

## REVISÃO LITERATURA

## HIPÓXIA RENAL, CALCIFICAÇÃO VASCULAR E NEFROPATIA CRISTALINA

## RENAL HYPOXIA, VASCULAR CALCIFICATION, AND CRYSTALLINE NEPHROPATHY

Glísia Mendes Tavares Gomes<sup>1</sup>.

ACESSO LIVRE

**Citação:** Gomes GMT. (2021) Hipóxia renal, calcificação vascular e nefropatia cristalina. Revista de Patologia do Tocantins, 8(4).

**Instituição:** <sup>1</sup>Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/Centro de Saúde Escola Germano Sinal Faria/Laboratório de Diagnóstico, Ensino e Pesquisa.

**Autor correspondente:** Glísia Mendes Tavares Gomes. Rua: Leopoldo Bulhões, 1480, Manguinhos – Rio de Janeiro, RJ. CEP: 21041-210. glisiagomes@gmail.com

**Editor:** Carvalho A. A. B. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

**Publicado:** 10 de janeiro de 2022.

**Direitos Autorais:** © 2022 Gomes et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

**Conflito de interesses:** os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

## RESUMO

**Objetivo:** Ressaltar o aumento, nas últimas décadas, da incidência de doenças renais e comorbidades associadas e, dentro de uma extensa gama de desencadeadores de lesões dos rins, é importante citar as nefropatias por cristais e deposição mineral, considerando a progressão muitas vezes lenta, gradual e assintomática destes distúrbios. **Métodos:** Trata-se de uma revisão da literatura embasada na busca por artigos relacionados aos temas *Crystalluria and hypoxia renal*, em base de dados como Pubmed, Bireme, Web of Science e Google Scholar. **Resultados:** Pode-se observar que os processos metabólicos envolvidos, a inflamação e a hipóxia renal mutuamente relacionadas são variáveis a serem consideradas neste tipo de injúria. O entendimento e o acompanhamento do impacto da deposição mineral e/ou formação de cristais no parênquima renal é um fator de suma importância neste contexto. **Conclusão:** O desequilíbrio mineral e a saturação urinária de alguns promotores de cristalização como, por exemplo, o oxalato, assim como os processos de inflamação e hipoxemia tornam o ambiente renal propenso a distúrbios agudos ou crônicos, advindos da desarmonia destas variáveis.

**Palavras-chave:** oxalato; hipóxia; calcificação vascular; insuficiência renal crônica; COVID-19

## ABSTRACT

**Objective:** To emphasize the increase, in the last decades, in the incidence of kidney diseases and associated comorbidities and, within a wide range of kidney injury triggers, it is important to mention the nephropathies caused by crystal and mineral deposition, considering the often slow, gradual and asymptomatic progression of these disorders. **Methods:** This is a literature review based on the search for articles related to the topics 'Crystalluria and renal hypoxia', in databases such as Pubmed, Bireme, Web of Science and Google Scholar. **Results:** It can be observed that, of the metabolic processes involved, inflammation and renal hypoxia, which are mutually related, are variables of interest to be considered in this type of injury. Understanding and monitoring the impact of mineral deposition and / or the formation of crystals in the renal parenchyma is an extremely important factor in this context. **Conclusion:** Mineral imbalance and the urinary saturation of some crystallization promoters, such as oxalate, as well as the inflammation and hypoxemia process, make the kidney environment prone to acute or chronic disorders, possibly due to the disconnected of these variables.

**Keywords:** oxalate; hypoxia; vascular calcification; renal failure, chronic; COVID-19

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é considerada um grave problema de saúde pública, mundial, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, apresentando como principais condições associadas o diabetes mellitus, a hipertensão, as glomerulonefrites e diversas desordens genéticas. Dentro desta conjuntura, acumulam-se evidências de que DRC agrava a hipóxia renal, e que por sua vez, a hipóxia renal acelera a progressão da DRC<sup>1-3</sup>.

Outros fatores a serem considerados entre os causadores de lesões renais são a nefropatia cristalina (NC) e a calcificação vascular (CV), assuntos ainda pouco debatidos. As NCs caracterizam-se pela deposição de cristais no parênquima renal, secundária à supersaturação aguda do ultrafiltrado glomerular devido à depleção de volume<sup>4</sup>, enquanto a calcificação vascular, ocorre devido ao alterado metabolismo de minerais, o que acarreta a deposição de cálcio na vasculatura<sup>5</sup>.

Várias doenças renais são caracterizadas pelo envolvimento de micropartículas cristalinas que contribuem para a obstrução mecânica, inflamação intra-renal local e lesão de tecidos, podendo-se dividi-las em três subgrupos: 1- isquemia renal devido a CV ou embolia de cristais, 2- precipitados cristalinos intra e extratubular, causando lesão tubular, 3- nefrolitíase propriamente dita<sup>6</sup>. As formas mais comuns de NCs são a nefrocalcinose e nefropatia por oxalato, sendo as menos frequentes as nefropatias por urato, cistinose, dihidroxiadeninúria e as induzidas por drogas (por exemplo, indinavir e triantereno).<sup>4</sup>

Proteínas monoclonais também podem se depositar no rim, como cristais, e causar dano aos tecidos<sup>4</sup>. Neste artigo apresentamos uma revisão narrativa da literatura sobre as NCs e outras manifestações relacionadas, seus mecanismos fisiopatológicos e as implicações clínicas que estes distúrbios acarretam.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura embasada na busca por artigos relacionados aos temas *Crystalluria and hypoxia renal*, em base de dados como Pubmed, Bireme, Web of Science e Google Scholar. Foram selecionados, inicialmente, 199 artigos, dos quais, 43, foram utilizados na elaboração deste manuscrito.

### Aspectos fisiopatológicos

O rim é um órgão que apresenta uma notável discrepância entre o suprimento de sangue e a sua oxigenação. Parte deste problema está relacionado ao arranjo em paralelo das artérias e vasos pré e pós-glomerulares, que permitem que o oxigênio passe das arteríolas para o sistema venoso pós-capilar via difusão em shunt<sup>3,7,8</sup>.

No contexto celular, a fosforilação mitocondrial oxidativa necessita de oxigênio, portanto, seu fornecimento é controlado com precisão. Os fatores induzíveis por hipóxia (HIFs) desempenham um papel central no sistema de defesa anti-hipóxia. O HIF- $\alpha$  apresenta três isoformas: HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  e HIF-3 $\alpha$ . Nos rins, o HIF-1 $\alpha$  é expresso predominantemente em células tubulares, enquanto o HIF-2 $\alpha$ , expresso em células

intersticiais e endoteliais e, com relação ao HIF-3 $\alpha$ , seu local de expressão permanece indefinido<sup>1,8-11</sup>.

A hipóxia renal, especialmente, a hipóxia túbulo-intersticial, é a “via final comum” na progressão da DRC. Ainda que os rins recebam cerca de 20% do débito cardíaco, a tensão de oxigênio neste órgão é extremamente baixa em relação a outros órgãos. Com a progressão da DRC, os rins sofrem com a baixa tensão de oxigênio ou hipóxia, sendo a patofisiologia da hipóxia renal na DRC, multifatorial, o que inclui perda de capilares peritubulares, anemia associada à doença renal e aumento da demanda de oxigênio nos túbulos renais<sup>12</sup>. Hipóxia e inflamação têm uma relação interdependente, considerando que a inflamação causa hipóxia e a hipóxia causa inflamação<sup>13</sup>. A interação entre o quadro de hipóxia e o HIF estimula a produção eritrocitária. Apesar de sua contínua produção, o HIF é degradado na ausência de hipóxia tecidual. Entretanto, em uma situação de hipoxemia, as subunidades  $\alpha$  e  $\beta$  ligam-se ao núcleo da célula, a uma sequência do DNA chamada, elementos responsivos à hipóxia (HRE), assim a produção de eritropoietina (EPO) é estimulada<sup>14,15</sup>.

Respostas inflamatórias secundárias à injúria tubular podem ser resultado de produtos da degradação das células musculares, como ácido úrico e do metabolismo da frutose tubular que também leva à produção de ácido úrico. A relativa hipóxia e inflamação tubular causa lesão nas células tubulares, o que leva a uma maior perda de potássio, redução da síntese de EPO, prejudicando ainda mais a distribuição tubular de oxigênio<sup>16</sup>.

Outro mecanismo danoso aos rins está relacionado à calcificação vascular (CV). Trata-se de um processo patológico caracterizado pelo espessamento e perda de elasticidade das paredes musculares das artérias devido à calcificação da camada média e/ou íntima, envolvendo um processo patológico complexo com uma etapa mineral (precipitação de concentrações de fosfato supersaturado e cálcio, no meio extracelular) e uma outra etapa celular, regulada e mediada por células, que incluem: apoptose, diferenciação osteocondrogênica e degradação da elastina<sup>17,18</sup>.

Um desequilíbrio mineral em pacientes com doença renal crônica, tem um papel central na ativação de HIF-1  $\alpha$ , durante o processo de calcificação de células musculares lisas vasculares, induzida por fosfato<sup>19</sup>. Vários estudos sugerem a relação entre hiperfosfatemia e propensão a calcificação vascular acelerada, particularmente em pacientes em hemodiálise, devido ao fosfato ser a base fundamental na formação dos cristais de hidroxiapatita<sup>20</sup>.

A insuficiência de vitamina K tem sido encontrada na maioria dos pacientes com doença renal crônica ou submetidos a hemodiálise, sendo as proteínas *Gla-rich protein* (GRP) e a proteína *Gla* da matriz (MGP) dependentes de vitamina K e, estando estas, segundo alguns estudos, associadas aos processos de CV em pacientes diabéticos<sup>21</sup>. Pacientes com DRC apresentam um risco aumentado de desenvolver doenças vasculares que se manifestam com calcificação por distintas patologias<sup>19,22</sup>. Estudos sugerem que certas situações clínicas como a hipóxia, promovam e acelerem a calcificação vascular<sup>18,23,24</sup>, fortemente associada ao processo de remodelagem endotelial e alterações no metabolismo de cálcio, como consequência da DRC<sup>25</sup>.

Na disfunção do metabolismo de lipoproteínas, ainda que o paciente apresente um colesterol dentro dos valores de referência, esta expressa a tríade aterogênica: hipertrigliceridemia, aumento sérico do colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-C) e redução do colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL-C)<sup>25</sup>. Embora representem uma porção relativamente pequena da matriz orgânica, os lipídios são parte integrante de tecidos mineralizados e desempenham um papel significativo no processo de calcificação, promovendo a nucleação do cristal, bem como sendo incorporados às calcificações em crescimento<sup>26</sup>.

A doença renal ateroembólica, ocorre quando cristais de colesterol, originários de placas ateromatosas, se alojam nos pequenos vasos renais, causando inflamação localizada e isquemia. Nesse relato de caso, apesar das alterações laboratoriais, onde houve uma queda da hemoglobina, em três meses, de 13g/dL para 10,5 g/dL e piora da creatinina sérica, a ultrassonografia revelou rins normais e sistema urinário sem dilatações. Todavia, a biópsia renal apresentou alterações compatíveis com doença renal ateroembólica e nefropatia diabética<sup>27</sup>.

Dentre as nefropatias cristalinas, a nefrocalcinose, caracteriza-se pela deposição de cálcio, seja como fosfato de cálcio ou oxalato de cálcio no interstício renal<sup>28</sup>, apresentando como causa mais frequente de nefrocalcinose medular no adulto, o hiperparatireoidismo primário. Todavia, qualquer situação de hipercalcemia e/ou hipercalcúria intermitente ou recorrente, pode causar nefrocalcinose. A região renal mais comumente acometida nos casos de nefrocalcinose, que corresponde a 98% dos casos, é a medular, que geralmente acomete indivíduos mais jovens, predominando no sexo feminino, sendo o acometimento da região cortical, mais raro<sup>29</sup>.

Em um estudo em modelos animais, realizado por Riggs e colaboradores, 2018<sup>30</sup>, durante a administração de uma dieta para estimular a precipitação de cristais, causando lesão tubular renal, observou-se que o modelo utilizado está muito próximo das descobertas associadas à DRC, incluindo hipertensão progressiva, uremia e dinâmica anormal do cálcio. Além disso, no rim, a sobre-regulação de genes como o NF-κB, por fatores induzíveis por hipóxia, ativa o inflamossoma, diminui a difusão de oxigênio, aumentando o dano por hipóxia dos túbulos e capilares peritubulares<sup>30</sup>.

#### Aspectos Clínicos

As nefropatias cristalinas apresentam desenvolvimento de doença renal aguda ou crônica, que podem ser em muitos casos irreversíveis, o que torna a classificação correta destas nefropatias informações essenciais no diagnóstico de condições que variam de malignidade hematológica, toxicidade a drogas à distúrbios metabólicos, o que exige uma correlação clínico-patológica cuidadosa<sup>31</sup>. NCs induzidas por drogas exibem formação de cristais nos túbulos distais que, com a formação de radicais livres de oxigênio, promovem a inflamação local e necrose, apresentando muitas vezes como fator de risco interações medicamentosas (ex.: metotrexato + sulfas/ betalactâmicos/salicilatos). Comorbidades como ascite ou derrame pleural podem potencializar o desenvolvimento de quadros de nefrotoxicidade<sup>32</sup>.

A formação de cristais medicamentosos pode ocorrer até mesmo com laxantes à base de fosfato de sódio que podem

causar maciça formação de cristais de fosfato de cálcio intratubular. Fármacos como sulfametoxazol, aciclovir, bem como outras drogas, podem causar lesão cristalina renal aguda, especialmente quando altas doses coincidem com baixa ingestão de líquidos<sup>6</sup>.

Importante destacar que a calcificação vascular, quando associada aos resultados clínicos, mostrou-se independente de fatores de risco cardiovasculares tradicionais como: idade, duração de hemodiálise, hipertensão, diabetes, tabagismo e dislipidemia<sup>33</sup>.

Uma resposta clássica à hipóxia sistêmica é a indução da síntese renal de EPO, resultando no aumento da produção de hemácias quando a pressão arterial de O<sub>2</sub> está baixa. Quadro clínico comum na DRC, a falha em produzir uma quantidade satisfatória de EPO acaba por acarretar anemia. Todavia, a desregulação da detecção renal de oxigênio, seja por meios farmacológicos ou com um resultado de mutações genéticas, pode levar a uma produção exacerbada de EPO e consequente policitemia<sup>34</sup>.

#### Abordagens diagnósticas

Ainda que apresentem compostos morfológicos facilmente reconhecíveis, as nefropatias cristalinas geralmente carecem de esquemas de classificação complicados. Ao contrário de muitas doenças renais intrínsecas, as NCs estão associadas a condições sistêmicas<sup>35</sup>.

A presença de hipercalcúria com ou sem hipercalcemia é uma característica da nefrocalcinose, esta presença ou ausência também auxilia na avaliação de casos recém-diagnosticados. Condições que apresentam hipercalcúria e hipercalcemia advêm de doenças sistêmicas como hiperparatireoidismo primário, sarcoidose, hipervitaminose D e síndrome do leite-alcáli. Contudo, uma hipercalcúria sem hipercalcemia é associada com a desregulação renal da manipulação do cálcio de uma gama de condições que incluem acidose tubular distal, rim esponjoso medular, bem como nefropatias hereditárias como doença de Dent<sup>36</sup>.

No âmbito dos distúrbios proliferativos clonais que produzem Igs monoclonais nefrotóxicas, os quais não atendem aos critérios hematológicos para tratamento específico, podemos destacar as gamopatias monoclonais que formam um grupo de doenças causadas por uma paraproteína anormal, secretada por um clone de linfócitos B. Sendo a clonalidade e a plasmocitose de medula óssea, não proeminente e, geralmente inferior a 10%. Achados patológicos nestes casos variam de amiloidose a formas muito raras de nefropatia induzida por cristaloglobulina<sup>37,38</sup>.

Os quadros de calcificação vascular têm seu risco aumentado, possivelmente relacionado à deficiência subclínica de vitamina K, em pacientes em hemodiálise, quiçá devido à dieta recomendada de baixo consumo de potássio (vegetais de folhas verdes) e uma dieta pobre em fósforo que também reduz a ingestão de vitamina K. Além disso, uma pesquisa japonesa estimou que o risco de desenvolver CV é 11 vezes maior em pacientes recebendo antagonistas de vitamina K<sup>39</sup>. Pesquisas básicas e estudos epidemiológicos observacionais indicam fatores clínicos significativamente associados à calcificação vascular como as anormalidades minerais, incluindo hiperfosfatemia, hipercalcemia e o produto Ca x Pi elevado, são os fatores-chaves mais importantes no auxílio diagnóstico da calcificação vascular<sup>33</sup>.

## Tratamento

Na nefropatia por oxalato, o tratamento se baseia em encontrar e remover a etiologia subjacente à hiperossalúria e cuidados de suporte<sup>35</sup>.

Para o tratamento de nefropatia induzida por cristalização do fármaco, como, por exemplo, o metotrexato, as medidas preventivas incluem altas doses de ácido fólico e hidratação venosa, de preferência com uma solução isotônica de bicarbonato para corrigir possível hipovolemia e alcalinizar a urina, medidas eficazes para reduzir a cristalização do medicamento<sup>32</sup>.

Na gamopatia monoclonal de significado renal (MGRS), a erradicação do clone produtor de Ig monoclonal, ao invés do tratamento da própria lesão renal, é o foco da terapêutica, ainda que sejam clones geralmente considerados de baixa malignidade, a intenção é, principalmente, preservar a função renal<sup>37</sup>.

Mosa e Harfoosh, 2020<sup>39</sup>, conduziram um estudo onde pacientes que receberam vitamina K, por um ano, obtiveram um aumento dos níveis da proteína *Gla* da matriz, proteína inibidora da calcificação vascular. Além disso, ainda que não existam estudos prospectivos sobre a melhora de eventos cardiovasculares e sobrevida em pacientes em hemodiálise, estudos retrospectivos observacionais sugerem a eficácia do aglutinante de fosfato, que não contém cálcio, nestes casos<sup>33</sup>.

## DISCUSSÃO

Em pacientes diagnosticados com COVID-19, a apresentação da doença varia desde manifestações assintomática à síndrome de desconforto respiratório agudo, com necessidade de ventilação mecânica, não estando evidenciado se por dano viral direto ou pela superexpressão de citocinas. Atentando-nos a que a hipóxia grave é uma marca registrada da infecção pelo SARS-CoV2, é muito provável o envolvimento do sistema de fatores induzíveis por hipóxia (HIF), possivelmente influenciando a resposta inflamatória e o resultado em ambos, pulmões e rins<sup>40</sup>.

O Consumo de alimentos ricos em oxalato acabam por expor uma não intencional consequência da ingestão excessiva de amêndoas e sementes pela suspeição de possíveis benefícios para a saúde e melhoria dos sintomas da síndrome do intestino irritável (SII), destacando a estreita relação entre nutrição, o trato gastrointestinal e a saúde renal<sup>41</sup>.

A despeito da alta incidência de LRA e sua associação com o aumento alarmante da morbimortalidade, a abordagem terapêutica nestes casos ainda está aquém das possibilidades e dependem, principalmente, das medidas de suporte. Ademais, o diagnóstico da LRA torna-se desafiador à medida que se embasa na dosagem da creatinina sérica, biomarcador que apresenta grandes limitações para acompanhamento da função renal. Particularmente, em um cenário de LRA, a relação de tempo entre as mudanças da creatinina sérica e as mudanças concomitantes com a TFG, não permite estimativa precisa em relação ao tempo e reversibilidade da lesão renal e

a gravidade da disfunção renal, atrasando o diagnóstico e a intervenção. Diferentemente do miocárdio homogêneo, a morfologia renal é altamente complexa e os segmentos tubulares e outros componentes do parênquima, diferem em sua capacidade de lidar com estresse hipóxico. O túbulo proximal é altamente susceptível à lesão por hipóxia, uma vez que não pode tolerar glicólise anaeróbia prolongada<sup>42</sup>.

Estudos de autópsias têm relatado que os rins estão envolvidos em 74% dos casos de embolização por agregados de cristais de colesterol (ECC), que tem se tornado comum em indivíduos com mais de 60 anos de idade e avançada aterosclerose<sup>43</sup>.

## CONCLUSÃO

Os danos secundários ao acúmulo de minerais e/ou cristais, a longo prazo, vão muito além de uma possível calcificação, obstrução e/ou nefrolitíase, a precipitação e deposição destes nos néfrons, principalmente, nos túbulos renais e vasculaturas adjacentes, têm consequências importantes no desenvolvimento da doença renal aguda ou crônica e suas comorbidades. A avaliação laboratorial de alguns analitos (exemplo: lipidograma, uricemia, fósforo e cálcio, biomarcadores para hipóxia, dosagem de vitamina K, entre outros) e a adoção de protocolos clínicos e/ou algoritmos, na observação desses casos, poderia agregar muito ao cotidiano clínico-diagnóstico desses pacientes, com suspeição, ou mesmo grupo de risco para desenvolvimento de doença renal, podendo balizar também o acompanhamento desse público-alvo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hirakawa Y, Tanaka T, Nangaku M. Renal Hypoxia in CKD; Pathophysiology and Detecting Methods. *Front Physiol* 2017;8(99):1-10. [Internet]. [acesso em 2020 set. 30] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5318422/>
2. Krishan P, Singh G, Bedi O. Carbohydrate restriction ameliorates nephropathy by reducing oxidative stress and upregulating HIF-1 $\alpha$  levels in type-1 diabetic rats. *J Diabetes Metab Disord* 2017; 16(47): 1-10.
3. Liu ZZ, Bullen A, Li Y, Singh P. Renal Oxygenation in the Pathophysiology of Chronic Kidney Disease. *Front Physiol* 2017; 8(385): 1-9. [Internet]. [acesso em 2020 out. 01]. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2017.00385/full>
4. Mnif K, Yaich S, Mars M, Kammoun K, Fendri F, Charfeddine K, et al. Crystalline

Nephropathy in Renal Transplant: A Series of 4 Cases. *Indian J Nephrol.* 2018;28(6):472–6.

5. Shea MK, Booth SL. Vitamin K, Vascular Calcification, and Chronic Kidney Disease:

Current Evidence and Unanswered Questions. *Curr Dev Nutr* 2019; 3(9): 1-8. [Internet].

[acesso em 2020 nov. 18.]

Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6775440/>

6. Mulay SR, Shi C, Ma X, Anders HJ. Novel Insights into Crystal-Induced Kidney

Injury. *Kidney Dis (Basel)* 2018; 4(2): 49–57.

<https://doi.org/10.1159/000487671>

7. Eckardt K-U, Bernhardt WM, Weidemann A, Warnecke C, Rosenberger C, Wiesener

MM, et al. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease. *Kidney International.* 2005;68(99):S46–51.

8. Palm F, Nordquist L. Renal Tubulointerstitial Hypoxia: Cause and Consequence of Kidney

Dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011; 38(7): 424–30.

9. Schietke RE, Hackenbeck T, Tran M, Günther R, Klanke B, Warnecke CL, et al. Renal

Tubular HIF-2 $\alpha$  Expression Requires VHL Inactivation and Causes Fibrosis and Cysts. *PLoS One* 2012;7(1):e31034 [Internet] [citado 2 de outubro de 2020].

Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3267769/>

10. Kabei K, Tateishi Y, Nozaki M, Tanaka M, Shiota M, Osada-Oka M, et al. Role of

hypoxia-inducible factor-1 in the development of renal fibrosis in mouse obstructed

kidney: Special references to HIF-1 dependent gene expression of profibrogenic

molecules. *J of Pharmacol Sci* 2018;136(1):31–38.

11. Kong KH, Oh HJ, Lim BJ, Kim M, Han K-H, Choi Y-H, et al. Selective tubular

activation of hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  has dual effects on renal fibrosis. *Scientific Reports* 2017;7(1):11351.

12. Hirakawa Y, Tanaka T, Nangaku M. Mechanisms of metabolic memory and renal hypoxia as a therapeutic

target in diabetic kidney disease. *J Diabetes Investig* 2017; 8(3): 261-271.

13. Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and Inflammation. *N Engl J Med* 2011; 364(7): 656-665.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr0910283>. 2011.

14. Hazin MAA, Hazin MAA. Anemia in chronic kidney disease. *Rev Assoc Med Bras* 2020;66(1):S55–S58.

15. Conde E, Alegre L, Blanco-Sánchez I, Sáenz-Morales D, Aguado-Fraile E, Ponte B, et al.

Hypoxia Inducible Factor 1-Alpha (HIF-1 Alpha) Is Induced during Reperfusion after Renal

Ischemia and Is Critical for Proximal Tubule Cell Survival. *PLoS ONE* 2012;7(3):e33258

[citado 1º de outubro de 2020].

Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3303832/>

16. Hansson E, Glaser J, Jakobsson K, Weiss I, Wesseling C, Lucas RAI, et al. Pathophysiological

Mechanisms by which Heat Stress Potentially Induces Kidney Inflammation and Chronic

Kidney Disease in Sugarcane Workers. *Nutrients.* 2 de junho de 2020;12(6).

17. Oliveira RB de, Okazaki H, Stinghen AEM, Drüeke TB, Massy ZA, Jorgetti V. Calcificação vascular em doença

renal crônica: uma revisão. *J Bras Nefrol* 2013; 35(2): 147– 161.

18. Lee SJ, Lee I-K, Jeon J-H. Vascular Calcification—New Insights into Its Mechanism.

*Int J Mol Sci* 2020; 21(2685): 1-32, [acesso em 2020 out. 01].

Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7216228/>

19. Balogh E, Tóth A, Méhes G, Trencsényi G, Paragh G, Jeney V. Hypoxia Triggers

Osteochondrogenic Differentiation of Vascular Smooth Muscle Cells in an HIF-1

(Hypoxia-Inducible Factor 1)-Dependent and Reactive Oxygen Species-Dependent

Manner. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39(6): 1088–1099.

20. Nelson AJ, Raggi P, Wolf M, Gold AM, Chertow GM, Roe MT. Targeting Vascular

Calcification in Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science.* 2020; 5(4): 398–412.

21. Silva AP, Viegas CSB, Mendes F, Macedo A, Guilherme P, Tavares N, et al. Gla-Rich Protein

(GRP) as an Early and Novel Marker of Vascular Calcification and Kidney Dysfunction in

Diabetic Patients with CKD: A Pilot Cross-Sectional Study. *J Clin Med* 2020;9(3):635,

[citado 1º de outubro de 2020].

Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7141108/>

22. Jaminon AMG, Dai L, Qureshi AR, Evenepoel P, Ripsweiden J, Söderberg M, et al.

- Matrix Gla protein is an independent predictor of both intimal and medial vascular calcification in chronic kidney disease. *Scientific Reports* 2020;10(1):6586.
23. Liu J, Wei Q, Guo C, Dong G, Liu Y, Tang C, et al. Hypoxia, HIF, and Associated Signaling Networks in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2017;18(5):950. [citado 2 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5454863/>
24. Li G, Lu W, Ai R, Yang J, Chen F, Tang Z. The relationship between serum hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  and coronary artery calcification in asymptomatic type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 52.
25. Marques FS, Silva ALM, Couto RD. Dislipidemia associada à doença renal crônica – Revisão de literatura. *Rev. Ciênc. Méd. Biol.* 2014; 13(2): 220–225.
26. Khan SR, Glenton PA, Backov R, Talham DR. Presence of lipids in urine, crystals and stones: implications for the formation of kidney stones. *Kidney Int.* 2002; 62(6): 2062–2072.
27. Falcão LP, Fernandes S, Costa AC, Teixeira C, Raimundo M, Silva S, et al. An atypical presentation of a severe and massive atheroembolic disease. *Braz J Nephrol.* 2019;41(1):142–144.
28. Priante G, Ceol M, Terrin L, Giancesello L, Quaggio F, Prete DD, et al. Understanding - the Pathophysiology of Nephrocalcinosis. *Updates and Advances in Nephrolithiasis Pathophysiology, Genetics, and Treatment Modalities 2017* [citado 3 de outubro de 2020]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.69895>
29. Serra MA, Correia M. Nephrocalcinose medular humana. *Rev Port Nefrol Hipert.* 2004; *Rev Port Nefrol Hipert* 2004; 18(1): 15-32.
30. Riggs JL, Pace CE, Ward HH, Gonzalez Bosc LV, Rios L, Barrera A, et al. Intermittent hypoxia exacerbates increased blood pressure in rats with chronic kidney disease. *AJP-Renal Physiol* 2018;315(4): F927–F941.
31. Herlitz LC, D’Agati VD, Markowitz GS. Crystalline Nephropathies. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136(7): 713–720.
32. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras.* 2020; 66: S82–S90.
33. Ohtake T, Kobayashi S. Impact of vascular calcification on cardiovascular mortality in hemodialysis patients: clinical significance, mechanisms, and possible strategies for treatment. *Renal Replacement Therapy.* 2017; 3(1): 1-11.
34. Farsijani NM, Liu Q, Kobayashi H, Davidoff O, Sha F, Fandrey J, et al. Renal epithelium regulates erythropoiesis via HIF-dependent suppression of erythropoietin. *J Clin Invest.* 126(4):1425–1437.
35. Cossey LN, Dvanajscak Z, Larsen CP. A diagnostician’s field guide to crystalline nephropathies. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2020; 37(3): 135–142.
36. Kumber L, Yee J. Nephrocalcinosis: A Diagnostic Conundrum. *Am J Kidney Dis* 2018; 71(4): A12–A14.
37. Rosner MH, Edeani A, Yanagita M, Glezerman IG, Leung N. Paraprotein-Related Kidney Disease: Diagnosing and Treating Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(12): 2280–2287.
38. Vanga A, Leung N, Nasr SH, Anjum M, Mirza A, Magoon S. Crystalglobulin-Induced Nephropathy: Unusual Presentation in a Patient with Seronegative Rheumatoid Arthritis and Leukocytoclastic Vasculitis. *Kidney International Reports.* 2019; 4(8): 1190–1193.
39. Mosa MFI, Harfoosh AK. Role of Vitamin K Therapy in Prevention of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *European Journal of Medical and Health Sciences* 2020;2(4):1-6 [acesso em 2020 nov. 18]. Disponível em: <https://www.ejmed.org/index.php/ejmed/article/view/360>
40. Del Vecchio L, Locatelli F. Hypoxia response and acute lung and kidney injury: possible implications for therapy of COVID-19. *Clinical Kidney Journal* [Internet]. 1º de agosto de 2020 [citado 16 de abril de 2021];13(4):494–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa149>
41. Garland V, Herlitz L, Regunathan-Shenk R. Diet-induced oxalate nephropathy from excessive nut and seed consumption. *BMJ Case Reports CP* [Internet]. 1º de novembro de 2020 [citado 17 de abril de 2021];13(11):e237212. Disponível em: <https://casereports.bmj.com/content/13/11/e237212>
42. Abassi Z, Rosen S, Lamothe S, Heyman SN. Why Have Detection, Understanding and Management of Kidney Hypoxic Injury Lagged behind Those for the Heart? *J Clin Med* [Internet]. 21 de fevereiro de 2019 [citado 22 de setembro de 2020];8(2). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6406359/>

43. Li X, Bayliss G, Zhuang S. Cholesterol Crystal Embolism and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 24 de maio de 2017 [citado 5 de outubro de 2020];18(6).

Disponível em:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC548594](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5485944/)

4/