

CAPÍTULO 35

ARTIGO DE REVISÃO

MECANISMOS MOLECULARES E DIRETRIZES CLÍNICAS NA DISFUNÇÃO CARDIORRENAL

Autor Principal**Rommel Wallace Costa Reis****Coautores**

Daniel Rodrigues Lustosa

Luís Felipe Lopes Corrêa

Tháísa Carolina Fornazeiro Abegão

Luciana de Oliveira Fumian Brasil

Juliano Domingos de Oliveira

Resumo A coexistência entre a doença renal crônica e as patologias do sistema circulatório representa um dos desafios mais complexos da medicina, dada a reciprocidade de danos que acelera o declínio funcional de ambos os sistemas. A insuficiência renal atua como um potente fator de risco independente para eventos cardíacos, mediada por um ambiente sistêmico de inflamação crônica, estresse oxidativo e toxicidade urêmica. A base dessa interação reside em alterações metabólicas e hormonais profundas, incluindo o acúmulo de inibidores da síntese de óxido nítrico, como a dimetilarginina assimétrica, e a desregulação do metabolismo mineral envolvendo o fósforo e o fator de crescimento de fibroblastos 23. Evidências clínicas consolidadas demonstram que a taxa de filtração glomerular reduzida e a presença de albuminúria são preditores robustos de mortalidade, muitas vezes superando o risco de progressão para a diálise propriamente dita. No campo diagnóstico, a redução da acurácia de testes funcionais em estágios avançados exige uma abordagem mais criteriosa e o uso de métodos de imagem mais precisos. O tratamento, por sua vez, demanda uma integração multidisciplinar que prioriza o controle rigoroso da pressão arterial, com foco no bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, além de restrições dietéticas de sódio e manejo da anemia e dislipidemia. Apesar da evolução farmacológica, a baixa adesão terapêutica e a irreversibilidade das lesões vasculares em estágios tardios reforçam a necessidade de um diagnóstico precoce. O futuro do manejo clínico aponta para o uso de biomarcadores específicos e novas classes terapêuticas, como os inibidores da enzima prolil hidroxilase, visando não apenas retardar a falência orgânica, mas reduzir de forma efetiva o impacto na mortalidade cardiovascular global.

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

1. EPIDEMIOLOGIA E O IMPACTO DA TRANSIÇÃO DEMOGRÁFICA

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada como uma patologia de natureza sistêmica que, atualmente, acomete aproximadamente 10% da população global. A análise da prevalência mundial revela disparidades geográficas, mas aponta para um crescimento contínuo e acentuado nas últimas décadas. Esse fenômeno é impulsionado, em sua maioria, pelo envelhecimento populacional e pela crescente incidência de diabetes mellitus, que se consolidou como o fator causal primário para o desenvolvimento da disfunção renal em diversas regiões do mundo. No contexto atual da saúde coletiva, a DRC é tratada como um problema prioritário, dada a sua correlação direta com altas taxas de óbitos, decorrentes principalmente de sua associação intrínseca com as doenças cardiovasculares (DCV).

A relação entre essas duas condições é caracterizada por uma via de mão dupla: enquanto as DCV apresentam alta prevalência em indivíduos com prejuízo renal, a própria DRC é um fator que eleva substancialmente o risco de complicações cardíacas. Um dado alarmante para a prática clínica é que pacientes em estágios intermediários de disfunção renal apresentam uma probabilidade estatisticamente maior de sofrer um evento cardiovascular fatal do que de progredir para a necessidade de terapia renal substitutiva. Esse cenário sugere que a falência renal atua como um catalisador de um processo de senescência acelerada, antecipando o surgimento de patologias vasculares que, em indivíduos saudáveis, seriam típicas de idades muito mais avançadas.

O esforço para interromper esse ciclo tem se concentrado no desenvolvimento de estratégias farmacológicas capazes de retardar a perda da função renal e, simultaneamente, reduzir a morbidade cardíaca. Contudo, a eficácia dessas intervenções é frequentemente limitada pelo fato de que, no momento do diagnóstico clínico da DRC, as lesões no sistema vascular já se encontram em um estágio avançado e, muitas vezes, sem possibilidade de reversão.

Para facilitar a compreensão da progressão clínica, a Tabela 1 detalha o estadiamento da DRC baseado na filtração glomerular, servindo de base para as decisões terapêuticas discutidas ao longo deste texto.

Tabela 1 – Classificação e estadiamento da doença renal crônica (DRC)

Estágio	Descrição	Taxa de Filtração Glomerular (TFGe)	Características Clínicas Relacionadas
G1	Dano renal com função normal	$\geq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$	Presença de albuminúria, hematuria ou alterações estruturais.

Estágio	Descrição	Taxa de Filtração Glomerular (TFGe)	Características Clínicas Relacionadas
G2	Redução leve da função renal	60 – 89 mL/min/1,73 m ²	Início da elevação do risco cardiovascular latente.
G3a	Redução leve a moderada	45 – 59 mL/min/1,73 m ²	Estágio comum em diagnósticos clínicos; risco de morte CV aumenta.
G3b	Redução moderada a grave	30 – 44 mL/min/1,73 m ²	Complicações metabólicas como anemia e hiperfosfatemia iniciam-se.
G4	Redução grave da função	15 – 29 mL/min/1,73 m ²	Preparação para terapia renal substitutiva; alta carga de DCV.
G5	Falência renal (Uremia)	< 15 mL/min/1,73 m ²	Estágio terminal; necessidade de diálise ou transplante.

2. CONEXÕES FISIOPATOLÓGICAS E FATORES DE RISCO MÚTUOS

A complexidade da associação entre rins e coração advém de um conjunto de fatores de risco que são compartilhados e potencializados mutuamente. Os elementos tradicionais incluem a idade avançada, a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes mellitus e a dislipidemia, além de hábitos como o tabagismo e predisposições genéticas ligadas ao sexo masculino. No entanto, a falência renal introduz variáveis específicas que aceleram o dano vascular, conhecidas como fatores de risco não tradicionais.

Entre esses fatores exclusivos da DRC, destaca-se o estado urêmico, que promove o acúmulo de metabólitos tóxicos no organismo. Esses compostos induzem um ambiente de inflamação crônica e desequilibram o metabolismo de elementos como o cálcio e o fósforo, o que resulta em um processo acelerado de calcificação das artérias e rigidez vascular. Adicionalmente, a estimulação excessiva das terminações nervosas simpáticas pela nicotina, no caso de fumantes, eleva os níveis de epinefrina e norepinefrina, aumentando a pressão intraglomerular e agravando tanto a lesão renal quanto o esforço cardíaco.

2.1 O valor prognóstico da microalbuminúria

A presença de albumina na urina em níveis reduzidos — a microalbuminúria — é um dos indicadores mais precoces de disfunção endotelial sistêmica e um preditor isolado de mortalidade. Definida tecnicamente pela excreção urinária de albumina entre 30 mg e 300 mg em um período de 24 horas, sua detecção sinaliza que o glomérulo perdeu sua capacidade de seletividade de carga e tamanho. Esse extravasamento não ocorre apenas no rim, mas reflete um vazamento transvascular generalizado que permite a infiltração de partículas de lipoproteínas na parede arterial, favorecendo o desenvolvimento precoce da aterosclerose.

Estudos longitudinais demonstram que indivíduos com microalbuminúria apresentam uma incidência significativamente maior de hipertrofia ventricular esquerda, infarto do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais, independentemente da presença de diabetes. O bloqueio precoce do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) tem se mostrado eficaz em reduzir a progressão dessa proteinúria, mas essa vantagem é drasticamente reduzida caso a intervenção ocorra quando a nefropatia já está plenamente estabelecida.

A relação entre a excreção de albumina e o risco cardiovascular é linear; à medida que os níveis de albumina aumentam, o risco de morte cardiovascular sobe proporcionalmente, sem que haja um limiar seguro definido. Por essa razão, a estratificação de risco moderna utiliza a relação albumina/creatinina urinária como uma ferramenta essencial, superando a avaliação isolada da taxa de filtração glomerular em termos de precisão prognóstica.

3. MECANISMOS PATOGENÉTICOS E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

A compreensão da interação entre a doença renal crônica e as complicações sistêmicas exige um exame detalhado da homeostase vascular. O endotélio, longe de ser apenas uma barreira física, atua como um órgão endócrino e metabólico dinâmico. Na presença de comprometimento renal, ocorre uma desregulação severa dos mecanismos intrínsecos que mantêm essa estabilidade, desempenhando um papel decisivo tanto no início quanto na progressão da aterosclerose.

3.1 A biologia do óxido nítrico e a vasorreatividade

O óxido nítrico (NO) é um mediador fundamental derivado do endotélio, cujas propriedades bioativas são essenciais para a proteção vascular. Ele atua como um potente vasodilatador, além de possuir características antiplaquetárias, antiproliferativas, antiadesivas e anti-inflamatórias, além de atuar na redução da permeabilidade vascular. Em estados de disfunção renal, a síntese desse composto é frequentemente prejudicada, o que compromete a capacidade de resposta das artérias.

Estudos de base populacional, envolvendo centenas de participantes, evidenciaram que a síntese endotelial de NO é severamente afetada em indivíduos com alterações no metabolismo da glicose e em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A avaliação clínica dessa função é realizada por meio da medição ultrassonográfica da dilatação da artéria braquial, técnica dependente do fluxo e da integridade endotelial. Observou-se que indivíduos com microalbuminúria, mesmo na ausência de diabetes, apresentam um prejuízo significativo nessa dilatação mediada pelo fluxo. Essa síntese defeituosa de NO é um elo central que explica por que a excreção urinária de albumina está tão intimamente ligada ao aumento do risco cardiovascular. Contudo, a medicina ainda busca esclarecer a relação de causalidade definitiva: se a microalbuminúria é o agente causador da disfunção endotelial ou se ela é apenas uma manifestação sistêmica de um dano vascular já existente.

3.2 Integridade do Glicocálice e Permeabilidade Vascular

Um componente frequentemente negligenciado, mas vital para a saúde vascular, é o glicocálice endotelial. Esta estrutura molecular preenche as fenestras das células endoteliais e desempenha um papel determinante na permeabilidade do glomérulo, atuando especificamente na seletividade de carga e tamanho. Defeitos na constituição do glicocálice têm sido associados não apenas ao surgimento da microalbuminúria, mas também à patogênese direta da aterosclerose.

A hipótese biológica sugere que a perda da integridade do glicocálice no glomérulo reflete um estado de vazamento transvascular generalizado. Esse fenômeno permitiria a infiltração de albumina e de outras partículas de lipoproteínas na parede arterial em todo o organismo, contribuindo de forma decisiva para a formação de placas ateroscleróticas e para a progressão de doenças vasculares periféricas.

4. INFLAMAÇÃO CRÔNICA, ESTRESSE OXIDATIVO E MARCADORES METABÓLICOS

O ambiente urêmico é caracterizado por um estado inflamatório de baixo grau que perpetua o dano celular. Processos como a inflamação e a resistência à insulina, mediados por mecanismos de estresse oxidativo, estão profundamente envolvidos na gênese da aterosclerose em pacientes renais. A Tabela 2 resume os principais marcadores inflamatórios e antioxidantes no contexto da intersecção entre rim e coração, detalhando suas implicações clínicas.

Tabela 2 – Marcadores inflamatórios e resposta antioxidante na DRC

Marcador / Agente	Papel Fisiopatológico	Evidência Clínica de Impacto
Proteína C Reativa (PCR)	Mediador pró-inflamatório e indicativo de fase aguda.	Associada à formação, progressão e ruptura de placas de ateroma; preditor de mortalidade.
Citocinas (IL-6 e TNF-α)	Mediadores de inflamação crônica de baixo grau.	Relacionadas à presença de microalbuminúria e complicações cardiovasculares.
Vitamina E	Agente antioxidante sistêmico.	Resultados conflitantes: sem benefício no estudo HOPE, mas com redução de eventos no ensaio SPACE.
Acetilcisteína	Agente antioxidante e precursor de glutatona.	Demonstrou redução na progressão de doenças cardiovasculares em pacientes com insuficiência renal.
Adiponectina	Biomarcador da síndrome metabólica e regulador de glicose.	Níveis reduzidos estão associados ao aumento da mortalidade cardiovascular em pacientes em diálise.

4.1 O Papel da Proteína C Reativa e Citocinas

A proteína C reativa (PCR) transcende a função de simples biomarcador. Ela é considerada uma mediadora ativa no processo aterosclerótico. A PCR está envolvida em todas as etapas da patologia vascular, desde a iniciação e formação até a ruptura final da placa. Dados do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) indicam que níveis elevados de PCR no início do acompanhamento clínico são preditores independentes de óbito por todas as causas e especificamente por causas cardiovasculares. Outras citocinas, como a interleucina-10 (IL-10) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), também contribuem para esse cenário de deterioração funcional.

4.2 Impacto da adiponectina e da anemia na sobrevida cardiovascular

A adiponectina, uma proteína sintetizada pelo tecido adiposo, apresenta níveis inversamente relacionados ao índice de massa corporal e aos níveis glicêmicos. Em pacientes submetidos à hemodiálise crônica, a redução das concentrações plasmáticas de adiponectina é um marcador robusto para o risco elevado de mortalidade por doenças do sistema circulatório.

Paralelamente, a anemia é uma complicação quase onipresente na progressão da DRC, resultante da diminuição da síntese de eritropoetina (EPO) pelo parênquima renal lesado. O manejo dessa condição é delicado. Embora a reposição de EPO seja necessária para normalizar os níveis de hematócrito, o uso de ferro intravenoso em pacientes com insuficiência cardíaca preexistente ou doença isquêmica tem sido associado a desfechos adversos. O ferro livre pode gerar radicais livres derivados do oxigênio, causando danos diretos às artérias coronárias e induzindo a hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Adicionalmente, a ocorrência de anemia macrocítica em pacientes renais pode atuar como um fator de risco independente para eventos cardiovasculares, possivelmente devido à sua ligação com a disfunção endotelial e o comprometimento da dilatação mediada pelo fluxo.

5. DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS E TOXINAS URÊMICAS

No detalhamento das substâncias bioquímicas que medeiam o dano vascular, as dimetilargininas e os bufadienólídeos emergem como alvos de intenso interesse científico.

5.1 Dimetilargininas: inibidores endógenos da função vascular

As dimetilargininas, produtos da degradação proteica, elevam-se significativamente na insuficiência renal. Existem dois isômeros principais: a dimetilarginina assimétrica (ADMA) e a simétrica (SDMA). A ADMA atua como um inibidor direto da enzima síntese do óxido nítrico, anulando as propriedades protetoras do NO. Níveis elevados de ADMA são encontrados precocemente na DRC, mesmo antes de uma queda drástica na filtração glomerular, sugerindo que falhas na sua degradação enzimática precedem a falência excretora. Por outro lado, a SDMA, embora não iniba o NO diretamente, é um marcador fidedigno da função renal e contribui para o dano vascular ao aumentar a geração de espécies reativas de oxigênio em monócitos.

5.2 Bufadienólídeos e a fibrose miocárdica

Os bufadienólídeos, um grupo de hormônios esteroides, funcionam como uma ponte fisiopatológica entre o rim e o coração. Eles pertencem à classe dos glicosídeos cardíacos e têm a capacidade de inibir a bomba de Na-K-ATPase, promovendo vasoconstrição, aumento da pressão arterial e atividade inotrópica. A marinobufagenina, o composto mais estudado desta classe, apresenta níveis

elevados em situações de sobrecarga crônica de volume, típicas da insuficiência renal.

Este composto tem sido implicado diretamente no desenvolvimento de fibrose na cardiomiopatia urêmica e na deposição de colágeno nos tecidos renais, acelerando a falência de ambos os órgãos. O uso de antagonistas mineralocorticoides, como a espironolactona, tem demonstrado potencial para atenuar essa fibrose ao antagonizar a sinalização da marinobufagenina, oferecendo uma via terapêutica relevante para a proteção cardíaca no paciente renal.

6. O EIXO METABÓLICO MINERAL E A FIBROSE MIOCÁRDICA

A desregulação do metabolismo mineral é uma característica marcante da progressão da doença renal crônica (DRC) e atua como um dos principais estímulos da deterioração cardiovascular. Condições como a hiper-homocisteinemia, que elevam o risco de eventos vasculares na população geral, tornam-se ainda mais agressivas em pacientes sob regime de hemodiálise. Embora os dados sobre o impacto da homocisteína nos estágios iniciais da DRC ainda sejam limitados, a influência do fósforo e de seus reguladores hormonais já está amplamente documentada como um fator prognóstico determinante.

6.1 Fósforo, calcificação vascular e o papel do FGF-23

Níveis séricos de fósforo superiores a 3,5 mg/dL em pacientes no estágio 3 da DRC são preditores independentes de mortalidade por todas as causas. O acúmulo desse mineral promove um estado de calcificação e rigidez vascular que compromete a complacência das grandes artérias. Esse processo resulta no aumento da pressão de pulso, na redução da pressão de perfusão das artérias coronárias e, conseqüentemente, no desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE).

Nesse cenário, o fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23), um hormônio secretado por osteoblastos e osteócitos, desempenha uma função central. Inicialmente, o FGF-23 atua para manter a homeostase do fosfato em pacientes com prejuízo renal. Entretanto, seus níveis elevados estão diretamente associados ao aumento da fibrose miocárdica. Esta fibrose, que pode ser detectada por meio de biópsia endocárdica ou análise *post-mortem*, compromete a reserva de fluxo coronariano e a função diastólica do coração.

6.2 Hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e estrutura cardíaca

A HVE é a anormalidade estrutural mais frequente em pacientes renais, com uma prevalência que varia de 34% a 78%, aumentando conforme a função renal se deteriora. Entre os indivíduos em diálise, essa taxa chega a 75%, correlacionando-se com os piores resultados clínicos. Fatores como hipertensão, anemia, estresse oxidativo e ativação de fatores de crescimento de colágeno são os principais responsáveis por essa remodelação patológica.

Estudos realizados com pacientes hipertensos não diabéticos demonstraram que mesmo uma redução leve a moderada na função renal está associada a um aumento progressivo da massa ventricular esquerda, independentemente da carga pressórica monitorada em 24 horas. A detecção precoce dessas alterações é fundamental, pois a HVE é um preditor robusto de eventos cardiovasculares maiores e de redução da sobrevida global.

7. BIOMARCADORES AVANÇADOS E EQUAÇÕES DE FILTRAÇÃO

A precisão na identificação de pacientes de alto risco exige o uso de marcadores que superem as limitações da creatinina sérica isolada. A Tabela 3 apresenta uma comparação técnica entre os biomarcadores mais relevantes para a avaliação da função renal e do risco cardíaco associado.

Tabela 3 – Comparação de biomarcadores para avaliação renal-cardiovascular

Biomarcador	Sensibilidade Clínica	Aplicação Principal	Limitações Técnicas
Cistatina C	Alta	Previsão de risco de DCV e detecção precoce de queda na TFG.	Custo superior à creatinina.
Creatinina Sérica	Moderada	Cálculo da TFG e monitoramento rotineiro.	Influenciada por massa muscular e dieta.
NT-proBNP	Alta	Preditor de insuficiência cardíaca e resultados de DCV na DRC.	Pode elevar-se apenas pela redução da depuração renal.
b2-microglobulina	Elevada	Marcador complementar de função renal e risco cardiovascular.	Menos utilizada na rotina ambulatorial do que a Cistatina C.

Evidências sugerem que a utilização da cistatina C e da b2-microglobulina apresenta um desempenho superior à proteína C reativa ultrasensível na previsão de doenças cardiovasculares. A integração da taxa de filtração glomerular estimada

(TFGe) baseada em cistatina com a relação albumina/creatinina (ACR) permite uma identificação muito mais precisa da população de alto risco que necessita de intervenções intensivas.

8. DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DE DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA (DAC)

A avaliação da doença arterial coronária em pacientes com DRC é dificultada pela menor acurácia dos testes convencionais. No paciente sintomático ou em candidatos ao transplante, o teste de estresse funcional e a imagem coronariana não invasiva são ferramentas essenciais para estratificar o risco, mas suas limitações devem ser conhecidas.

8.1 Limitações dos testes de esforço e imagem funcional

O teste ergométrico em pacientes renais é frequentemente limitado pela incapacidade do indivíduo de atingir a carga de trabalho necessária para o diagnóstico. Além disso, a presença de anormalidades eletrocardiográficas de base, como a própria HVE, reduz a sensibilidade para detectar alterações no segmento ST durante o exercício. A cintilografia de perfusão miocárdica e a ecocardiografia sob estresse com dobutamina apresentam apenas acurácia moderada na detecção de aterosclerose obstrutiva em candidatos ao transplante.

Devido a essas limitações, os testes não invasivos podem apresentar um baixo valor preditivo negativo, falhando em excluir doenças anatomicamente graves ou funcionalmente significativas. Por isso, o médico deve manter um alto índice de suspeita clínica, mesmo diante de resultados aparentemente normais nestas modalidades.

8.2 Angiotomografia e o risco de lesão renal aguda (LRA)

A angiotomografia computadorizada oferece vantagens sobre as imagens funcionais, apresentando alta sensibilidade (93%) para a detecção de estenoses coronárias. No entanto, sua especificidade é menor (63%), e o risco de lesão renal aguda (LRA) induzida pelo contraste é uma preocupação real, especialmente em estágios avançados da DRC. A Tabela 4 resume os principais métodos diagnósticos e as orientações para sua aplicação na população com disfunção renal.

Tabela 4 – Métodos diagnósticos de DAC na doença renal crônica

Método	Vantagens	Limitações em Pacientes com DRC
Teste Ergométrico	Baixo custo e acessibilidade.	Frequentemente inconclusivo por baixa capacidade funcional e alterações de base no ECG.

Método	Vantagens	Limitações em Pacientes com DRC
SPECT (Cintilografia)	Avaliação da perfusão miocárdica.	Sensibilidade e especificidade modestas (77% e 53%, respectivamente).
Angiotomografia	Elevada sensibilidade diagnóstica.	Risco de LRA; sensibilidade reduzida por calcificações extensas.
Escore de Cálcio	Avalia carga de aterosclerose.	Prediz risco, mas não localiza estenoses obstrutivas específicas.

Em candidatos ao transplante com TFGe média muito baixa (em torno de 12,7 ml/min), a incidência de LRA pós-contraste foi de 12%. Embora a maioria desses casos apresente recuperação da função basal em 30 dias sem necessidade de diálise, o uso de doses de contraste superiores a 0,8 ml/kg e a presença de diabetes mellitus aumentam consideravelmente o perigo dessa complicação.

9. MANEJO DA SOBRECARGA VOLÊMICA E RESTRIÇÃO DE SÓDIO

O controle rigoroso do balanço hidrossalino é um fundamento indispensável para a preservação da integridade cardiovascular em indivíduos acometidos pela doença renal crônica (DRC). A incapacidade do parênquima renal em excretar adequadamente o sódio ingerido resulta em uma expansão insidiosa do volume extracelular, o que eleva a resistência vascular sistêmica e sobrecarrega o miocárdio. As diretrizes internacionais estabelecidas pelo *Kidney Disease Global Outcomes* (KDIGO) postulam que a ingestão diária de sódio deve ser limitada a menos de 2 gramas — o equivalente a aproximadamente 5 gramas de cloreto de sódio — especialmente em pacientes que já apresentam quadros hipertensivos associados.

Entretanto, a aplicação prática dessas restrições enfrenta obstáculos significativos relacionados à adesão dos pacientes. Dados extraídos do estudo *Chronic Renal Insufficiency Cohort* (CRIC) demonstram que apenas uma minoria dos indivíduos consegue manter a excreção urinária de sódio dentro das metas preconizadas, evidenciando que as recomendações teóricas muitas vezes não se traduzem em mudanças comportamentais efetivas. Ensaio clínicos randomizados que utilizaram dispositivos de automedicação de cloreto na urina e programas educacionais intensivos registraram reduções muito discretas na pressão arterial

sistólica, reforçando a necessidade de abordagens multidisciplinares mais robustas para o manejo dietético.

A identificação precisa da sobrecarga hídrica exige ferramentas que superem a sensibilidade do exame físico tradicional. A espectroscopia de impedância corporal e a ultrassonografia pulmonar surgem como tecnologias que permitem a detecção de congestão extravascular em estágios pré-clínicos, orientando o ajuste fino da terapia diurética e das sessões de diálise. A Tabela 5 sistematiza essas modalidades diagnósticas e seus impactos na condução clínica do paciente renal.

Tabela 5 – Modalidades de avaliação e monitoramento da sobrecarga hídrica na DRC

Método de Avaliação	Fundamentação Técnica e Mecanismo	Vantagens Clínicas e Impacto na Sobrevida	Limitações e Observações Técnicas
Espectroscopia de Impedância Corporal	Medição da oposição dos tecidos à passagem de corrente elétrica para estimar compartimentos hídricos.	Detecta sobrecarga em 40% dos pacientes e depleção volêmica em 20%, permitindo ajuste preciso de diuréticos.	Exige equipamentos calibrados e padronização de protocolos para evitar erros de interpretação.
Ultrassonografia Pulmonar	Identificação de linhas B, que sinalizam o acúmulo de água no espaço extravascular pulmonar.	Reduz de forma sistemática o risco de episódios de insuficiência cardíaca descompensada em pacientes em hemodiálise.	Requer treinamento técnico específico da equipe para a execução e leitura das imagens.
Peptídeos Natriuréticos (BNP / NT-proBNP)	Biomarcadores liberados pelo miocárdio em resposta ao estiramento das fibras e estresse parietal.	Funcionam como indicadores precoces de disfunção ventricular e risco de hospitalização.	Os níveis podem ser influenciados pela própria redução da taxa de filtração renal, exigindo cautela na análise.

Método de Avaliação	Fundamentação Técnica e Mecanismo	Vantagens Clínicas e Impacto na Sobrevida	Limitações e Observações Técnicas
Diuréticos de Alça e Tiazídicos	Inibição de transportadores de sódio nos túbulos renais para promover natriurese e redução volêmica.	A clortalidona melhora a pressão ambulatorial mesmo em estágios avançados da DRC (estágio G4).	Demanda vigilância rigorosa de eletrólitos e função renal residual, o que limita seu uso em locais com poucos recursos.

10. ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

O tratamento farmacológico da hipertensão na DRC é uma intervenção central para mitigar o desenvolvimento de lesões em órgãos-alvo e retardar a falência renal definitiva. A definição de metas pressóricas tornou-se mais rigorosa após o estudo *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT), que apontou benefícios na redução da pressão sistólica para níveis inferiores a 120 mmHg. Contudo, a aplicação dessa meta em populações frágeis e multimórbidas exige ponderação, sendo frequentemente adotado um alvo mais conservador de <130/80 mmHg para garantir a segurança clínica e evitar episódios de hipotensão sintomática.

O bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) permanece como a terapia de escolha, especialmente quando há presença de albuminúria. O uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) reduz a pressão intraglomerular, exercendo um efeito renoprotetor que vai além da simples queda da pressão arterial sistêmica. É terminantemente proibida a combinação simultânea de IECA e BRA, dado o risco elevado de complicações como hipercalemia e declínio agudo da função renal.

No cenário da hemodiálise, o diagnóstico e o monitoramento da hipertensão apresentam particularidades fundamentais. As medições realizadas imediatamente antes ou após as sessões de diálise são consideradas inadequadas por não refletirem a carga pressórica interdialítica. A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) por um período de 48 horas é recomendada como o padrão-ouro para o ajuste das medicações nessa população. A Tabela 6 detalha as abordagens terapêuticas recomendadas para cada perfil de paciente renal.

Tabela 6 – Estratégias farmacológicas para o controle da hipertensão na DRC

Perfil Clínico do Paciente	Intervenção Farmacológica de Primeira Escolha	Meta Pressórica Recomendada	Fundamentação e Ressalvas Clínicas
DRC Estágios 1-4 com Diabetes e Albuminúria	Inibidores da ECA (IECA) ou Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina (BRA).	< 120/80 mmHg (conforme tolerância clínica).	Recomendação baseada na capacidade de redução da proteinúria e proteção renal a longo prazo.
Transplantados Renais	IECA ou Antagonistas dos Canais de Cálcio (ACC).	< 130/80 mmHg.	ACC são eficazes na reversão da vasoconstrição induzida por inibidores de calcineurina.
Pacientes em Hemodiálise Crônica	Betabloqueadores (ex.: Atenolol) ou IECA.	< 130/80 mmHg (baseado em MAPA de 48h).	O atenolol demonstrou superioridade ao lisinopril na prevenção de eventos cardíacos nesta população.
Hipertensão Refratária na DRC	Antagonistas dos Receptores Mineralocorticoides.	Ajuste individualizado conforme resposta.	Eficazes em casos resistentes, mas exigem monitoramento rigoroso do potássio sérico.

11. O IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO NA SOBREVIDA CARDIOVASCULAR

A prática de atividade física é uma intervenção não farmacológica determinante para a redução da mortalidade em pacientes com doença renal crônica (DRC) e naqueles submetidos à diálise. Revisões sistemáticas de estudos observacionais evidenciam que tanto o nível de atividade física habitual quanto o desempenho

funcional medido objetivamente estão inversamente correlacionados ao risco de óbitos por causas globais e cardiovasculares.

A análise de longo prazo de ensaios clínicos randomizados reforça esses achados. Em um estudo envolvendo 227 pacientes em diálise, a implementação de um programa estruturado de caminhada resultou em benefícios clínicos significativos. Os indivíduos randomizados para o grupo ativo apresentaram uma redução de 29% no risco de internações hospitalares, incluindo aquelas motivadas por complicações do sistema circulatório, ao longo de um acompanhamento de 36 meses. Esses dados sugerem que a reabilitação física deve ser integrada ao plano de cuidados padrão, visando melhorar não apenas a capacidade funcional, mas também os desfechos clínicos robustos.

12. DISTÚRPIO MINERAL E ÓSSEO (DMO-DRC) E PROTEÇÃO VASCULAR

O manejo das anormalidades de cálcio e fosfato é vital para prevenir a calcificação vascular acelerada, um dos principais condutores da mortalidade cardiovascular na insuficiência renal. As decisões terapêuticas atuais baseiam-se na análise conjunta dos níveis séricos de fosfato, cálcio e paratormônio (PTH), evitando-se a interpretação de medidas isoladas.

12.1 Controle da hiperfosfatemia e quelantes de fosfato

A redução dos níveis elevados de fosfato sérico é uma meta prioritária, alcançada por meio da restrição dietética, ajuste da prescrição de diálise e uso de quelantes. Surgiram diversos novos ligantes de fosfato, como o sevelamer, lantânio e compostos de ferro, que apresentam efeitos que vão além da simples redução mineral. O sevelamer e o citrato férrico, por exemplo, demonstraram capacidade de reduzir os níveis de fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23), um marcador diretamente implicado no risco de hipertrofia ventricular esquerda. A Tabela 7 detalha as metas e estratégias para o manejo do distúrbio mineral, enfatizando a importância da qualidade da dieta e das intervenções farmacológicas.

Tabela 7 – Manejo do distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica

Parâmetro Metabólico	Meta Terapêutica Sugerida	Estratégias de Intervenção	Observações e Riscos
Fosfato Sérico	Faixa de normalidade laboratorial.	Quelantes de fosfato e limitação de alimentos processados com aditivos.	Alimentos ultraprocessados são nocivos e devem ser evitados.

Parâmetro Metabólico	Meta Terapêutica Sugerida	Estratégias de Intervenção	Observações e Riscos
Cálcio Sérico	Faixa normal para idade e sexo.	Redução de quelantes à base de cálcio e ajuste do dialisato (1,25–1,5 mmol/L).	A hipercalcemia favorece a calcificação das artérias.
Paratormônio (PTH)	2 a 9 vezes o limite superior (em diálise).	Calcimiméticos, vitamina D ativa ou paratireoidectomia em casos refratários.	A paratireoidectomia reduz eventos cardiovasculares e mortalidade.

12.2 Hiperparatireoidismo secundário e calcimiméticos

O tratamento do hiperparatireoidismo secundário depende criticamente do estágio da doença. Nos estágios iniciais (G3-G5 não dialíticos), a prioridade é o manejo de fatores modificáveis, como a deficiência de vitamina D e a ingestão elevada de fosfato. Para pacientes em diálise, o cloridrato de cinacalcete e o etelcalcetido são opções farmacológicas importantes. Embora o cinacalcete não tenha demonstrado redução estatística robusta na mortalidade global em grandes ensaios, o etelcalcetido mostrou-se eficaz em inibir a progressão da hipertrofia ventricular esquerda em comparação a análogos de vitamina D.

13. OTIMIZAÇÃO DO MANEJO DA ANEMIA RENAL

A correção da anemia na DRC evoluiu de uma busca pela normalização dos níveis de hemoglobina para uma estratégia de equilíbrio entre benefício e segurança. Ensaios clínicos históricos revelaram que alvos excessivamente altos de hemoglobina estavam associados a um aumento de eventos adversos cardiovasculares. Atualmente, as metas de hemoglobina são estabelecidas entre 10 e 11 g/dL nos Estados Unidos e 10 a 12 g/dL na Europa.

13.1 Inibidores da HIF-PHI e reposição de ferro

Uma nova classe de medicamentos orais, os inibidores da enzima prolil hidroxilase induzida por hipóxia (HIF-PHI), como o roxadustat, apresenta-se como uma alternativa promissora aos agentes estimuladores da eritropoiese injetáveis. Estes agentes aumentam a eritropoetina endógena e melhoram a utilização do ferro, sendo especialmente úteis para pacientes em diálise peritoneal ou pré-diálise.

Quanto ao manejo do ferro, evidências recentes sustentam que um regime de doses elevadas de ferro intravenoso administrado de forma proativa é superior a regimes reativos de baixas doses. Essa abordagem resulta em menos eventos cardiovasculares e permite a utilização de doses menores de estimuladores da eritropoiese.

14. TERAPIA LIPÍDICA E NOVAS FRONTEIRAS NO RISCO VASCULAR

A relação entre o colesterol LDL e o risco vascular é modificada pela presença de insuficiência renal grave. Embora as estatinas sejam eficazes na redução de eventos em estágios iniciais, seus benefícios são progressivamente atenuados à medida que a taxa de filtração glomerular cai, não demonstrando redução significativa de risco em pacientes já em diálise.

Para pacientes que necessitam de reduções adicionais, os inibidores da PCSK9, como o alirocumabe e o evolocumabe, surgem como opções eficazes. O evolocumabe demonstrou uma redução absoluta de eventos cardiovasculares ainda maior em pacientes com DRC mais grave em comparação àqueles com função preservada. Além disso, novas terapias direcionadas à lipoproteína(a) por meio de oligonucleotídeos antisense estão em fase de teste, embora pacientes com disfunção renal avançada ainda sejam frequentemente excluídos desses estudos iniciais.

15. ADESÃO TERAPÊUTICA E O CUIDADO MULTIDISCIPLINAR

A complexidade do regime terapêutico na DRC, que envolve múltiplos medicamentos para controle da pressão, anemia e metabolismo mineral, eleva o risco de má adesão. Estima-se que aproximadamente 39% dos pacientes não dialíticos não sigam corretamente a prescrição médica. Fatores como a alta carga de comprimidos, eventos adversos e baixa literacia em saúde contribuem para esse cenário, que está diretamente associado ao aumento do risco de progressão da doença.

A detecção da não adesão por métodos tradicionais, como questionários, é pouco confiável. O uso de técnicas de cromatografia líquida e espectrometria de massa para detectar medicamentos na urina ou plasma é considerado o padrão de excelência, embora seu alto custo limite a aplicação rotineira. O manejo eficaz desses pacientes requer uma equipe multidisciplinar que gerencie a polifarmácia e ofereça suporte contínuo para garantir a adesão a longo prazo. A Tabela 8 sintetiza as diretrizes para o manejo da anemia e dislipidemia, fechando o escopo de intervenções discutidas.

Tabela 8. Alvos terapêuticos em anemia e dislipidemia na DRC

Condição Clínica	Alvo ou Parâmetro de Referência	Medicamentos de Escolha	Considerações de Segurança
Anemia (Hb)	10–11 g/dL (EUA) ou 10–12 g/dL (Europa).	EPO, HIF-PHI (Roxadustat) e Ferro IV.	Evitar normalização completa da hemoglobina pelo risco de eventos CV.
Dislipidemia (LDL)	Redução proporcional ao risco cardiovascular.	Estatinas (fases iniciais) e Inibidores da PCSK9 (fases avançadas).	O benefício das estatinas é atenuado ou ausente em pacientes em diálise.
Adesão Medicamentosa	Meta: >80% de adesão aos regimes prescritos.	Apoio de equipe multidisciplinar e simplificação de esquemas.	Métodos químicos de detecção são os mais precisos, mas de alto custo.

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): S1-59.
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 glycocalyx: 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, Nardelotto 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-MuBler 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, Ovbigele 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, Barilla 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, Graciolli 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, Winkelmayr 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.