

## **CAPÍTULO 9**

### **CONEXÕES FISIOPATOLÓGICAS, MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO E DE TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA E DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

Ana Beatriz Monteiro de Vasconcellos;  
Andrezza de Oliveira Mendes;  
Carlos Otávio Magaldi Filho;  
Gustavo Mello Gomes de Matos;  
Henrique Heber Sousa Júnior;  
Lenny Gabriela Giese Urresti;  
Luana Francisca Gonchorek de Paula;  
Patrícia Neves Ximenes;  
Taís Neves Noujaim Miotto.

---

#### **RESUMO**

A relação entre doença renal crônica (DRC) e doenças cardiovasculares (DCV) é uma preocupação crescente na saúde pública, devido à prevalência e ao impacto significativo na morbidade e mortalidade. A associação entre essas condições é complexa e multifacetada. A DRC é um importante fator de risco para o desenvolvimento de DCVs. A disfunção renal contribui para a dislipidemia, hipertensão arterial, inflamação crônica e disfunção endotelial, que são elementos chave na patogênese das DCVs. Além disso, a DRC causa alterações metabólicas e hormonais que podem promover o desenvolvimento de aterosclerose e outras DCV. As DCV também desempenham um papel relevante na progressão da DRC. A aterosclerose acelerada, a calcificação vascular e a hipertrofia cardíaca são comuns em pacientes com DRC e contribuem para a progressão da disfunção renal. Fatores de risco cardiovascular, como diabetes mellitus e hipertensão, também são causas frequentes de DRC. A prevenção e o manejo dessas condições exigem uma abordagem integrada e multidisciplinar. Estratégias para o controle da pressão arterial, otimização do perfil lipídico, controle glicêmico adequado e promoção de um estilo de vida saudável são fundamentais para reduzir o risco de DCV e retardar a progressão da DRC. O monitoramento regular da função renal e cardiovascular, juntamente com o tratamento precoce de complicações, são outros pontos relevantes para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes. Abordagens integradas e multidisciplinares são, portanto, necessárias para melhorar os resultados clínicos dos pacientes.

**Palavras-chave:** Doença renal crônica. Diálise renal. Nefropatias. Doenças cardiovasculares. Hipertensão.

## 1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é definida como uma patologia sistêmica que afeta aproximadamente 10% da população. Os dados mostram diferenças na prevalência da DRC entre os países, porém indicam um aumento acentuado nas últimas décadas devido ao envelhecimento da população mundial e da incidência de diabetes mellitus, que se tornou a principal causa da DRC<sup>1</sup>. Atualmente, essa condição é considerada um problema de saúde pública, responsável por altas taxas de mortalidade devido a sua associação com doenças cardiovasculares (DCV)<sup>2</sup>.

As DCV, portanto, são prevalentes em pacientes com DRC, enquanto a DRC subsequente é um fator de risco significativo para DCV. Pacientes com DRC têm um risco aumentado de eventos cardiovasculares ou morte do que de progressão para doença renal em estágio terminal (DRT)<sup>3</sup>. Vários estudos indicam que pessoas com doença renal sofrem um processo de envelhecimento acelerado, o que precipita o desenvolvimento de patologias, incluindo DCV, geralmente associadas à idade avançada<sup>4</sup>.

Esforços consideráveis têm sido feitos para retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DRC. Novas estratégias farmacológicas retardam a progressão das DCV e reduzem a morbidade e mortalidade dos pacientes com DRC<sup>5</sup>. Métodos de terapia de substituição renal, por sua vez, oferecem maior capacidade de purificação e redução de efeitos adversos. Porém, o desenvolvimento de DCV em pacientes com DRC ainda não foi interrompido. Isso pode ocorrer, pois, quando a DRC é diagnosticada, a patologia vascular já está avançada e irreversível<sup>6</sup>.

As causas do dano vascular na DRC são complexas. Entre as teorias propostas nos últimos anos para explicar a alta frequência de DCV em pacientes renais, uma afirma que a senescência das células do sangue periférico (imunossenescência) e das células vasculares (senescência vascular) pode estar envolvida na iniciação e perpetuação da doença vascular, que surge precocemente em pacientes com DRC<sup>5,7</sup>.

Algumas terapias utilizadas com sucesso em outras patologias, como as DCV, foram testadas em ensaios para evitar a progressão para doença renal terminal. As estatinas com papel cardioprotetor apresentam resultados não benéficos em pacientes com DRC<sup>8</sup>. Estudos, no entanto, demonstraram que as estatinas em altas doses podem melhorar a função renal<sup>9</sup>. Agentes antiplaquetários também podem ter efeitos diferentes na doença renal terminal. Além disso, outras terapias, entre elas, antioxidantes, terapias com bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), melhoram a função renal na doença renal terminal<sup>8</sup>.

## **2. EPIDEMIOLOGIA DAS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES NA DRC**

Em uma revisão sistemática e meta-análise que incluiu mais de 1 milhão de indivíduos e considerou a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de 95 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> como ponto de referência, o risco independente de morte foi de 1,18 para 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. O mesmo estudo identificou uma mortalidade cardiovascular paralela ao risco de morte. Independentemente da TFGe, a relação albumina creatinina urinária (ACR) foi associada ao risco de todas as causas e morte cardiovascular de forma linear, sem efeitos de limiar<sup>10</sup>.

A prevalência de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), um importante precursor da insuficiência cardíaca congestiva (IC), está inversamente relacionada à gravidade da disfunção renal. A prevalência de HVE é apenas modestamente elevada em pacientes com DRC em estágio G2, enquanto atinge 70-80% em pacientes com insuficiência renal em diálise. Em pacientes com DRC estágio G2-5 e IC, a prevalência de fração de ejeção (FE) preservada é de 60% e de FE reduzida de 40%. O risco de morte nestes dois tipos de IC está inversamente associado à TFGe<sup>11</sup>. Em pacientes em diálise regular, o tipo de FE preservada (cerca de 80%) é mais comum do que o tipo de FE reduzida e ambas as formas de IC indicam um alto risco de morte<sup>12</sup>.

Semelhante ao risco das complicações cardiovasculares, a TFGe e a proteinúria estão relacionadas ao risco incidente de acidente vascular cerebral de forma gradual<sup>12-15</sup>. A DRC e a albuminúria também são associadas a um risco aumentado de doença vascular periférica e aneurismas da aorta em todos os estágios e a níveis progressivamente mais elevados de albuminúria<sup>16,17</sup>. Entre os pacientes em diálise crônica, a prevalência dessa complicação varia de 23 a 46% dependendo do método de avaliação e a doença tem uma gravidade quase única, com um excesso de risco independente de 77% para mortalidade<sup>18</sup>.

## **3. DRC, DCV E FATORES DE RISCO COMPARTILHADOS**

Segundo classificação da National Kidney Foundation<sup>19</sup>, a DRC corresponde a identificou cinco estágios, sendo a DRC precoce descrita como estágios 1-3. Anormalidades estruturais, presença de proteinúria persistente ou hematuria são características da presença dos estágios 1 e 2, enquanto a Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) entre 30 e 59ml/min/1,73 m<sup>2</sup> em pelo menos duas ocasiões, com intervalo mínimo de 3 meses, a definição de estágio 3. Esse é o primeiro estágio que pode ser detectado na química sérica, sendo responsável pela grande maioria das pessoas que classificadas com DRC em registros de doenças de clínica geral<sup>19</sup>.

O curso da DRC precoce é quase sempre subclínico. Em estudo transversal, Varma et al<sup>20</sup> observou que 9,54% dos indivíduos saudáveis avaliados apresentavam estágios iniciais de DRC. Os resultados foram baseados em um perfil investigativo que incluiu exame de urina de rotina,

microalbuminúria semiquantitativa, creatinina sérica, perfil lipídico e glicemia de jejum. A TFG foi calculada a partir da equação do estudo Modification of Diet in Renal Diseases (MDRD)<sup>21</sup>. Usando os mesmos cálculos e equações, estima-se que até 10% da população adulta dos Estados Unidos têm DRC precoce, fato que aumenta com a idade para aproximadamente 20% acima dos 65 anos e mais de 30% acima dos 80 anos<sup>22,23</sup>.

A triagem e detecção de estágios iniciais da DRC podem ajudar a instituir intervenções capazes de retardar a progressão da doença<sup>22</sup>. Com base nos dados mencionados, a ênfase no tratamento e na intervenção deve ser transferida para as fases iniciais da doença renal crônica, uma vez que a identificação precoce por meio da instituição de programas de rastreamento pode melhorar o impacto da DRC e atrasar ou mesmo interromper a sua progressão<sup>22,23</sup>.

### **3.1 FATORES DE RISCO MÚTUOS**

Os fatores de risco tradicionais e mútuos entre DCV e DRC são idade, hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia, uso de tabaco, histórico familiar e sexo masculino. A hipertensão arterial, os níveis de glicose e lipídios, assim como o uso do tabaco podem ser alterados. Os metabólitos tóxicos produzidos pela uremia na doença renal crônica, assim como as condições que alteram o metabolismo de elementos químicos, como cálcio e fósforo, por sua vez, são responsáveis pelo excesso de DCV em pacientes com DRC e conhecidos como fatores de risco não tradicionais<sup>23,24</sup>.

### **3.2 A IMPORTÂNCIA DA MICROALBUMINÚRIA**

Um achado comum na hipertensão, diabetes e dislipidemia é a microalbuminúria, que é um preditor importante para identificar indivíduos em risco de progressão da doença renal<sup>22</sup>. Em pacientes com nefropatia diabética, observa-se um aumento significativo na incidência de mortalidade com o surgimento de proteinúria. Ensaio que, nesse caso, buscaram reduzir a incidência e progressão da proteinúria por meio do bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) foram bem-sucedidos. Mas, uma vez estabelecida a nefropatia, o efeito benéfico do bloqueio do SRAA não foi observado, sendo a intervenção precoce relevante para impedir a progressão da doença<sup>25</sup>. A hipertensão, por sua vez, está ligada à DRC, estabelecendo um ciclo vicioso. Indivíduos hipertensos com pressão de pulso aumentada e proteinúria apresentam maior incidência de mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca<sup>26</sup>.

Causa mais evitável de DCV, o tabagismo também tem sido relacionado à patogênese da DRC. Especificamente, a estimulação das terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares pela nicotina resulta em níveis aumentados de epinefrina e norepinefrina, com subsequente aumento nos níveis de pressão arterial (PA), ativação do SRAA, aumento na TFG e, finalmente, na pressão intraglomerular. Além disso, foi observada uma

associação da gravidade da albuminúria com o número de cigarros fumados<sup>27</sup>.

Alguns estudos avaliaram a proteinúria como um preditor de mortalidade cardiovascular e outros reconheceram uma associação estatisticamente significativa para pelo menos um sexo<sup>28-31</sup>. Sinal precoce de doença renal diabética, a microalbuminúria – definida como excreção urinária de albumina entre 30 mg e 300 mg/24 horas – está associada à DCV em análise transversal<sup>22</sup>. Indivíduos com microalbuminúria, com ou sem diabetes, apresentam maior prevalência de fatores de risco para DVC, incluindo hiperlipidemia, hipertensão, IMC, resistência à insulina e histórico de tabagismo, em comparação com indivíduos sem microalbuminúria<sup>30,32</sup>.

Jager et al<sup>28</sup> estabeleceram uma associação positiva de microalbuminúria e aumento da espessura médio-intimal da artéria carótida em indivíduos hipertensos, enquanto Dell'Omo et al<sup>26</sup> observaram HVE concêntrica mais frequente em homens hipertensos com microalbuminúria. Outros aspectos correlacionados com a presença de microalbuminúria são qualquer evidência eletrocardiográfica de isquemia miocárdica, assim como a geometria e massa ventricular esquerda anormais em indivíduos com HVE<sup>28,30</sup>.

Apesar de a prevalência da microalbuminúria ser baixa entre os adultos jovens, ela aumenta com a idade, correspondendo a cerca de 8 a 10% na população idosa em geral e sendo ainda maior na presença de hipertensão e/ou diabetes, com 20% e 30%, respectivamente. Estudos demonstraram que a microalbuminúria pode ser considerada um fator independente para o desenvolvimento de DCV e algumas constatações apoiam esse fato<sup>28,30</sup>. Inicialmente, o limiar tradicional da relação albumina/creatinina urinária que correlaciona microalbuminúria com DCV foi reduzido de 2,5 mg/mmol em homens e 3,5 mg/mmol em mulheres para 1 mg/mmol ou até menos<sup>22</sup>. Também foi demonstrado que a progressão da microalbuminúria em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está independentemente associada a um risco aumentado de doença cardiovascular<sup>31-33</sup>.

Os resultados do estudo Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) sugeriram que durante o tratamento qualquer redução no risco para o desfecho primário – infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e mortalidade cardiovascular – foram associados a uma redução proporcional da excreção urinária de albumina<sup>34</sup>. Em meta-análise de coortes da população em geral, Matsushita et al<sup>35</sup> avaliaram a associação existente entre albuminúria e mortalidade por todas as causas, assim como cardiovascular. Houve associação linear entre albuminúria e mortalidade na escala log-log, independentemente da TFGe e dos fatores de risco convencionais, sugerindo que a microalbuminúria fornece informações prognósticas adicionais além da TFGe isoladamente.

Embora a associação entre a excreção urinária de albumina e o risco de DCV esteja sob investigação, ainda não há uma explicação clara de como

a microalbuminúria está ligada ao risco cardiovascular. Não é claro se a microalbuminúria causa aterotrombose ou vice-versa. O fato de compartilharem fatores de risco comuns com processos fisiopatológicos idênticos pode estar subjacente a essa associação. Considera-se que a existência de microalbuminúria possa indicar a gravidade do dano aos órgãos-alvo e um estado inflamatório onde a disfunção endotelial generalizada e anormalidades no sistema da cascata de coagulação são presentes<sup>35,36</sup>. Esta característica pode tornar a proteinúria um novo fator de risco para DCV, que desempenha um papel causal direto na progressão da doença vascular<sup>36,37</sup>.

### **3.3 DRC E MECANISMOS PATOGENÉTICOS**

#### **3.3.1 O papel do óxido nítrico**

A desregulação dos mecanismos intrínsecos que mantêm a homeostase do endotélio vascular foi descrita. Considera-se que esse desarranjo desempenha um papel importante tanto no início quanto na progressão da aterosclerose. Os níveis de óxido nítrico (NO), um mediador derivado do endotélio importante, foram examinados. O NO apresenta várias propriedades, principalmente vasodilatação potente, juntamente com características antiplaquetárias, antiproliferativas, antiadesivas, redutoras de permeabilidade e anti-inflamatórias<sup>37</sup>.

Em um estudo de base populacional com 645 participantes, comparando indivíduos com metabolismo normal e anormal da glicose, além do DM2, a síntese endotelial de NO foi prejudicada em grupos com metabolismo anormal da glicose e DM2. A síntese de NO foi avaliada pela medição ultrassonográfica da dilatação da artéria braquial, dependente do endotélio e mediada pelo fluxo. Foi descrito que em indivíduos com DM2 e em indivíduos com microalbuminúria, independentemente do estado glicêmico, houve uma dilatação mediada por fluxo e dependente do endotélio prejudicada da artéria braquial<sup>37</sup>. A síntese defeituosa de NO endotelial, portanto, é uma característica essencial que está subjacente à interligação da microalbuminúria com o risco de DCV. Porém, a relação causal ainda precisa ser esclarecida, pois ainda não está claro se a microalbuminúria causa disfunção endotelial ou vice-versa<sup>37,38</sup>.

#### **3.3.2 Glicocálce e endotélio**

Descobertas indicam que o endotélio vascular exerce uma função relevante na determinação da permeabilidade da albumina, por meio da glicocálce, uma molécula que preenche as fenestras endoteliais e desempenha um papel fundamental na permeabilidade, especificamente tamanho glomerular e seletividade de carga. Defeitos no glicocálce endotelial têm sido associados não apenas à microalbuminúria, mas também à patogênese da aterosclerose. Considera-se que a penetrância da albumina pelo glomérulo reflete um vazamento transvascular generalizado de albumina

e possivelmente de outras partículas de lipoproteínas na parede arterial, contribuindo assim para a aterosclerose<sup>39</sup>.

### **3.3.3 Inflamação e marcadores inflamatórios**

Processos celulares, como inflamação e resistência à insulina, por meio de mecanismos de estresse oxidativo, têm sido envolvidos na patogênese da aterosclerose. Análise post-hoc de pacientes com creatinina elevada, o estudo Heart Outcomes and Protection (HOPE)<sup>40</sup> não encontrou benefício da vitamina E nos resultados de doenças cardiovasculares. Porém, uma redução nos eventos de doenças cardiovasculares com vitamina E foi demonstrada pelo ensaio de Secondary Prevention with Disease (SPACE)<sup>41</sup>. A acetilcisteína, outro agente antioxidante, também diminuiu a progressão da DCV em pacientes com insuficiência renal<sup>42</sup>.

A inflamação crônica de baixo grau pode ser determinada pela medição de marcadores relacionados à microalbuminúria, como níveis plasmáticos de proteína C reativa e citocinas como IL-6 e TNF- $\alpha$ . A proteína C reativa (PCR) pode não ser apenas um forte indicativo para condições inflamatórias, mas também a mediadora para o início e a progressão da aterosclerose, pois está envolvida na iniciação, formação e ruptura da placa<sup>43,44</sup>. No estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)<sup>45</sup>, a PCR inicial foi um preditor independente de mortalidade por todas as causas e por doença cardiovascular.

Outras citocinas pró e anti-inflamatórias, incluindo IL-10 e TNF- $\alpha$ , também podem desempenhar um papel no desenvolvimento de DCV na DRC<sup>42-44</sup>. Porém, mais estudos moleculares e clínicos precisam ser realizados para identificar se a inflamação de baixo grau, a disfunção endotelial e a microalbuminúria estão ligadas ou se são consequências umas das outras. Os estudos não foram capazes de esclarecer se a microalbuminúria aumenta de forma independente a disfunção endotelial e a inflamação de baixo grau<sup>43,44</sup>.

A relação albumina/creatinina na urina tem sido recomendada como a medida preferida de albuminúria para a definição e o estadiamento da DRC, por diretrizes clínicas e laboratoriais. Em termos de custo, a tira reagente de urina é utilizada para triagem inicial, pois além de ter um custo acessível, pode ser facilmente realizada no local de atendimento<sup>19</sup>. Mas, os resultados de uma meta-análise, que avaliou o papel independente da albuminúria na mortalidade, demonstraram que o vestígio de proteína na urina no teste da tira reagente estava associado a um aumento no risco de mortalidade, sendo consistente com o fato de 60% dos indivíduos com vestígios na tira reagente terem microalbuminúria. A descoberta sugere que, embora a tira reagente seja uma medida menos precisa da albuminúria, ainda é útil para a estratificação de risco<sup>46</sup>.

### **3.3.4 Adiponectina e DRC**

A adiponectina é um biomarcador da síndrome metabólica, que está intimamente correlacionada à doença renal. Seus níveis estão inversamente relacionados a vários parâmetros metabólicos, como índice de massa corporal e níveis de glicose<sup>42,47</sup>. Em um estudo de coorte de pacientes em hemodiálise crônica, foi verificado que a redução dos níveis plasmáticos de adiponectina está associada ao aumento do risco de mortalidade por doença cardiovascular<sup>47</sup>.

### **3.3.5 Anemia e DRC**

Anemia devido à diminuição da produção de eritropoetina (EPO) é comumente observada na DRC. É importante saber que pacientes com DRC precisam de terapia de reposição de EPO, para aumentar os níveis de hematócrito para um nível normal. O uso de ferro dextrano intravenoso e diálise inadequada tem sido associado a resultados cardiovasculares adversos em pacientes em hemodiálise com insuficiência cardíaca preexistente e doença cardíaca isquêmica. O ferro não gera apenas radicais livres derivados do oxigênio, que causam danos às coronárias, mas também induzem HVE. Raramente, a anemia em pacientes com DRC é macrocítica, mas esse achado pode estar associado à dilatação mediada pelo fluxo prejudicada pela disfunção endotelial. A anemia macrocítica na DRC, portanto, pode ser um fator de risco independente para um aumento de eventos CV<sup>42</sup>.

## **4. DRC, DCV E MECANISMOS PATOGENÉTICOS**

### **4.1 DIMETILARGININAS**

Derivadas de aminoácidos metilados, as dimetilargininas são moléculas bioquímicas envolvida na patogênese da DRC. São geralmente são excretadas na urina como produtos de degradação de proteínas e seus níveis urinários se elevam em condições clínicas relacionadas ao aumento da degradação de proteínas, como crescimento tumoral e doenças neurodegenerativas<sup>48,49</sup>. A metilação pós-tradução de resíduos de arginina resulta na formação de 2 isômeros, conhecidos como dimetilargininas assimétricas e simétricas. Os níveis circulantes de dimetilarginina assimétrica (ADMA) são regulados por sua liberação de proteínas metiladas, filtração glomerular e degradação enzimática pela dimetilarginina-dimetilamino-hidrolase (DDAH)<sup>50</sup>.

A ADMA atua como um inibidor endógeno da síntese de NO e, portanto, contrarregula suas propriedades favoráveis. Foi observado que os níveis de dimetilarginina eram mais altos em indivíduos com DRC, onde a perda da atividade da DDAH contribui mais para concentrações elevadas de ADMA do que a redução da filtração glomerular. Porém, a forma isomérica de ADMA, dimetilarginina simétrica (SDMA), embora elevada na doença renal, não tem efeito inibitório na síntese do NO in vivo. A SDMA, no entanto, é mais abundante que a ADMA, se tornando, com isso, um marcador



endógeno da função renal, devido à sua excreção renal exclusiva A ADMA é agora considerada um marcador de disfunção endotelial em humanos devido à sua inibição do NO<sup>50,51</sup>.

Estudos que avaliaram os mecanismos fisiopatológicos da aterogênese em modelos animais sugeriram que os níveis de ADMA aumentaram precocemente na formação da aterogênese, indicando que ela pode ser um possível fator causal<sup>52-55</sup>. Schwedhelm et al<sup>48</sup> observaram que os níveis de ADMA foram elevados, independentemente da função renal, em pacientes com DRC incipiente, sugerindo que outros mecanismos, além da filtração glomerular prejudicada, podem contribuir para o acúmulo de ADMA. Consequentemente, considera-se que não apenas polimorfismos genéticos em DDAH1 alteram a atividade de DDAH-1, mas que a atividade de DDAH-2 também é afetada pelo equilíbrio redox<sup>50,51</sup>.

A regulação positiva dos níveis de ADMA reduz a geração de NO, que está subjacente a muitos dos sintomas clínicos relacionados às doenças renais e suas complicações vasculares. Em relação ao SDMA, seu potencial papel patogênico na doença vascular é provavelmente mediado pela geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) em monócitos e pela ativação de canais de cálcio operados por armazenamento. Considerando que vários estudos mostraram uma ligação entre DCV e cerebrovasculares com níveis plasmáticos de ADMA e SDMA, mais estudos experimentais e clínicos precisam ser realizados para esclarecer o papel dos derivados de aminoácidos metilados no desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares<sup>50,51</sup>.

## **4.2 BUFADIENOLÍDEOS**

Grupo de hormônios esteroides, os bufadienolídeos podem atuar como uma ponte entre a DRC e a DCV. Juntamente com os cardenolídeos – dos quais a digoxina é um derivado –, esse grupo de hormônios pertencem a uma classe de substâncias circulantes conhecidas como glicosídeos cardíacos. Eles possuem características estruturais e fisiológicas diferentes, mas com um mecanismo de ação bastante semelhante. Os bufadienolidos têm a capacidade de inibir a bomba de Na-K-ATPase, induzindo assim natriurese, vasoconstrição e aumento da PA, assim como atividade inotrópica cardíaca. São sintetizados no córtex adrenal e na placenta, e observações experimentais em ratos mostraram que, em situações caracterizadas por expansão de volume, foi observado aumento de secreção nos níveis cerebrais e plasmáticos<sup>52,53</sup>.

A marinobufagenina é o composto de bufadienolídeos mais estudado, sendo isolada de mamíferos<sup>53,54</sup>. Estudos experimentais demonstraram que o desenvolvimento de insuficiência renal é acompanhado por sobrecarga crônica de volume e aumento dos níveis de marinobufagenina<sup>54-56</sup>. Sua função também tem sido envolvida no desenvolvimento de fibrose na cardiomiopatia urêmica experimental, dado confirmado pela observação de

que após a imunização contra a marinobufagenina, a taxa de hipertrofia cardíaca e disfunção diastólica enfraqueceu significativamente<sup>56</sup>.

Comparando esses dados com evidências de que a espirolactona atenua a fibrose cardíaca e a cardiomiopatia, tanto na nefrectomia parcial como nos modelos de infusão de marinobufagenina, os pesquisadores constataram que o composto pode ser responsável por algumas das lesões cardíacas atribuídas à aldosterona e que os antagonistas mineralocorticoides podem produzir alguns de seus efeitos benéficos pelo antagonismo da sinalização da marinobufagenina por meio da Na-K-ATPase<sup>56</sup>. Além disso, o conceito de fibrose cardíaca induzida pela marinobufagenina gerou um interesse crescente, com estudos envolvendo outros órgãos que estão interrelacionados ao músculo cardíaco, como o rim. Foi descrita deposição de colágeno periglomerular e peritubular, assim como fibrose renal e progressão da doença renal. Por isso, é importante que os pesquisadores conduzam uma série de estudos *in vitro* e *in vivo* para bufadienólídeos em humanos e determinem uma associação entre DRC e DCV<sup>57</sup>.

#### **4.3 HOMOCISTEÍNA, FÓSFORO E FGF-23**

Condições como hiper-homocisteinemia, que estão associadas ao aumento do risco de doenças cardiovasculares, provaram ser ainda mais prejudiciais em pacientes com insuficiência renal submetidos a hemodiálise. Mas, existem dados limitados entre a relação entre os níveis de homocisteína e o risco de DCV em pacientes nos estágios iniciais da doença renal crônica. A análise de uma coorte de veteranos dos Estados Unidos com DRC estágio 3 demonstrou que os níveis séricos de fósforo > 3,5 mg / dL eram preditores independentes de mortalidade por todas as causas. Da mesma forma, quaisquer anormalidades no metabolismo do fosfato de cálcio, que são prevalentes em pacientes submetidos à hemodiálise, precisam ser investigadas precocemente no curso da DRC. O metabolismo mineral promove calcificação e rigidez vascular, levando ao aumento da pressão de pulso, redução da pressão de perfusão coronária e HVE<sup>42</sup>.

Estudos indicaram que um índice poderia ser usado para interpretar o impacto da DRC no sistema cardiovascular na presença de HVE. A HVE é a anormalidade cardíaca estrutural mais frequente em pacientes com DRC, sendo uma forte preditora de sobrevida e eventos cardiovasculares em pacientes em diálise. Hipertensão, anemia, desequilíbrio de fluidos e eletrólitos, assim como estresse oxidativo, inflamação e ativação de fatores de crescimento de células musculares e colágeno, podem ter um papel relevante no desenvolvimento de HVE e disfunção diastólica. Estudos também demonstraram que a prevalência de HVE varia de 34% a 78%, com valores crescentes correlacionados com a deterioração da função renal<sup>58,59</sup>.

Pacientes em diálise têm uma taxa de ocorrência de HVE de 75%, com uma associação com piores resultados cardiovasculares. Um estudo com 455 pacientes hipertensos não diabéticos, livres de doenças cardiovasculares, e com TFG >30ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>, examinou a relação

entre massa ventricular esquerda (MVE) e redução leve a moderada da função renal. Foi observado um aumento progressivo da prevalência de HVE com redução da função renal e uma associação inversa entre TFG e MVE, independente de potenciais fatores de confusão, ou seja, carga de PA em 24 horas<sup>60</sup>. Além disso, em estudo com afro-americanos com DRC estágio 3, menor TFG e menor hemoglobina foram associados à HVE. Também foi verificado que o dano renal subclínico pode ser associado ao comprometimento da reserva de fluxo coronariano devido ao aumento da fibrose miocárdica<sup>61</sup>.

A fibrose aumenta de acordo com os níveis elevados de fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23), que são observados em pacientes com DRC. O FGF-23 é um hormônio secretado por osteoblastos e osteócitos, que ajuda a manter a homeostase do fosfato em pacientes com DRC<sup>62,63</sup>. A fibrose miocárdica é detectada na análise post mortem ou por meio de biópsia endocárdica. Por isso, a detecção precoce de HVE e disfunção de VE em pacientes com DRC pode produzir uma melhora nos resultados cardiovasculares adversos de pacientes com DRC<sup>64,65</sup>.

#### **4.4 CISTATINA C, EQUAÇÕES eTFG E NT-proBNP**

Em estudo, Aston et al<sup>66</sup> verificaram que a cistatina C e a b2-microglobulina tiveram melhor desempenho do que a PCR-as na previsão de DCV em toda a população acometida que avaliaram. Eles concluíram que suas descobertas estão de acordo com uma abordagem estabelecida para usar TFGe baseada em creatinina, cistatina e ACR para identificar a população de alto risco com DRC. Esse estudo sugere que marcadores específicos do coração, como cTnT, NT-proBNP e cistatina C, seriam mais úteis para prever resultados de DCV na população com DRC.

### **5. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO**

#### **5.1 TESTE DE ESTRESSE**

No paciente sintomático ou potencial receptor de transplante assintomático, o teste de estresse funcional e a imagem coronariana não invasiva são usados para quantificar a carga da aterosclerose, avaliar o prognóstico e estratificar o risco dos indivíduos para revascularização coronariana ou otimização médica. Esses exames são mais utilizados em indivíduos com DRC avançada do que naqueles com função renal preservada. Porém, existem diferenças importantes em relação ao uso dessas modalidades no contexto da DRC versus aqueles com função renal preservada<sup>67</sup>.

#### **5.2 PREVISÃO DE DAC ANATÔMICO**

O teste ergométrico e a imagem de perfusão farmacológica reduziram a acurácia na detecção de DAC na DRC, com maior taxa de testes falso-negativos e falso-positivos. Entre os candidatos a transplante renal, tanto a

cintilografia de perfusão miocárdica quanto a ecocardiografia sob estresse com dobutamina apresentam acurácia moderada na detecção de aterosclerose obstrutiva<sup>68,69</sup>.

### **5.3 TESTES DE ESTRESSE VERSUS ANGIOGRAFIA CORONÁRIA EM POTENCIAIS RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL**

Existem várias ressalvas relacionadas ao uso de testes funcionais na DRC. O teste ergométrico é frequentemente limitado pela incapacidade dos pacientes com DRC de atingir cargas de trabalho diagnóstico<sup>70</sup>. O teste de esforço na população com DRC também é limitado por anomalias eletrocardiográficas basais, como, por exemplo, HVE, que podem reduzir a capacidade de detectar alterações do segmento ST durante o exercício. A maioria dos dados existentes, por sua vez, foi obtida em estudos de candidatos a transplante, ou seja, são incertos para pacientes em diálise ou candidatos não transplantados que provavelmente terão mais comorbidades, menor capacidade funcional e maior carga de aterosclerose. Por fim, a prevalência de lesões ateroscleróticas obstrutivas aumenta à medida que a TFGe diminui<sup>71</sup>.

Considerando a probabilidade elevada de aterosclerose e a sensibilidade moderada dos testes não invasivos, os testes não invasivos podem ter um baixo valor preditivo negativo e podem não excluir a presença de doença funcionalmente significativa ou anatomicamente de alto risco. Assim, manter um alto índice de suspeita é fundamental na avaliação de testes cardíacos não invasivos em pacientes com DCV e DRC<sup>71</sup>.

O escore de cálcio da artéria coronária ou a angiotomografia computadorizada podem oferecer vantagens significativas sobre as modalidades de imagem funcional no contexto da DRC. Em uma comparação entre escore de cálcio arterial coronariano, angiotomografia computadorizada, exercício ou tomografia por emissão de fóton único (SPECT) sob estresse farmacológico, na qual estenose >50% foi detectada por angiografia coronária quantitativa em 138 candidatos a transplante, o escore de cálcio arterial coronariano e SPECT tiveram resultados apenas modestos. especificidade (67% e 53%) e sensibilidade (77% e 82%), e a angiotomografia computadorizada apresentou alta sensibilidade (93%), mas baixa especificidade (63%)<sup>68</sup>.

No entanto, os riscos de lesão renal aguda (LRA) precisam ser considerados com a angiotomografia computadorizada, principalmente na DRC em estágio avançado. Em candidatos a transplante renal pré-diálise com TFGe média de 12,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a angiotomografia computadorizada foi associada a uma incidência de 12% de LRA e com maior incidência entre aqueles com diabetes ou doses de contraste >0,8 ml/kg, mas a creatinina retornou aos valores basais dentro de 1 mês em todos os pacientes e nenhum necessitou de diálise<sup>72</sup>.

## **6. PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES**

### **6.1 REDUÇÃO DA INGESTÃO DE SÓDIO E CONTROLE DA SOBRECARGA HÍDRICA**

O controle da ingestão de sódio e a limitação da sobrecarga hídrica são considerados fundamentais para a intervenção de proteção cardiovascular em pacientes com DRC e em diálise. As diretrizes da Kidney Disease Global Outcomes (KDIGO)<sup>73</sup> recomendam a redução da ingestão de sódio para menos de 2g de sódio/dia – correspondente a cerca de 5 g de cloreto de sódio/dia – em pacientes com DRC com hipertensão. Porém, essas recomendações não são aplicadas de forma eficaz. No estudo Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC), somente uma minoria de pacientes apresentava sódio urinário <90 mMol/24 (ou seja, <2 g de sódio por dia)<sup>74</sup>.

A dificuldade de educar pacientes com DRC na redução e manutenção de uma baixa ingestão de sódio a longo prazo foi demonstrada em 2 ensaios clínicos randomizados (ECR) que testaram programas educacionais, incluindo dispositivos para automedicação de sódio na urina em pacientes com DRC em estágio G3-4<sup>75,76</sup>. Nos 2 ensaios foram registradas reduções muito modestas na excreção urinária de sódio em 24 horas e na pressão sistólica ambulatorial de 24 horas, equivalente a cerca de 2 mmHg. A adesão a uma dieta pobre em sódio continua sendo uma necessidade clínica não atendida em pacientes com DRC não dialíticos. O estudo de Agarwal et al<sup>77</sup> registrou que a clortalidona adicionada aos diuréticos de alça em pacientes hipertensos com DRC resistentes ao tratamento melhora com segurança os valores de monitoramento ambulatorial da PA em 24 horas.

Porém, tanto a furosemida quanto as tiazidas são usadas menos do que o necessário em pacientes com DRC<sup>78</sup>. O uso inadequado de diuréticos na DRC se deve à necessidade de uma vigilância mais rigorosa dos pacientes tratados com esses medicamentos, o que não pode ser garantido em contextos com recursos limitados. Biomarcadores da função do VE e do status do volume, como o peptídeo natriurético cerebral (BNP) e o pró-BNP, não foram testados especificamente como referências no tratamento de pacientes com DRC. Em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção (FE) reduzida, uma estratégia de terapia com NT-proBNP não foi mais eficaz do que ade tratamento usual na obtenção de melhores resultados<sup>79</sup>.

A espectroscopia de impedância corporal, que detecta sobrecarga de fluidos, pode ser útil na identificação de pacientes com DRC que apresentam sobrecarga de fluidos (cerca de 40%) e aqueles com depleção de volume (cerca de 20%)<sup>80,81</sup>. A ultrassonografia pulmonar detecta o acúmulo de água na área mais crítica do sistema circulatório em um estágio pré-clínico e pode, portanto, ser importante para orientar o tratamento em pacientes com DRC, que normalmente apresentam disfunção do VE<sup>82</sup>. O Lung Ultrasound Study<sup>83</sup> mostraram que a aplicação sistemática dessa técnica reduziu o risco de episódios repetidos de insuficiência cardíaca descompensada e eventos

cardiovasculares em pacientes em hemodiálise, mas encontrou diferença no desfecho primário, que foi composto por morte por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal e insuficiência cardíaca descompensada.

São necessários estudos para avaliar outras metas de redução de sódio em pacientes com DRC. Da mesma forma, são necessários estudos que avaliem a sobrecarga hídrica por meio da ultrassonografia pulmonar ou da espectroscopia de impedância corporal no manejo da insuficiência cardíaca em pacientes com DRC, considerando que a insuficiência cardíaca, juntamente com o infarto agudo do miocárdio, é a segunda causa cardiovascular de morte na população em diálise<sup>84</sup>.

## **6.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA HIPERTENSÃO**

A meta de PA em pacientes com DRC é definida pelas diretrizes atuais do KDIGO como inferior a 120/80 mmHg<sup>73</sup>. A recomendação do KDIGO especifica que a PA deve ser medida pela PA padronizada de consultório, a métrica adotada no Systolic Blood Pressure Trial<sup>85</sup>. Como a PA de consultório padronizada é difícil de implementar fora de clínicas especializadas e devido ao risco potencial de eventos adversos em uma população frágil e multimórbida, como a população com DRC, uma meta mais conservadora (<130/80 mmHg) é considerada mais segura e apropriada<sup>86,87</sup>.

Com base em estudos, as diretrizes do KDIGO recomendam iniciar o tratamento da hipertensão com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou com um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) em pacientes com DRC em estágio 1–4 com DM2 e albuminúria ( $\geq 3$  mg/mmol ou  $\geq 30$  mg/g) e sugerir os mesmos medicamentos para quem não tem diabetes. Além disso, os IECA e os BRA são sugeridos como tratamento inicial em pacientes com DM2 e DRC, ou seja, TFG  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> sem albuminúria, mas não em pacientes não diabéticos. Essas diretrizes recomendam a não aplicação de bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina (qualquer combinação de IECA, BRA e inibidores diretos da renina) em pacientes com DRC com ou sem diabetes<sup>88</sup>.

O KDIGO também considera que os antagonistas dos receptores mineralocorticoides são eficazes para o tratamento da hipertensão refratária, mas podem causar hipercalemia ou um declínio na função renal, especialmente entre pacientes com baixa TFG. Em pacientes transplantados renais, a meta de PA é definida em <130/80 mmHg, sendo identificada como um ponto prático e não como uma recomendação. Os IECA e os antagonistas dos canais de cálcio são recomendados como tratamento inicial em pacientes transplantados renais, sendo essa recomendação também apoiada por uma meta-análise<sup>88</sup>.

Em pacientes em tratamento de diálise crônica, o número de ensaios clínicos que testam anti-hipertensivos é limitado e nenhuma recomendação formal para metas de PA pode ser feita. O grupo de trabalho European CV Medicine (EURECAm) da European Renal Association (ERA) indica que a monitorização ambulatorial da PA (MAPA) estendida para 48 h é

aconselhável para o diagnóstico e monitoramento da hipertensão nesses pacientes, propondo uma meta de PA <130/80 mmHg. Além disso, observa que as medições da PA pré e pós-diálise são inadequadas para o diagnóstico e tratamento da hipertensão nesta população<sup>89</sup>. Um consenso anterior da American Society of Nephrology e da American Society of Hypertension estabeleceu uma meta mais conservadora para o tratamento, equivalente a <140/90 mmHg<sup>90</sup>.

Em relação ao uso de agentes anti-hipertensivos específicos, uma meta-análise de 11 estudos realizada mostrou que os IECA e os BRA não reduzem o risco de eventos cardiovasculares em pacientes em diálise<sup>91</sup>. Um estudo randomizado comparando um IECA, o lisinopril, com um betabloqueador, o atenolol, em pacientes em hemodiálise, no entanto, foi interrompido devido à clara superioridade do atenolol na prevenção de eventos cardiovasculares nesta população<sup>92</sup>.

### **6.3 EXERCÍCIO FÍSICO**

Uma revisão sistemática de estudos observacionais mostrou que em pacientes com DRC e em diálise, tanto a atividade física quanto o desempenho físico estão associados a um risco reduzido de mortalidade por todas as causas e DCV<sup>93</sup>. Uma análise observacional pós-ensaio de longo prazo em 227 pacientes em diálise – os que participaram de um estudo que investigou o efeito do exercício de caminhada no desempenho físico<sup>94</sup> – identificou que os pacientes randomizados para o braço ativo do estudo tinham um risco altamente significativo de 29% redução de hospitalizações, incluindo por complicações cardiovasculares ao longo de um acompanhamento de 36 meses<sup>95</sup>.

### **6.4 ANORMALIDADES DE CÁLCIO E FOSFATO E HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO**

Em pacientes com DRC, as decisões de tratamento se baseiam-se principalmente nos níveis séricos de fosfato, cálcio e PTH, e não em medições únicas de biomarcadores individuais. As diretrizes do KDIGO recomendam reduzir os níveis elevados de fosfato sérico para a faixa normal e manter os níveis séricos de cálcio dentro da faixa específica para idade e sexo. As opções de tratamento para reduzir os níveis elevados de fosfato sérico incluem o uso de quelantes de fosfato, a limitação da ingestão de fosfato na dieta e, em pacientes em diálise, o aumento da remoção por diálise se a hiperfosfatemia for persistente<sup>96</sup>.

Nas últimas décadas, vários novos ligantes de fosfato – sevelamer, colestilan, bixalomer, lantânio, cálcio-magnésio, nicotinamida e compostos de ferro – surgiram, sendo alguns deles causadores de efeitos pleiotrópicos<sup>97</sup>. O sevelamer e o citrato férrico reduzem os níveis séricos de FGF23, ou seja, um suposto fator de risco implicado no alto risco cardiovascular de DRC. Porém, devido à falta de ensaios controlados com placebo, considera-se que esses medicamentos possam ter um impacto favorável na doença CV

permanece não testada<sup>98,99</sup>. Os estudos sobre restrição dietética de fosfato em pacientes com DRC, por sua vez, são de qualidade inferior<sup>100</sup>. Porém, levando em conta o efeito nocivo dos alimentos processados na saúde humana<sup>101</sup>, a limitação de alimentos processados que contenham aditivos à base de fosfato parece justificável em pacientes com DRC e em diálise, como também recomendado pelas diretrizes do KDIGO<sup>96</sup>.

A prescrição adequada de diálise ajuda a manter os níveis séricos de fosfato na faixa alvo<sup>102</sup>. A hipercalcemia, uma alteração que favorece a calcificação vascular, pode ser evitada com a redução do uso de quelantes de fosfato à base de cálcio e vitamina D e o uso de baixa concentração de cálcio no dialisado (1,25–1,5 mmol/L) em pacientes em diálise. O tratamento do hiperparatireoidismo secundário depende do estágio da DRC. O nível ideal de PTH a ser atingido nos estágios G3-5 que não estão em diálise ainda está mal definido. Por isso, as diretrizes do KDIGO sugerem que os pacientes com níveis acima do limite superior normal ou com níveis crescentes devem ser avaliados para fatores modificáveis, incluindo hiperfosfatemia, hipocalcemia, ingestão elevada de fosfato e deficiência de vitamina D, em vez de tratados com agonistas dos receptores de cálcio, uma classe de medicamentos que suprime diretamente o PTH. Para pacientes em diálise, o nível alvo de PTH recomendado pelo KDIGO é de 2 a 9 vezes o limite superior normal para o ensaio<sup>96</sup>.

As opções de tratamento nestes pacientes incluem cloridrato de cinacalcete, compostos ativos de vitamina D e tratamentos para redução de fosfato ou uma combinação desses tratamentos é utilizada na prática clínica. A análise primária de um ensaio em larga escala testando cinacalcete em pacientes em hemodiálise não mostrou uma redução significativa nos resultados cardiovascular nesta população<sup>103</sup>. A supressão do FGF23 por outro agonista do receptor de cálcio, o etelcalcetido, inibiu a progressão da HVE em comparação com o alfacalcidol em um ensaio randomizado de pacientes em hemodiálise<sup>104</sup>. Porém, a HVE é um desfecho substituto fraco para mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular na população em hemodiálise<sup>105</sup>. Em pacientes com hiperparatireoidismo secundário refratário ao tratamento, a paratireoidectomia subtotal diminui os níveis séricos de PTH e está associada à redução de eventos CV e mortalidade<sup>106,107</sup>.

## **6.5 CONTROLE DA ANEMIA**

No final da década de 1990, ensaios clínicos foram realizados para testar a hipótese de que uma correção mais completa da anemia por meio de agentes estimuladores da eritropoiese poderia reduzir a DCV e melhorar a qualidade de vida. Porém, danos inesperados na normalização da hemoglobina surgiram em 3 ensaios clínicos publicados em 2006-2009. Portanto, o intervalo de metas de hemoglobina entre pacientes em diálise foi estabelecido em 10–11 g/dL nos EUA e 10–12 g/dL na Europa<sup>108-</sup>

110.



Mais recentemente, os inibidores da enzima prolil hidroxilase induzida por hipóxia (HIF-PHI), uma classe de medicamentos orais que aumentam os níveis de eritropoietina endógena, foram testados em grandes ensaios clínicos para avaliar a possibilidade de que possam levar a hemoglobina aos alvos desejados. Esses agentes são promissores para responder a uma necessidade não atendida de tratamentos não injetáveis, especialmente em pacientes com DRC que não estão em diálise, assim como naqueles em diálise peritoneal. Porém, não parecem oferecer uma vantagem clara para o tratamento da anemia na hemodiálise. Em 2021, a European Medicines Association aprovou roxadustat para o tratamento da anemia sintomática em pacientes com DRC, enquanto o comitê da Food and Drug Administration votou contra a aprovação desse medicamento<sup>111-113</sup>.

O ferro administrado por via intravenosa tem sido o padrão de tratamento entre pacientes em diálise. Um ensaio aberto e randomizado descobriu que um regime de altas doses de ferro intravenoso administrado de forma proativa estava associado a menos eventos cardiovasculares em comparação com um regime de baixas doses, administrado de forma reativa e resultou na administração de doses mais baixas do agente estimulador da eritropoiese<sup>114</sup>.

## **6.6 TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA**

### **6.6.1 Redução de LDL com terapias à base de estatinas**

Na população geral, a redução do colesterol LDL obtida com a terapia com estatinas está associada à redução proporcional de eventos vasculares<sup>115</sup>. Essas relações parecem modificadas em pacientes com DRC. De acordo com dados de meta-análise, os efeitos da redução do colesterol LDL com regimes baseados em estatinas nos eventos cardiovasculares foram progressivamente atenuados em todos os estratos da TFGe, indicando um aumento da gravidade da DRC sem demonstrar qualquer redução do risco em doentes em diálise<sup>116</sup>.

### **6.6.2 Outras terapias de redução de LDL**

Alirocumabe e evolocumabe, medicamentos licenciados para uso clínico, são anticorpos monoclonais que atuam como inibidores da pró-proteína convertase subtilisina kexin tipo 9 (PCSK9). Ambos os anticorpos reduzem os níveis de colesterol LDL e Lp(a) e os principais eventos cardiovasculares em pacientes já tratados com estatinas<sup>117,118</sup>. A redução absoluta de eventos cardiovasculares observada com evolocumabe em comparação ao placebo foi maior em pacientes com DRC mais grave<sup>118</sup>. Um oligonucleotídeo antisense direcionado a hepatócitos e ao mRNA de Lp(a) foi recentemente testado em ensaios clínicos randomizados de Fase 1 e 2. Porém, pacientes com TFG <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou com relação albumina/creatinina urinária ≥100 mg/g foram excluídos do estudo<sup>119</sup>.

#### **4.8 Não adesão em pacientes com DRC**

Devido à elevada carga de medicamentos prescritos para reduzir a progressão da DRC, hipertensão e DCV, e outras comorbidades, os pacientes com DRC representam uma população com risco muito elevado de má adesão à medicação<sup>120</sup>. Em uma revisão sistemática de 27 estudos de pacientes com DRC que não estavam em terapia renal substitutiva, a prevalência combinada de não adesão à medicação foi de 39%<sup>121</sup>. Os fatores de risco para a não adesão incluem uma elevada carga de comprimidos, eventuais eventos adversos de medicação, perturbações cognitivas e, muitas vezes, uma baixa literacia em saúde. A baixa adesão à medicação autorrelatada tem sido associada a um risco aumentado de progressão da DRC<sup>122</sup>.

Na prática clínica, a questão crítica é a detecção da não adesão. Os métodos simples (entrevistas, questionários) tendem a ser relativamente pouco confiáveis e os que fornecem a melhor informação (monitorização eletrônica, medições de medicamentos) tendem a ser mais caros e exigentes de infraestruturas<sup>123</sup>. O método ideal deve comprovar a ingestão do medicamento e fornecer histórico de dosagem. Até agora, nenhum dos métodos acessíveis preenche ambos os critérios. O teste de adesão química utilizando técnicas de cromatografia líquida e espectrometria de massa é atualmente considerado a abordagem preferida para detectar a não adesão, medindo a presença ou ausência de medicamentos na urina ou no plasma<sup>124</sup>.

A implementação desta abordagem não só detecta a não adesão, mas também tende a melhorar a adesão ao medicamento, fornecendo feedback ao paciente. Porém, o teste tem alto custo e está disponível apenas em um número limitado de laboratórios. Além disso, uma limitação dessa abordagem é a adesão do jaleco branco, em que os pacientes melhoram sua adesão ao tratamento nos dias que antecedem às consultas médicas. O cuidado em equipe, envolvendo vários profissionais de saúde, é cada vez mais recomendado para gerenciar prescrições de medicamentos complexos e apoiar a adesão medicamentosa a longo prazo<sup>125</sup>.

#### **REFERÊNCIAS**

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0158765.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296–1305.
3. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*. 2004;164:659–663.

4. Stenvinkel P, Larsson TE. Chronic kidney disease: a clinical model of premature aging. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:339–351.
5. Merino A, Portolés J, Selgas R, Ojeda R, Buendia P, Ocaña J, et al. Effect of different dialysis modalities on microinflammatory status and endothelial damage. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:227–234.
6. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N, et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1048–1056.
7. Carracedo J, Alique M, Ramirez-Carracedo R, Bodega G, Ramirez R. Endothelial extracellular vesicles produced by senescent cells: pathophysiological role in the cardiovascular disease associated with all types of diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;17:447–454.
8. Jun M, Lv J, Perkovic V, Jardine MJ. Managing cardiovascular risk in people with chronic kidney disease: a review of the evidence from randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis.* 2011;2:265–278.
9. Sanguankeo A, Upala S, Cheungpasitporn W, Ungprasert P, Knight EL. Effects of statins on renal outcome in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0132970.
10. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT, El-Nahas M, Eckardt KU, Kasiske BL, Tonelli M, Hemmelgarn B, Wang Y, Atkins RC, Polkinghorne KR, Chadban SJ, Shankar A, Klein R, Klein BEK, Wang H, Wang F, Zhang L, Liu L, Shlipak M, Sarnak MJ, Katz R, Fried LP, Jafar T, Islam M, Hatcher J, Poulter N, Chaturvedi N, Rothenbacher D, Brenner H, Raum E, Koenig W, Fox CS, Hwang SJ, Meigs JB, Cirillo M, Hallan S, Lydersen S, Holmen J, Shlipak M, Sarnak MJ, Katz R, Fried LP, Roderick P, Nitsch D, Fletcher A, Bulpitt C, Ohkubo T, Metoki H, Nakayama M, Kikuya M, Imai Y, Jassal SK, Barrett-Connor E, Bergstrom J, Warnock DG, Muntner P, Judd S, McClellan WM, Cushman M, Howard G, McClure LA, Jee SH, Kimm H, Yun JE, Wen CP, Wen SF, Tsao CK, Tsai MK, Ärnlöv J, Auguste P, Veldhuis K, Camarata L, Thomas B, Manley T. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073–2081.
11. Smith DH, Thorp ML, Gurwitz JH, McManus DD, Goldberg RJ, Allen LA, Hsu G, Sung SH, Magid DJ, Go AS. Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:333–342.
12. Antlanger M, Aschauer S, Kopecky C, Hecking M, Kovarik JJ, Werzowa J, Mascherbauer J, Genser B, Säemann MD, Bonderman D. Heart failure with preserved and reduced ejection fraction in hemodialysis patients: prevalence, disease prediction and prognosis. *Kidney Blood Press Res* 2017;42:165–176.

13. Kelly DM, Ademi Z, Doehner W, Lip GYH, Mark P, Toyoda K, Wong CX, Sarnak M, Cheung M, Herzog CA, Johansen KL, Reinecke H, Sood MM. Chronic kidney disease and cerebrovascular disease. *Stroke* 2021;52:e328-e346.
14. Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30: 1162–1169.
15. Lee M, Saver JL, Chang KH, Ovbiagele B. Level of albuminuria and risk of stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:464–469.
16. Lash JP, Go AS, Appel LJ, He J, Ojo A, Rahman M, Townsend RR, Xie D, Cifelli D, Cohan J, Fink JC, Fischer MJ, Gadegbeku C, Hamm LL, Kusek JW, Landis JR, Narva A, Robinson N, Teal V, Feldman HI. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1302–1311.
17. Matsushita K, Kwak L, Ballew SH, Grams ME, Selvin E, Folsom AR, Coresh J, Tang W. Chronic kidney disease measures and the risk of abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2018;279:107–113.
18. Garimella PS, Hart PD, O'Hare A, DeLoach S, Herzog CA, Hirsch AT. Peripheral artery disease and CKD: a focus on peripheral artery disease as a critical component of CKD care. *Am J Kidney Dis* 2012;60:641–654.
19. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(1): S1-S266.
20. Varma PP, Raman DK, Ramakrishnan TS, Pragnya Singh. Prevalence of early stages of chronic kidney disease in healthy army personnel. *Med J Armed Forces* 2011; 67: 9-14.
21. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. 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* 1999; 130: 461-70.
22. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, *et al.* Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100.
23. Culleton BF, Larson MG, Parfrey PS, Kannel WB, Levy D. Proteinuria as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in older people: A prospective study. *Am J Med* 2000; 109: 1-8.
24. Grimm RH Jr, Svendsen KH, Kasiske B, Keane WF, Wahi MM. Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years of follow-up. MRFIT Research Group. Multiple risk factor intervention trial. *Kidney Int* 1997; 63: S10-4.
25. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2018. Abridged for primary care providers. *Diabetes Care* 2018; 41(1): S1-S9.

26. Dell’Omo G, Penno G, Giorgi D, Mariani M, Pedrinelli R. Association between high-normal albuminuria and risk factors for cardiovascular and renal disease in essential hypertensive men. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1-8.
27. Orth SR, Stein I, Hallan SI. Smoking: A risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients-absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1): 1-8.
28. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: Five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 617-24.
29. Diercks GF, Hillege HL, van Boven A. Relation between albumin in the urine and electrocardiographic markers of myocardial ischemia in patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001; 88: 771-4.
30. Wachtell K, Olsen MH, Dahlof B, et al. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE study. *J Hypertens* 2002; 20: 405-12.
31. Smink PA, Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, de Jong PE, Hillege HL, Bakker SJL, de Zeeuw D. Albuminuria, estimated GFR, traditional risk factors, and incident cardiovascular disease: The PREVEND (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease) study. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(5): 804-11.
32. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004; 110: 32-5.
33. Yuyun MF, Dinneen SF, Edwards OM, Wood E, Wareham NJ. Absolute level and rate of change of albuminuria over 1 year independently predict mortality and cardiovascular events in patients with diabetic nephropathy. *Diabet Med* 2003; 20: 277-82.
34. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2005; 45: 198-202.
35. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: A collaborative meta-analysis of general population cohorts. *Lancet* 2010; 375(9731): 2073-81.
36. Stehouwer CDA, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2106-11.

37. Paisley KE, Beaman M, Tooke JE, Vidya Mohamed-Ali V, Lowe GDO, Shore AC. Endothelial dysfunction and inflammation in asymptomatic proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63: 624-33.
38. Henry RMA, Ferreira I, Kostense PJ, et al. Type 2 diabetes is associated with impaired endothelium-dependent, flow-mediated dilation, but impaired glucose metabolism is not. *The Hoorn Study. Atherosclerosis* 2004; 174: 49-56.
39. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, Hoekstra JB, Kastelein JJP, Stroes ES. The endothelial glycocalix: A potential barrier between health and vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 507-11.
40. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 154-60.
41. Eidelman RS, Hollar D, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004; 164(14): 1552-6.
42. Subbiah AK, Chhabra YK, Sandeep Mahajan S. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: A neglected subgroup. *Heart Asia* 2016; 8(2): 56-61.
43. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, et al. C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 are associated with elevated urinary albumin excretion but do not explain its link with cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 593-8.
44. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Fuller JH, Stehouwer CDA; the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes: The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2005; 48: 370-8.
45. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. 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* 1999; 130: 461-70.
46. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem* 2009; 55: 24-38.
47. Uchida HA, Norii H, Hanayama Y, et al. Steroid pulse therapy impaired endothelial function while increasing plasma high molecule adiponectin concentration in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3475-80.
48. Schwedhelm E, Böger RH. The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7(5): 275-85.

49. Kielstein JT, Frölich JC, Haller H, Ritz E, Fliser D. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 13: 170-6.
50. Schepers E, Glorieux G, Dhondt A, Leybaert L, Vanholder R. Role of symmetric dimethylarginine in vascular damage by increasing ROS via store-operated calcium influx in monocytes. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1429-35.
51. Böger RH, Darius H, Atzler D, et al. Asymmetric dimethylarginine as independent risk marker for mortality in ambulatory patients with peripheral arterial disease. *J Intern Med* 2011; 269: 349-61.
52. Schulze F, Wesemann R, Schwedhelm E, et al. Symmetric dimethylarginine predicts all-cause mortality following ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2010; 208: 518-23.
53. Puschett JB, Agunanne E, Uddin MN. Emerging role of the bufadienolides in cardiovascular and kidney diseases. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 359-70.
54. Bagrov AY, Agalakova NI, Kashkin VA, Fedorova OV. Endogenous cardiotonic steroids and differential patterns of sodium pump inhibition in NaCl-loaded salt-sensitive and normotensive rats. *Am J Hypertens* 2009; 22(5): 559-63.
55. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev* 2005; 85: 679-715.
56. Elkareh J, Periyasamy SM, Shidyak A, et al. Marinobufagenin induces increases in procollagen expression in a process involving protein kinase C and Fli-1: implications for uremic cardiomyopathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: F1219-26.
57. Fedorova LV, Raju V, El-Okdi N. The cardiotonic steroid hormone marinobufagenin induces renal fibrosis: Implication of epithelial-to-mesenchymal transition. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296:F922-34.
58. Cerasola G, Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cottone S. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: A review. *J Nephrol* 2011; 24: 1.
59. Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cusimano P, Cottone S, Cerasola G. Left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Hypertens* 2009; 27: 633-41.
60. Cerasola G, Nardi E, Mulè G. Left ventricular mass in hypertensive patients with mild-to-moderate reduction of renal function. *Nephrology* 2010; 15: 203-10.
61. Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, et al. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(6): 1803-10.

62. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2205-15.
63. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T. Fibroblast growth factor-23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009; 119: 2545-52.
64. Mirza M, Larsson A, Melhus H, Lind L, Larsson T. Serum intact FGF-23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population. *Atherosclerosis* 2009; 207: 546- 51.
65. Aoki J, Ikari Y, Nakajima H. Clinical and pathologic characteristics of dilated cardiomyopathy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005; 67: 333-40.
66. Astor BC, Shafi T, Hoogeveen RC, et al. Novel markers of kidney function as predictors of esrd, cardiovascular disease, and mortality in the general population. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 653-62.
67. Herzog CA, Natwick T, Li S, Charytan DM. Comparative utilization and temporal trends in cardiac stress testing in U.S. Medicare beneficiaries with and without chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:1420–6.
68. Winther S, Svensson M, Jorgensen HS, et al. Diagnostic performance of coronary CT angiography and myocardial perfusion imaging in kidney transplantation candidates. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8:553–62.
69. Wang LW, Fahim MA, Hayen A, et al. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD008691.
70. Patel RK, Mark PB, Johnston N, et al. Prognostic value of cardiovascular screening in potential renal transplant recipients: a single-center prospective observational study. *Am J Transplant* 2008;8:1673–83.
71. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, et al. Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 2010;55:21–30.
72. Winther S, Svensson M, Jorgensen HS, et al. Repeated contrast administration is associated with low risk of postcontrast acute kidney injury and long-term complications in patients with severe chronic kidney disease. *Am J Transplant* 2016;16:897–907.
73. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2021;99:S1–S87.
74. Mills KT, Chen J, Yang W, Appel LJ, Kusek JW, Alper A, Delafontaine P, Keane MG, Mohler E, Ojo A, Rahman M, Ricardo AC, Soliman EZ, Steigerwalt S, Townsend R, He J; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Sodium excretion and the risk of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2016;315:2200–2210.



75. Meuleman Y, Hoekstra T, Dekker FW, Navis G, Vogt L, van der Boog PJM, Bos WJW, van Montfrans GA, van Dijk S, Boeschoten EW, Verduijn M, ten Brinke L, Spijker A, Kwakernaak AJ, Humalda JK, van Hirtum T, Bokelaar R, Loos ML, Bakker-Edink A, Poot C, Ciere Y, Zwaard S, Veldscholte G, Heuveling L, Storm M, Prantl K. Sodium restriction in patients with CKD: a randomized controlled trial of self-management support. *Am J Kidney Dis* 2017;69:576–586.
76. Panuccio V, Mallamaci F, Pizzini P, Tripepi R, Garofalo C, Parlongo G, Caridi G, Provenzano M, Mafrica A, Simone G, Cutrupi S, D'Arrigo G, Porto G, Tripepi G, Nardellotto A, Meneghel G, Dattolo P, Pizzarelli F, Rapisarda F, Ricchiuto A, Fatuzzo P, Verdesca S, Gallieni M, Gesualdo L, Conte G, Plebani M, Zoccali C. Reducing salt intake by urine chloride self-measurement in non-compliant patients with chronic kidney disease followed in nephrology clinics: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:1192–1199.
77. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, Tu W. Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021; 385:2507–2519.
78. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Zoccali C, Castellino P, Donadio C, Strippoli M, Casino F, Giannattasio M, Petrarulo F, Virgilio M, Laraia E, di Iorio BR, Savica V, Conte G. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int* 2006;69:538–545.
79. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, Januzzi JL, Mark DB, Piña IL, Passmore G, Whellan DJ, Yang H, Cooper LS, Leifer ES, Desvigne-Nickens P, O'Connor CM. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:713–720.
80. Khan YH, Sarriff A, Adnan AS, Khan AH, Mallhi TH. Chronic kidney disease, fluid overload and diuretics: a complicated triangle. *PLoS One* 2016;11(7):e0159335.
81. Verdalles U, de Vinuesa SG, Goicoechea M, Quiroga B, Reque J, Panizo N, Arroyo D, Luño J. Utility of bioimpedance spectroscopy (BIS) in the management of refractory hypertension in patients with chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(Suppl 4):iv31–iv35.
82. Zoccali C, Mallamaci F, Picano E. Detecting and treating lung congestion with kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17:757–765.
83. Zoccali C, Torino C, Mallamaci F, Sarafidis P, Papagianni A, Ekart R, Hojs R, Klinger M, Letachowicz K, Fliser D, Seiler-Mußler S, Lizzi F, Wiecek A, Miskiewicz A, Siamopoulos K, Balafa O, Slotki I, Shavit L, Stavroulopoulos A, Covic A, Siriopol D, Massy ZA, Seidowsky A, Battaglia Y, Martinez-Castelao A, Polo-Torcal C, Coudert-Krier MJ, Rossignol P, Fiaccadori E, Regolisti G, Hannedouche T, Bachelet T, Jager KJ, Dekker FW, Tripepi R, Tripepi G,

- Gargani L, Sicari R, Picano E, London GM. A randomized multicenter trial on a lung ultrasound-guided treatment strategy in patients on chronic hemodialysis with high cardiovascular risk. *Kidney Int* 2021;100:1325–1333.
84. Saravanan P, Davidson NC. Risk assessment for sudden cardiac death in dialysis patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:553–559.
85. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103–2116.
86. Dasgupta I, Zoccali C. Is the KDIGO systolic blood pressure target <120 mm Hg for chronic kidney disease appropriate in routine clinical practice? *Hypertension* 2022;79:4–11.
87. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Himmelfarb CD, DePalma SM, Gidding S, Jamerson JA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2017; 71:1269–1324.
88. Pisano A, Bolignano D, Mallamaci F, D'Arrigo G, Halimi JM, Persu A, Wuerzner G, Sarafidis P, Watschinger B, Burnier M, Zoccali C. Comparative effectiveness of different antihypertensive agents in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:878–887.
89. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro CJ, Halimi J-M, Heine GH, Jadoul M, Jarraya F, Kanbay M, Mallamaci F, Mark PB, Ortiz A, Parati G, Pontremoli R, Rossignol P, Ruilope L, van der Niepen P, Vanholder R, Verhaar MC, Wiecek A, Wuerzner G, London GM, Zoccali C. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the hypertension and the kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:620–640.
90. Agarwal R, Flynn J, Pogue V, Rahman M, Reisin E, Weir MR. Assessment and management of hypertension in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1630–1646.
91. Liu Y, Ma X, Zheng J, Jia J, Yan T. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events

and residual renal function in dialysis patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Nephrol* 2017;18(1):206.

92. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Tegegne GG. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:672–681.

93. MacKinnon HJ, Wilkinson TJ, Clarke AL, Gould DW, O'Sullivan TF, Xenophontos S, Watson EL, Singh SJ, Smith AC. The association of physical function and physical activity with all-cause mortality and adverse clinical outcomes in nondialysis chronic kidney disease: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis* 2018;9:209–226.

94. Manfredini F, Mallamaci F, D'Arrigo G, Baggetta R, Bolignano D, Torino C, Lamberti N, Bertoli S, Ciurlino D, Rocca-Rey L, Barillà A, Battaglia Y, Rapanà RM, Zuccalà A, Bonanno G, Fatuzzo P, Rapisarda F, Rastelli S, Fabrizi F, Messa P, de Paola L, Lombardi L, Cupisti A, Fuiano G, Lucisano G, Summaria C, Felisatti M, Pozzato E, Malagoni AM, Castellino P, Aucella F, Elhafeez SA, Provenzano PF, Tripepi G, Catizone L, Zoccali C. Exercise in patients on dialysis: a multicenter, randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1259–1268.

95. Mallamaci F, D'Arrigo G, Tripepi G, Lamberti N, Torino C, Manfredini F, Zoccali C. Long-term effect of physical exercise on the risk for hospitalization and death in dialysis patients: a post-trial long-term observational study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17: 1176–1182.

96. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). *kidney int suppl.* 2017;7:1-59. *Kidney Int Suppl* 2017; 7(3):e1.

97. Floege J. Phosphate binders in chronic kidney disease: an updated narrative review of recent data. *J Nephrol* 2020;33:497–508.

98. Oliveira RB, Cancela ALE, Gracioli FG, dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L, Carvalho AB, Jorgetti V, Canziani ME, Moysés RMA. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5: 286–291.

99. Koiwa F, Kazama JJ, Tokumoto A, Onoda N, Kato H, Okada T, Nii-Kono T, Fukagawa M, Shigematsu T. Sevelamer hydrochloride and calcium bicarbonate reduce serum fibroblast growth factor 23 levels in dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2005;9:336–339.

100. Liu Z, Su G, Guo X, Wu Y, Liu X, Zou C, Zhang L, Yang Q, Xu Y, Ma W. Dietary interventions for mineral and bone disorder in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(9):CD010350.

101. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Andrianasolo RM, Chazelas E, Deschasaux M, Hercberg S, Galan P, Monteiro CA, Julia C,

Touvier M. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ* 2019;365:l1451.

102. Messa P, Cerutti R, Brezzi B, Alfieri C, Cozzolino M. Calcium and phosphate control by dialysis treatments. *Blood Purif* 2009;27:360–368.

103. EVOLVE Trial Investigators; Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, Herzog CA, Kubo Y, London GM, Mahaffey KW, Christian T, Mix H, Moe SM, Trotman M-L, Wheeler DC, Parfrey PS. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367:2482–2494.

104. Dörr K, Kammer M, Reindl-Schwaighofer R, Lorenz M, Prikoszovich T, Marculescu R, Beitzke D, Wielandner A, Erben RG, Oberbauer R. Randomized trial of etelcalcetide for cardiac hypertrophy in hemodialysis. *Circ Res* 2021;128:1616–1625.

105. Badve SV, Palmer SC, Strippoli GFM, Roberts MA, Teixeira-Pinto A, Boudville N, Sci M, Cass A, Hawley CM, Hiremath SS, Pascoe EM, Biostat M, Perkovic V, Whalley GA, Craig JC, Johnson DW. The validity of left ventricular mass as a surrogate end point for all-cause and cardiovascular mortality outcomes in people with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016;68:554–563.

106. Costa-Hong V, Jorgetti V, Gowdak LHW, Moyses RMA, Krieger EM, de Lima JGG. Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism. *Surgery* 2007;142:699–703.

107. Komaba H, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Fukagawa M. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015;88:350–359.

108. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt K-U, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger H-U, Scherhag A. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and Anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071–2084.

109. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen C-Y, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt K-U, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJV, Parfrey P, Parving H-H, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019–2032.

110. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. Correction of anemia with epoetin Alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085–2098.

111. Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, Agarwal R, Arnold S, Bako G, Block GA, Burke S, Castillo FP, Jardine AG, Khawaja Z, Koury MJ, Lewis EF, Lin T, Luo W, Maroni BJ, Matsushita K, McCullough PA, Parfrey PS, Roy-Chaudhury P, Sarnak MJ, Sharma A, Spinowitz B, Tseng C, Tumlin J, Vargo DL, Walters KA, Winkelmayer WC, Wittes J, Eckardt K-U. Vadadustat in patients with anemia and non-dialysis-dependent CKD. *N Engl J Med* 2021;384:1589–1600.

112. Singh AK, Carroll K, McMurray JJV, Solomon S, Jha V, Johansen KL, Lopes RD, Macdougall IC, Obrador GT, Waikar SS, Wanner C, Wheeler DC, Więcek A, Blackorby A, Cizman B, Cobitz AR, Davies R, DiMino TL, Kler L, Meadowcroft AM, Taft L, Perkovic V. Daprodustat for the treatment of anemia in patients not undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2021;385: 2313–2324.
113. Chen N, Hao C, Peng X, Lin H, Yin A, Hao L, Tao Y, Liang X, Liu Z, Xing C, Chen J, Luo L, Zuo L, Liao Y, Liu B-C, Leong R, Wang C, Liu C, Neff T, Szczech L, Yu K-HP. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* 2019;381: 1001–1010.
114. Macdougall IC, White C, Anker SD, Bhandari S, Farrington K, Kalra PA, McMurray JJV, Murray H, Tomson CRV, Wheeler DC, Winearls CG, Ford I. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2019;380:447–458.
115. Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, Sarafidis P, Heine GH, Rossignol P, Massy ZA, Mallamaci F, Valdivielso JM, Malyszko J, Verhaar MC, Ekart R, Vanholder R, London G, Ortiz A, Zoccali C. Lipid management in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2018;14: 727–749.
116. Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, Mark PB, Fellström B, Jardine AG, Wanner C, Holdaas H, Fulcher J, Haynes R, Landray MJ, Keech A, Simes J, Collins R, Baigent C. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:829–839.
117. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, Claessen BE, Camaj A, Kalkman DN, Vogel B, Sartori S, De Rosa S, Baber U. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2022;43:e17–e25.
118. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im KA, Park JG, Pineda AL, Wasserman SM, Deedwania P, Olsson AG, Sever PS, Keech AC, Giugliano RP. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73: 2961–2970.
119. Fernandez-Prado R, Perez-Gomez MV, Ortiz A. Pelacarsen for lowering lipoprotein(a): implications for patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2020;13:753–757.
120. Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G, Santschi V. Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:39–44.
121. Tesfaye WH, Erku D, Mekonnen A, Tefera YG, Castelino R, Sud K, Thomas J, Obamiro K. Medication non-adherence in chronic kidney disease: a mixed-methods review and synthesis using the theoretical domains framework and the behavioural change wheel. *J Nephrol* 2021;34:1091–1125.
122. Cedillo-Couvert EA, Ricardo AC, Chen J, Cohan J, Fischer MJ, Krousel-Wood M, Kusek JW, Lederer S, Lustigova E, Ojo A, Porter AC, Sharp LK, Sondheimer J, Diamantidis C, Wang X, Roy J, Lash JP, Appel LJ, Feldman

HI, Go AS, He J, Kusek JW, Lash JP, Rahman M, Rao PS, Townsend RR. Self-reported medication adherence and CKD progression. *Kidney Int Rep* 2018;3:645–651.

123. Burnier M, Egan BM. Adherence in hypertension. *Circ Res* 2019;124:1124–1140.

124. Kotsis F, Schultheiss UT, Wuttke M, Schlosser P, Mielke J, Becker MS, Oefner PJ, Karoly ED, Mohny RP, Eckardt KU, Sekula P, Köttgen A. Self-reported medication use and urinary drug metabolites in the German chronic kidney disease (GCKD) study. *J Am Soc Nephrol* 2021;32(9):2315–2329.

125. Canaud B, Kooman JP, Selby NM, Taal MW, Francis S, Maierhofer A, Kopperschmidt P, Collins A, Kotanko P. Dialysis-induced cardiovascular and multiorgan morbidity. *Kidney Int Rep* 2020;5:1856–1869.