.21, p.707–714, 2006.

SILVA-JUNIOR J. B. As doenças transmissíveis no Brasil: tendências e novos desafios para o Sistema Único de Saúde. In: Ministério da Saúde, ed. Saúde Brasil 2008: 20 anos de Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

SIMON, C.E. Breast cancer screening: cultural beliefs and diverse populations. **Health & Social Work**, v.31, n.1, p.37-43, 2006.

SMITH, R. A.; COKKINIDES, V; BRAWLEY O. W. Cancer screening in the United States: a review of current American Cancer Society guidelines 1. and issues in cancer screening. **CA Cancer J Clin**, v.59, n.1, p. 27-41, 2009.

SNYDER, S.; PENDERGRAPH, B. Detection and Evaluation of Chronic Kidney Disease.**AmFamPhysician**, v.72, n.9, p.1723-1732, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. **Projeto Diretrizes: câncer de mama**. Rio de Janeiro: SBM; 2002.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. **J BrasNefrol**, v.26 (supl),p1-49, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA-Relatório do censobrasileiro de diálise de 2011. Disponível em [www.sbn.org.br](http://www.sbn.org.br) (acesso em 2 de março de 2012).

STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.A.; WILLETT, W.C. Menopause and heart disease: a review. **Ann N Y AcadSci**, v.592, p.193–203, 1990.

\_\_\_\_\_, M.J.; RIDKER P.M.; DZAU, V.J. Markers of malign across the cardiovascular continuum: interpretation and application: risk factors. **Circulation**,v.109 (suppl 1),n.IV, p.3-5, 2004.

STEPHENS, T. W.; WHITMAN, G. J. Benign breast calcifications. [<http://emedicine.medscape.com/article/347066-overview>],eMedicineSpecialities> Radiology > Breast, 2009.

STEVENS, L.A. et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. **Kidney Int**. v.72, n.1, p.92-9, 2007.

TASKIN, F. et al. Mammographically detected breast arterial calcifications: Indicators for arteriosclerotic diseases? **European Journal of Radiology**, v. 60, p. 250 -255, 2006.

TOMIYAMA, C. et al. The impact of traditional and non-traditional risk factors on coronary calcification in pre-dialysis patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 21, n.9, p. 2464-71, 2006.

TONELLI, M. et al. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. **BMJ**, p.332:1426, 2006.

UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM ANNUAL DATA REPORT 2009. Available at: [www.usrds.org/adr.htm](http://www.usrds.org/adr.htm). Acessado em 4 de março de 2012.

UHLIG, K. There is no practical utility in routinely screening dialysis patients for vascular calcification. **Semin Dial**, v.23, p. 277-9, 2010.

U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. **Ann Intern Med**, v.151, p.716–26, 2009.

YILDIZ S, TOPRAK H, AYDIN S, et al. Breast Arterial Calcification and Metabolic Syndrome. **Clinics**, v.12, p.841-846, 2014

VERHAVE, J.C.; HILLEGE, H.L.; BURGERHOF, J.G.; PREVEND Study Group et al. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. **Kidney Int**, v.67,1967–1973, 2005.

VUPPUTURI S, SANDLER DP. Lifestyle risk factors and chronic kidney disease. **Ann Epidemiol**, v.13, p.712-20, 2003.

WAGENKNECHT, L.E. et al. Race-specific relationships between coronary and carotid artery calcification and carotid intimal medial thickness. **Stroke**, v.35, n.5, p. 97-9, 2004.

WHALEY-CONNELL, A.T. et al. CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. **Am J Kidney Dis**. v.51, n.4, Suppl 2, p.13-20, 2008.

WOLISI, G.O.; MOE, S.M. The role of vitamin D in vascular calcification in chronic kidney disease. **Semin Dial**. v.18, n.4, p.307-14, 2005

WILSON, J. M. G.; JUNGNER, G. Principios y métodos del examen colectivo para identificar enfermedades / Principles and practice of screening for disease. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 177 p. (Cuadernos de Salud Pública, OMS, 34), 1969.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Preventing chronic diseases: a vital investment. Geneva: World Health Organization, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Closing the gap in generation health equality through action on the social determinants of health. Commission on Social Determinants of Health Final Report. Geneva, World Health Organization, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer. Globocan, 2008.

ZAFAR AN, KHAN S, ZAFAR SN. Factors associated with breast arterial calcification on mammography. **J Coll Physicians Surg Pak**. n.3, p.178-181, 2013.

ZHANG, L et al. Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing. **Am J Kidney Dis**. V.51, n.3, p. 373-84, 2008.

ZOUAOU, B. K. et al. Antigens and granularity of blood monocytes in relation to inflammatory markers and lipids in postmenopausal women. **Maturitas**. v.55, p.132-41, 2006.

## APÊNDICE

### I. Questionário semiestruturado

#### QUESTIONÁRIO SEMIESTRUTURADO – Anamnese dirigida

Scored:    
Pontos

Nº paciente/exame:

1 - Nome completo da Paciente:


2 - História menstrual:

- Última menstruação:   /         Não sabe
- Menopausa:   anos  Não sabe

3 – Usa hormônio / remédio para tratar menopausa?

Sim       Não       Não sabe

Qual? \_\_\_\_\_

4 – Você está grávida?

Sim       Não       Não sabe

5 – Fez radioterapia na mama? Em que ano?

Sim       Não       Não sabe

--	--	--	--

6 – Fez cirurgia de mama? Em que ano?

Mama direita				Cirurgia	Mama esquerda			
				Tumorectomia				
				Mastectomia				
				Mamoplastia				
				Prótese mamária				

Não fez cirurgia

7 – Histórico de tabagismo:

Não tabagista

Tabagista. Há quanto tempo: Menos de 12 meses

Mais de 12 meses

7 – Histórico de tabagismo: (adaptado)

1 – Você fuma?

Sim	
Não	
Passivo	
Ex-fumante	

Se você é fumante:

2 – Quantos cigarros fuma por dia? \_\_\_\_\_

3 – Há quantos anos você fuma? \_\_\_\_\_

4 – Questionário de Fargestrom: (Veja avaliação do grau de dependência)

Grau de dependência:		
0 – 2 pontos	Muito baixo	
3 – 4 pontos	Baixo	
5 pontos	Médio	
6 – 7 pontos	Elevado	
8 – 10 pontos	Muito elevado	

5 – Quantas vezes tentou parar de fumar nos últimos 12 meses? \_\_\_\_\_

6 – Você já teve ou tem algumas das doenças abaixo?

	Sim	Não
HAS		
DM		
IAM		
RM/Angioplastia		
AVC		
DRC		
Outras doenças		

Avaliação do grau de dependência		
1 – Quanto tempo após acordar você fuma o 1º cigarro?		
Dentro de 5 min		3
6 a 30 min		2
31 a 60 min		1
> 60 min		0
2 – Quantos cigarros você fuma/dia?		
< 10 cigarros		0
11 a 20 cigarros		1
21 a 30 cigarros		2
> 30 cigarros		3
3 – Qual o cigarro do dia lhe traz mais satisfação?		
O 1º?		1
Os outros		0
4 – Acha difícil não fumar em locais proibidos?		
Sim		1
Não		0
5 – Você fuma mais frequentemente pela manhã?		
Sim		1
Não		0
6 – Você fuma mesmo doente?		
Sim		1
Não		0
Total (pontos)		

## ANEXOS

### I. TABELA SCORED ORIGINAL

#### Do You Have Kidney Disease? Take This Test and Know Your Score.

Find out if you might have silent chronic kidney disease now. Check each statement that is true for you. **If a statement is not true or you are not sure, put a zero.** Then add up all the points for a total.

• Age:

- |   |             |
|---|-------------|
| 1. I am between 50 and 59 years of age.....                           | Yes 2 _____ |
| 2. I am between 60 and 69 years of age.....                           | Yes 3 _____ |
| 3. I am 70 years old or older.....                                    | Yes 4 _____ |
| • I am a woman.....   | Yes 1 _____ |
| • I had/have anemia.....  | Yes 1 _____ |
| • I have high blood pressure .....                                    | Yes 1 _____ |
| • I am diabetic .....   | Yes 1 _____ |
| • I have a history of heart attack or stroke .....                    | Yes 1 _____ |
| • I have a history of congestive heart failure or heart failure ..... | Yes 1 _____ |
| • I have circulation disease in my legs .....                         | Yes 1 _____ |
| • I have protein in my urine.....                                     | Yes 1 _____ |

**Total** \_\_\_\_\_

#### If You Scored 4 or More Points

You have a 1 in 5 chance of having chronic kidney disease. At your next office visit, a simple blood test should be checked. Only a professional health care provider can determine for sure if you have kidney disease.

#### If You Scored 0-3 Points

You probably do not have kidney disease now, but at least once a year, you should take this survey.

Fonte: BANG, H. et al, (2007)

## II. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



*A senhora está sendo convidada como voluntária a participar da pesquisa “Calcificações arteriais mamárias em uma amostra populacional de alto e baixo risco para doença renal crônica” realizada sob a responsabilidade do médico radiologista Flávio Augusto Teixeira Ronzani, sob orientação da Professora Dra. Natália Maria da Silva Fernandes e do Professor Dr. Marcus Gomes Bastos médicos nefrologistas do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFJF e membros do IMEPEM e auxiliada pela aluna Nathália Mussi Monteze do 10º período do curso Medicina da UFJF.*

*O objetivo desse estudo é avaliar a possível relação entre calcificações arteriais observadas nos exames de mamografia e doença renal crônica. Para tanto, será realizado: entrevista com questões relacionadas à história menstrual (última menstruação, menopausa), gravidez, reposição hormonal, radioterapia mamária, cirurgia de mama (tumorectomia, mastectomia, mamoplastia, prótese ou implante mamário) e se é fumante (quantidade, tempo de uso, tipo de tabaco). As mamografias solicitadas anteriormente e disponibilizadas no momento serão reavaliadas por dois médicos radiologistas com experiência que constatarão a presença ou não calcificações vasculares nos exames mamográficos. As informações sociodemográficas, clínicas e laboratoriais já estão arquivadas no IMEPEM.*

*Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecida sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador.*

*O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.*

*Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.*

*A senhora não será identificada em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.*

*Caso haja danos decorrentes dos riscos previstos, o pesquisador assumirá a responsabilidade pelos mesmos.*

*Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos do estudo “Calcificações arteriais mamárias em uma amostra populacional de alto e baixo risco para doença renal crônica.”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.*

*Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.*

---

*Assinatura da participante e data Assinatura do pesquisador e data Assinatura da testemunha e data*

*Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar:*

CEP HU – Comitê de Ética da UFJF  
Hospital universitário Unidade Santa Catarina  
Prédio da Administração Sala 27  
CEP 36036-110  
E-mail: cep.hu@ufff.edu.br

Fundação IMEPEN/Serviço de Nefrologia/Hospital Universitário da UFJF  
Pesquisador Responsável: Flávio Augusto Teixeira Ronzani  
Endereço: Rua José Lourenço Kelmer, 1300, sala 204 – São Pedro.  
CEP: 36036-330 – Juiz de Fora – MG  
Fone: (32) 3441- 6694 / (32) 8887-8298  
E-mail: ronzani@terra.com.b

### III. Pôster



## Associação de calcificações arteriais mamárias detectadas à mamografia de rotina com doença renal crônica, diabetes mellitus e obesidade



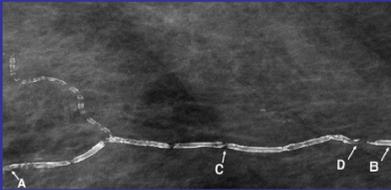
FAT Ronzani, FM Kirchmaier, NM Monteze, EJC Magacho, MG Bastos, NMS Fernandes

Fundação IMEPEN (Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia / NIEPEN/UFJF - Juiz de Fora – Minas Gerais)

Introdução

Existe interesse crescente no estudo e compreensão de possíveis associações entre calcificação arterial na camada média das artérias e doença renal crônica (DRC) e outras doenças crônicas degenerativas. Calcificações arteriais mamárias (CAM) vistas na mamografia podem ser marcadores de risco subjacente à arteriosclerose acelerada, como aquela decorrente da DRC. Embora a mamografia (MMG) seja utilizada principalmente para detecção de câncer de mama, pode ocasionalmente revelar anormalidades relacionadas a doenças extramamárias (Figura 1).

Figura 1 - Detalhe da CAM à Mamografia



Zgheib M H et al. Radiology 2010;254:367-373

Objetivo

Avaliar associação de CAM detectadas à MMG de rotina e analisar possível associação das mesmas com DRC, diabetes mellitus (DM) e obesidade

Tabela 1 - Características demográficas nesta população (84)

Variáveis	Média + / - DP
Cor (branca)	46,7%
Faixa Etária (40 a 69 anos)	55,5 ± 7,3 anos
Escolaridade (Fund. completo)	46,7%
Renda Familiar (menos de 1 salário min)	48,9%

Pacientes e Métodos

Estudo transversal com 84 mulheres, atendidas em ambulatório do HIPERDIA Minas - Juiz de Fora e voluntárias que participaram de um estudo para validar e ampliar a tabela Scored (Screening For Occult Renal Disease), método proposto para rastrear DRC junto à população brasileira. As pacientes que preencheram critérios de inclusão (entre 40 e 69 anos, sem história de câncer de mama prévio e com MMG nos últimos dois anos) foram convidadas por telefone. As usuárias incluídas assinaram o TCLE e responderam ao questionário semiestruturado. Mamografias de rotina, realizadas nos últimos dois anos, foram analisadas por pesquisadores que desconheciam fatores de risco para CAM e DRC. Após análise descritiva inicial dos dados, foi realizada análise de correlação de Pearson ou Spearman entre CAM e variáveis pertinentes, além de uma Regressão Logística (RL) tendo como variável dependente a presença de CAM, considerado intervalo de confiança de 95%.

Tabela 2 - Características clínicas nesta população (84)

Variáveis	Média + / - DP
Tabagistas	6,7 %
Hipertensão arterial sistólica	46,4 %
Diabetes mellitus	45,2 %
Doença renal crônica	10,7 %
Terapia de reposição hormonal	6,0%
Calcificações arteriais mamárias	8,4 %
IMC	29,7±7,0

Resultados

Avaliadas 84 mulheres, com média de idade de 55,5±7,3 anos, 46,7% brancas, 46,7% com ensino fundamental, 48,9% recebiam < 1 salário mínimo/mês (Tabela 1), 6,7% tabagistas, 6% em uso de terapia hormonal, 46,4% com HAS, 45,2% com DM, 10,7% com DRC, IMC de 29,7±7,0 e 8,4% com CAM (Tabela 2). Houve correlação positiva entre idade ( $r=0,31p=0,08$ ) e peso ( $r=0,37p=0,03$ ) com CAM. Em um modelo de RL, não houve significância estatística.

Conclusão

Houve associação de CAM com maior idade e peso. Acreditamos que ao aumentarmos a amostra poderemos detectar outras associações relevantes.

ronzani@terra.com.br