

Hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador

Left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease under conservative treatment

Autores

Rachel Bregman¹
 Carla Lemos¹
 Roberto Pecoits Filho²
 Hugo Abensur³
 Sergio Draibe⁴
 Marcus Gomes Bastos⁵
 Maria Eugênia Canziani⁴

¹Disciplina de Nefrologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

²Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná

³Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

⁴Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo

⁵Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora

Este artigo foi modificado em 02/07/2010 em função de correções na filiação dos autores, na terminologia, nos keywords, na estética da tabela e na padronização das referências.

Errata no título em inglês. Errata para Tabela 4. Errata para Referências.

Data de submissão: 30/11/2009
 Data de aprovação: 18/12/2009

Correspondência para:

Rachel Bregman
 Rua Soares Cabral, 66 apt 402
 Laranjeiras, Rio de Janeiro, RJ
 CEP: 22240-070

Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

RESUMO

A doença cardiovascular (DCV) permanece sendo uma das maiores causas de morte em pacientes com doença renal crônica (DRC). A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) está presente em 75% dos pacientes ao iniciarem diálise, sugerindo que esta deve estar presente precocemente no curso da DRC. Poucos estudos avaliaram a prevalência de HVE na pré-diálise. Foram avaliados 309 pacientes clinicamente estáveis em acompanhamento por pelo menos três meses em cinco Centros no Brasil. Perfil bioquímico e marcadores inflamatórios foram avaliados. Dados são apresentados como média \pm DP. Observamos que a HVE esteve presente em 53% dos pacientes, idade = 60 ± 13 anos, e 55 ± 14 anos para aqueles sem HVE. Diabetes mellitus como doença de base esteve presente em 35% dos pacientes em ambos os grupos. Filtração glomerular estimada foi 30 ± 11 e 32 ± 12 mL/min para pacientes com HVE e sem, respectivamente ($p = 0,19$). A distribuição de pacientes mostrou que 60% com HVE se encontravam no estágio 4. Análise logística multivariada mostrou que eram determinantes independentes para HVE: idade ($p < 0,001$), cálcio ($p < 0,001$), hemoglobina ($p < 0,048$) e pressão arterial diastólica ($p < 0,001$). Pressão arterial sistólica, lipídeos e marcadores inflamatórios não se correlacionaram com a HVE. Em conclusão, a incidência de HVE foi alta mesmo entre pacientes sob tratamento especializado e com exceção da idade, a HVE se correlacionou com fatores reversíveis. Alertamos para a necessidade do diagnóstico da DRC e prevenção da HVE na pré-diálise de forma rigorosa para diminuir a mortalidade decorrente de DCV nesta população.

Palavras-chave: insuficiência renal crônica, hipertrofia ventricular esquerda, terapêutica.

[J Bras Nefrol 2010;32(1):85-90]©Elsevier Editora Ltda.

ABSTRACT

Cardiovascular disease (CVD) remains the major cause of death in patients with chronic kidney disease (CKD). Left ventricular hypertrophy (LVH) is present in 75% of patients starting dialysis, suggesting that LVH might be present from an early stage of CKD. Few studies have addressed the predialysis prevalence of LVH. This study evaluated 309 clinically stable patients under treatment for at least three months at five Brazilian centers. Biochemical profile and inflammatory markers were assessed. Data were shown as mean \pm SD. Left ventricular hypertrophy was present in 53% of the patients, whose mean age was 60 ± 13 years. The mean age of those without LVH was 55 ± 14 years. Diabetes mellitus was the underlying disease in 35% of the patients in both groups. Estimated glomerular filtration rate was 30 ± 11 and 32 ± 12 mL/min for patients with and without LVH, respectively ($p = 0.19$). The distribution of patients showed that 60% of those with LVH were in stage 4. Multivariate logistic regression analysis indicated the following independent determinants for LVH: age ($p < 0.001$); calcium ($p < 0.001$); hemoglobin ($p < 0.048$); and diastolic blood pressure ($p < 0.001$). Systolic blood pressure, lipids, and inflammatory markers showed no correlation with LVH. In conclusion, the incidence of LVH was high even among patients under conservative treatment, and, except for age, LVH correlated with reversible factors. The need for strictly diagnosing CKD and preventing LVH in the predialysis phase is emphasized to decrease mortality due to CVD in that population.

Keywords: chronic kidney failure, left ventricular hypertrophy, therapy.

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) ainda é a maior causa de morte em pacientes com doença renal crônica terminal (DRC t),¹ com uma taxa de mortalidade aproximada de 10 a 30 vezes maior que na população geral.² Doença cardíaca ou insuficiência cardíaca são causas de morbidade e mortalidade nesta população, e a cardiomiopatia avançada é causada por hipertrofia ventricular esquerda (HVE).³⁻⁵

A National Kidney Foundation Task Force enfatizou o alto risco de DCV em pacientes com DRC e identificou a HVE e doença coronariana como os principais alvos de intervenção.⁶ HVE é um preditor independente de mortalidade em pacientes em diálise^{3,4} e sua prevalência é muito alta em pacientes com DRCt que iniciam hemodiálise,⁷ sugerindo que deve estar presente em uma grande porcentagem de pacientes com DRC desde estágios precoces.

Apesar de considerável interesse nesse tópico, poucos estudos foram realizados sobre a prevalência da HVE na população prediálise.^{1,8} Não encontramos na literatura dados que abordassem este tema em população brasileira. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar a HVE na população com DRC sob tratamento especializado em cinco centros nefrológicos do Brasil.

PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo multicêntrico de corte transversal analisando 309 pacientes com DRC. Todos os pacientes estavam sob tratamento conservador pelo menos por três meses e foram selecionados de cinco centros brasileiros com foco especial em DRC (Universidade Federal de São Paulo, Universidade de São Paulo, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Pontifícia Universidade Católica do Paraná e Universidade Federal de Juiz de Fora) ao longo do ano de 2005. Foram incluídos pacientes clinicamente estáveis com Filtração Glomerular estimada (FGe) de 15 a 60 mL/min e idade variando de 18 a 80 anos. Critérios de exclusão foram infecção aguda ou crônica, doença autoimune, tratamento ativo com esteroídes ou imunossupressores e malignidade. Todos os indivíduos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, que foi aprovado pelos respectivos Comitês de Ética em pesquisa.

COLETA DE DADOS

Os dados demográficos e clínicos foram extraídos dos prontuários dos pacientes. Incluíram: idade, sexo, etiologia da DRC. A FGe foi calculada a partir da fórmula de Cockcroft e Gault.⁹

Amostras de sangue foram obtidas em jejum para determinação dos níveis de creatinina, ureia, lipídeos, hemoglobina, ferro, ferritina, saturação de transferrina, hormônio paratiroídico intacto (referência 10-65 pg/mL). Proteína C-reativa (PCR) ultrasensível (Beckman, Galway, Ireland) e Fas solúvel (sFas) (limite de detecção: 8 pg/mL) (OptEIA, PharMingen, San Diego, CA, USA), ambos medidos em um mesmo laboratório no Hospital do Rim da UNIFESP.

ECCARDIOGRAMA

Ecocardiograma com Doppler foi realizado em 309 pacientes, de acordo com as recomendações da American Society of Echocardiography. A função sistólica do ventrículo esquerdo foi analisada pelo cálculo da fração de ejeção, pelo método de Teichholz, cujo limite inferior foi definido em 55%. A massa ventricular esquerda foi estimada através da expressão: $MVE \text{ (gramas)} = 0,8 \times \{1,04 \times [(DIVE + ESI + EPP)^3 - (DIVE)^3]\} \times 0,6$, na qual: MVE = massa ventricular esquerda, DIVE = diâmetro interno do ventrículo esquerdo, ESI = espessura do septo interventricular, EPP = espessura da parede posterior do ventrículo esquerda. A massa ventricular esquerda foi indexada para a altura do paciente (g/m^2). O índice da massa ventricular esquerda foi considerado normal quando menor que $131 g/m^2$ em homens e $100 g/m^2$ em mulheres.¹²

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as variáveis foram expressas como média \pm desvio padrão, mediana (variação) e frequência. Os pacientes foram divididos em grupos de acordo com a presença ou não de hipertrofia ventricular. O teste de Mann-Whitney ou teste *t* de Student foram utilizados para comparação entre grupos. A distribuição das variáveis categóricas entre os grupos foi analisada pelo teste do qui-quadrado ou teste de Fisher, quando apropriado. Regressão logística múltipla foi aplicada para identificar os fatores associados à presença de hipertrofia ventricular. Todas as variáveis que apresentaram um nível de significância de pelo menos 0,10 na análise univariada foram incluídas na análise múltipla de regressão logística. Valores de $p < 0,05$ foram considerados como estatisticamente significantes. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa SPSS para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

A população estudada foi de 54% do sexo masculino e 64% de brancos. A prevalência da HVE foi de 53% e desses 22% eram mulheres. Daqueles sem HVE, 40% eram mulheres (Tabela 1). Diabetes mellitus esteve presente em 35% dos pacientes nos dois grupos. Daqueles apresentando HVE, 60% estavam no estágio 4 da DRC. A fração de ejeção estava dentro dos valores de normalidade para ambos os grupos: sem HVE $67 \pm 10\%$ (mulheres) e $68 \pm 12\%$ (homens); com HVE $66 \pm 12\%$ (mulheres) e $67 \pm 10\%$ (homens); somente 10% dos pacientes apresentavam disfunção sistólica.

O perfil bioquímico esteve dentro do esperado, de acordo com as recomendações das diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia.¹³ Cálcio e fósforo séricos foram normais e o hormônio paratiroídiano intacto (PTHi) naqueles com HVE estava mais alto do que o recomendado. Hemoglobina se encontrava dentro dos limites da normalidade. Lipídeos mostravam valores próximos do normal apesar da fração LDL se encontrar discretamente elevada no grupo com HVE. Pressão arterial sistólica estava elevada naqueles com HVE (Tabela 2).

Tabela 1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC)

	Pacientes n (%)	Feminino n (%)	Masculino n (%)	Estágio DRC n (%)	DM
Com HVE	164 (53%)	37 (22%)	127 (78%)	3 = 40% 4 = 60%	35%
Sem HVE	145(47%)	58 (40%)	87 (60%)	3 = 49% 4 = 51%	35%

DM = *diabetes mellitus*; HVE = hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Tabela 2 CARACTERÍSTICAS DE IDADE E LABORATORIAIS DA POPULAÇÃO (N = 309)

	Sem HVE n = 145	Com HVE n = 164	p
Idade (anos)	55 ± 14	60 ± 13	< 0,01
FGe mL/min	32 ± 12	30 ± 11	0,19
Ca mg/dL	9,8 ± 0,9	9,3 ± 0,9	< 0,01
P mg/dL	3,8 ± 0,8	4 ± 0,9	0,04
PTHi pg/mL	146 ± 111	198 ± 164	< 0,01
Hb g/dL	12,8 ± 1,8	12,3 ± 1,8	0,04
Ferro µg/dL	80 ± 25	77 ± 25	0,46
Sat T %	29 ± 8	27 ± 7	0,21
Ferritina ng/mL	160 ± 181	127 ± 129	0,1
Colesterol mg/dL	200 ± 48	203 ± 44	0,65
Trig mg/dL	173 ± 162	150 ± 64	0,12
PAS mmHg	133 ± 23	143 ± 27	< 0,01
PAD mmHg	78 ± 12	83 ± 16	< 0,01
Glicose mg/dL	125 ± 68	121 ± 64	0,68

a Média ± DP; Ca = cálcio; PAS = pressão arterial sistólica; FGe = filtração glomerular estimada; Hb = hemoglobina; PTHi = hormônio paratiroídiano intacto; HVE = hipertrofia ventricular esquerda, P = fósforo; Trig = triglicérides; Sat de T = saturação de transferrina; PAD = pressão arterial diastólica.

Valores médios para os marcadores inflamatórios estavam elevados (Tabela 3), no entanto as medianas apresentaram grande variação. PCR mostrou tendência a ser mais elevada naqueles com HVE, ao contrário do sFas, que teve valores semelhantes e uma ampla variação para os dois grupos.

Análise de regressão logística multivariada ajustada para a idade apontou como determinantes para HVE: cálcio, hemoglobina e pressão arterial diastólica (Tabela 4).

DISCUSSÃO

A doença cardiovascular é a principal causa de morte em pacientes com DRC na pré-diálise.¹⁴⁻¹⁶ HVE se encontra presente em até 75% dos pacientes ao iniciarem a terapia renal substitutiva.¹⁷ Essa alta prevalência ajuda a manter a alta mortalidade e compromete a qualidade de vida dessa população.

A presente população estudada foi principalmente de pacientes no estágio 4 da DRC. A maioria dos que apresentavam HVE era do sexo masculino; mulheres não apresentaram a mesma prevalência de HVE, especialmente no estágio 3. A diabetes é apontada como um importante mediador de DCV, o que não se aplicou aos indivíduos no presente estudo, no qual a prevalência foi igual nos dois grupos.

Os parâmetros analisados mostraram que os pacientes estavam clinicamente estáveis. O tratamento da dislipidemia se baseou na orientação da dieta e/ou medicações para atingir o alvo preconizado de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia¹³ e o perfil foi bastante satisfatório. Esses dados reforçam a informação de que os lipídeos não têm um papel central no desenvolvimento da DCV dessa população.⁴

Marcadores inflamatórios são sugeridos como bons preditores de eventos CV em portadores de DRCt, o que é particularmente verdadeiro para os níveis séricos de PCR.¹⁸⁻¹⁰ O Fas é uma proteína de membrana que pertence à família dos receptores do fator de necrose tumoral;²¹ O sFas acumula-se no soro conforme a doença renal progride.²² Recentemente, o sFas foi apontado como um fator independente preditor de doença coronariana em pacientes em hemodiálise crônica.²¹ Apesar de a PCR tender a ser mais elevada naqueles com HVE, os valores mostraram uma ampla variação e a diferença não foi significante estatisticamente. A dosagem do sFas não mostrou diferença entre os grupos com e sem HVE. Esses dados em conjunto sugerem que, pelo menos usando-se esses marcadores, pacientes clinicamente estáveis na pré-diálise não apresentaram a inflamação como um ponto-chave mediando a HVE.

Tabela 3 MARCADORES INFLAMATÓRIOS

	Sem HVE	Com HVE	p
PCR mg/L (n)	130	148	
Mediana (min-máx)	0,32 (0,01-12,8)	0,46 (0,016- 6)	0,16
Percentil 25-75	0,13-0,68	0,19-1,09	
sFas pg/mL (n)	97	101	
Mediana (min-máx)	2227 (124-2613)	1560 (108 - 3592)	0,85
Percentil 25-75	705-2193	547-2410	

PCR= proteína C-reativa; HVE= hipertrofia ventricular esquerda; sFas = Fas solúvel.

Tabela 4 ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA

Variáveis	Coefficiente β	95% IC	p
Cálcio (mg/dL)	0,54	0,39 – 0,76	< 0,01
Hb (g/dL)	0,84	0,71 – 0,99	0,04
PAD (mmHg)	1,05	1,02 – 1,07	< 0,001

PAD = pressão arterial diastólica; Hb = hemoglobina; IC = intervalo de confiança.

Controle estrito da pressão arterial (PA) é sabidamente uma das melhores práticas para prevenir HVE.²³ De toda a população, 49% mostrou valores elevados para PA sistólica e 34% de diastólica; daqueles com HVE, 54% e 41% apresentaram PA sistólica e diastólica aumentadas, respectivamente; adicionalmente, a PA diastólica foi um determinante independente para HVE. Esse é um resultado preocupante, uma vez que o controle da PA não deveria ser uma meta difícil de ser atingida, pelo menos para a maioria dos pacientes, devido ao arsenal terapêutico existente. Sugere-se a necessidade de insistir na importância do controle estrito da PA como medida eficaz na prevenção da HVE, bem como da progressão da DRC.²⁴

Estudos recentes mostram que a normalização da hemoglobina não promove benefício nesta população,^{25,26} por outro lado, sabemos que a anemia é um importante fator promotor de HVE.²⁷ Nossos dados mostram que os valores de hemoglobina se encontravam normais para a população estudada no estágio 4. No entanto, mesmo assim a hemoglobina foi um fator independente determinante de HVE. Observamos que 82% dos pacientes apresentavam valores normais de hemoglobina (dados não apresentados), conforme recomendação das diretrizes.²⁸ Por outro lado, 18% apresentou níveis de hemoglobina abaixo de 11 g/dL. Esses resultados apontam para a importância de uma avaliação e tratamento adequados da anemia nesta população, desde que esta é um importante fator relacionado à uremia, que também contribui para a HVE.^{27,29}

Níveis de cálcio e fósforo estavam dentro da normalidade, mas foram diferentes entre os grupos com e sem HVE; também o PTHi esteve elevado naqueles com HVE e foi diferente do grupo sem HVE. A correlação entre metabolismo mineral, hiperparatireoidismo e HVE tem sido sugerida, apesar de seu mecanismo ainda não ser totalmente conhecido.³⁰ Hiperfosfatemia é reconhecida como um fator de risco para mortalidade cardiovascular na população com DRCt.³¹ O mecanismo que liga a hiperfosfatemia com a mortalidade CV em pacientes em TRS não é totalmente conhecido; no entanto, dados recentes sugerem que a hiperfosfatemia poderia ter uma relação deletéria, causando HVE.^{32,33} Gomes *et al.* observaram que os valores de fósforo, mesmo quando dentro da faixa de normalidade, associaram-se com a elevação do PTH em pacientes com DRC na pré-diálise.³⁴ Os presentes dados sugerem que na pré-diálise esses fatores poderiam estar envolvidos na determinação da HVE. Esses dados confirmam a necessidade de mais estudos voltados para a correlação das alterações do metabolismo mineral e HVE desde estágios precoces da DRC.

Tem-se reconhecido a doença coronariana e HVE em pacientes com DRCt como apresentações típicas da doença cardíaca.²³ O presente estudo confirma essa afirmativa, adicionando a informação de que em torno de 40% dos pacientes com HVE se encontravam no estágio 3 da DRC, reforçando a hipótese de essa alteração ocorrer precocemente. Ressaltamos que a literatura sobre esse tema foca em pacientes com DCV sem doença renal e diretrizes contemplando a DCV em pacientes com DRC são baseadas em opiniões e não em evidências, mostrando a falta de informação nessa área.²³ O primeiro passo para reverter esse espaço é identificando e quantificando a magnitude do problema. O desafio que os médicos enfrentam é de identificar a DRC e tratá-la agressivamente.

Em conclusão, a incidência da HVE foi elevada mesmo em um grupo com tratamento especializado. Os resultados mostram que alguns determinantes são fatores reversíveis. Assim, é fundamental que medidas de prevenção da HVE sejam adotadas e avaliadas quanto à sua eficiência em prevenir a HVE, pois assim haveria uma otimização do tratamento da DRC como um todo.

REFERÊNCIAS

1. Paoletti E, Bellino D, Cassottana P, Rolla D, Cannella G. A Left Ventricular Hypertrophy in Nondiabetic Predialysis CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:320-27.
2. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
3. Silberberg JS, Barre PE, Prichard S, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 6:286-90.
4. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM *et al.* The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron* 1990; 55:114-20.
5. Levin A, Djurdjev O, Thompson C *et al.* Canadian Randomized Trial of Hemoglobin Maintenance to Prevent or Delay Left Ventricular Mass Growth in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:799-811.
6. Meyer KB, Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: Report from the National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:S31-S42.
7. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD *et al.* Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47:186-92.
8. McMahan LP, Roger SD, Levin A, Slimheart Investigators Group. Development, prevention, and potential reversal of left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1640-7.

9. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
10. Teichholz LE, Kreulen T, Herman M V, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37:7-11.
11. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55:613-18.
12. Savage DD, Garrison RY, Kannel WB *et al.* The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham study. *Circulation* 1987; 75:26-33.
13. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica: Prevenção da progressão da Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol* 2004; 26:1-14.
14. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:S112-S119.
15. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG *et al.* Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all cause mortality: A pooled analysis of community based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1307-15.
16. Foley RN, Levin A. Cardiovascular Disease in Chronic Renal Insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:24-30.
17. Dikow R, Adamczak M, Henriquez E, Ritz E. Strategies to decrease cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2002; 61:S5-S10.
18. Menon V, Wang X, Greene T *et al.* Relationship between C reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:44-52.
19. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107:363-9.
20. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1956-60.
21. Herbert MJ, Masse M, Vigneault N *et al.* Soluble Fas is a marker of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:1271-6.
22. Perianayagam MC, Murray SL, Balakrishnan VS *et al.* Serum soluble Fas (CD95) and Fas ligand profiles in chronic kidney failure. *J Lab Clin Med* 2000; 136:320-7.
23. Berl T, Henrich W. Kidney-Heart Interactions: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:8-18.
24. Ruggenti P, Perticucci E, Cravedi P *et al.* Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1213-24.
25. Druke TB, Locatelli F, Clyne N *et al.* Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355:2071-84.
26. Singh AK, Szczech L, Tang KL *et al.* Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355:2085-98.
27. Silverberg DS, Wexler D, Blum M *et al.* The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1737-44.
28. Bregman R, Pecoits Filho R. Faixa ideal da hemoglobina. *J Bras Nefrol* 2007; 29:17-8.
29. Zalunardo N, Levin A. Anemia and the heart in chronic kidney disease. *Sem Nephrol* 2006; 26:290-5.
30. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2008; 10:925-31.
31. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2208-18.
32. Achinger SG, Ayus JC. Left ventricular hypertrophy: is hyperphosphatemia among dialysis patients a risk factor? *J Am Soc Nephrol* 2006; 12:S255-S261.
33. Galetta F, Cupisti A, Franzoni F *et al.* Left ventricular function and calcium phosphate plasma levels in uraemic patients. *J Intern Med* 2005; 258:378-84.
34. Gomes CP, Silva MIB, Duarte MEL, Dorigo D, Lemos CCS, Bregman R. Bone disease in patients with chronic kidney disease under conservative management. *São Paulo Medical Journal* 2005; 123:83-7.