

Avaliação e manejo da doença cardiovascular em pacientes com doença renal crônica

Assessment and management of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease

Autores

Sérgio Gardano Elias Bucharles¹

Alexandre M. Varela²

Silvio Henrique Barberato³

Roberto Pecoits-Filho⁴

¹Instituto do Rim do Paraná e PUC do Paraná – Curitiba, Paraná, Brasil

²Aliança Saúde – Curitiba, Paraná, Brasil

³Hospital Cardiográfico Constantini – Curitiba, Paraná, Brasil

⁴Disciplina de Nefrologia PUC do Paraná – Curitiba, Paraná, Brasil

Este artigo foi modificado em 02/07/2010 em função de correções na estética da tabela e figura na padronização das referências.

Errata para título em inglês. Errata para Tabela 1.

Data de submissão: 08/01/2010
Data de aprovação: 11/01/2010

Correspondência para:

Sérgio Gardano Elias Bucharles
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Rua Imaculada Conceição, 1155
Curitiba – PR – Brasil
CEP: 80215-901
Tel/Fax: (41) 3271-1657

Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

RESUMO

Doenças cardiovasculares são as principais complicações fatais da doença renal crônica, tanto para pacientes em terapia renal substitutiva quanto para aqueles em tratamento conservador. A análise de seus fatores de risco, abordagem diagnóstica e adequado tratamento são fundamentais para a redução de mortalidade associada a essas complicações. Neste artigo de revisão são discutidos aspectos de fisiopatologia, métodos de investigação e abordagem terapêutica da doença cardiovascular na doença renal crônica.

Palavras-chave: doenças cardiovasculares, uremia, hipertrofia ventricular esquerda.

[J Bras Nefrol 2010;32(1):120-127]©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUÇÃO

Pacientes portadores de doença renal crônica (DRC) carregam consigo um enorme risco de mortalidade precoce, especialmente de causas cardiovasculares, o que frequentemente se manifesta com eventos cardiovasculares mesmo antes que se desenvolva doença renal em estágio final de evolução. Neste artigo de revisão são discutidos os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) na DRC, abordados os métodos de investigação mais frequentemente utilizados e, por fim, são discutidas estratégias e alvos terapêuticos que possam determinar impacto favorável para redução de desfechos clínicos adversos na população portadora de DRC, em diálise ou não.

ABSTRACT

Cardiovascular disease is the leading cause of death in the set of chronic kidney disease (CKD) patients, whether on renal replacement therapy or conservative treatment. A better understanding of cardiovascular risk factors, diagnostic approach and management are central keys to develop strategies to reduce cardiovascular mortality among those patients. This review article discusses some aspects of pathophysiology, investigation methods and current treatment of cardiovascular disease in CKD patients.

Keywords: cardiovascular diseases, uremia, left ventricular hypertrophy.

FATORES DE RISCO E FISIOPATOLOGIA DA DCV EM DRC

A identificação e aplicação clínica de fatores de risco para a doença cardiovascular é importante, pois pode apontar para mecanismos peculiares da patologia, levando ao entendimento da história natural da doença e desenvolvimento de estratégias terapêuticas que podem reduzir o risco de morbimortalidade. Da mesma forma, fatores de risco cardiovasculares específicos da DRC indicam um formato de investigação próprio para esse grupo de pacientes, que desenvolvem uma arteriopatia e miocardiopatia de características peculiares.

A patogênese da doença cardiovascular nessa população é complexa e parece ser determinada por uma elevada prevalência de fatores de risco tradicionais como hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia e pela presença de outros

emergentes e/ou próprios da insuficiência renal crônica (Figura 1). Dentre os fatores de risco emergentes e/ou relacionados à uremia destacam-se anemia, os distúrbios do metabolismo mineral, a presença de inflamação sistêmica e exacerbação de estresse oxidativo.

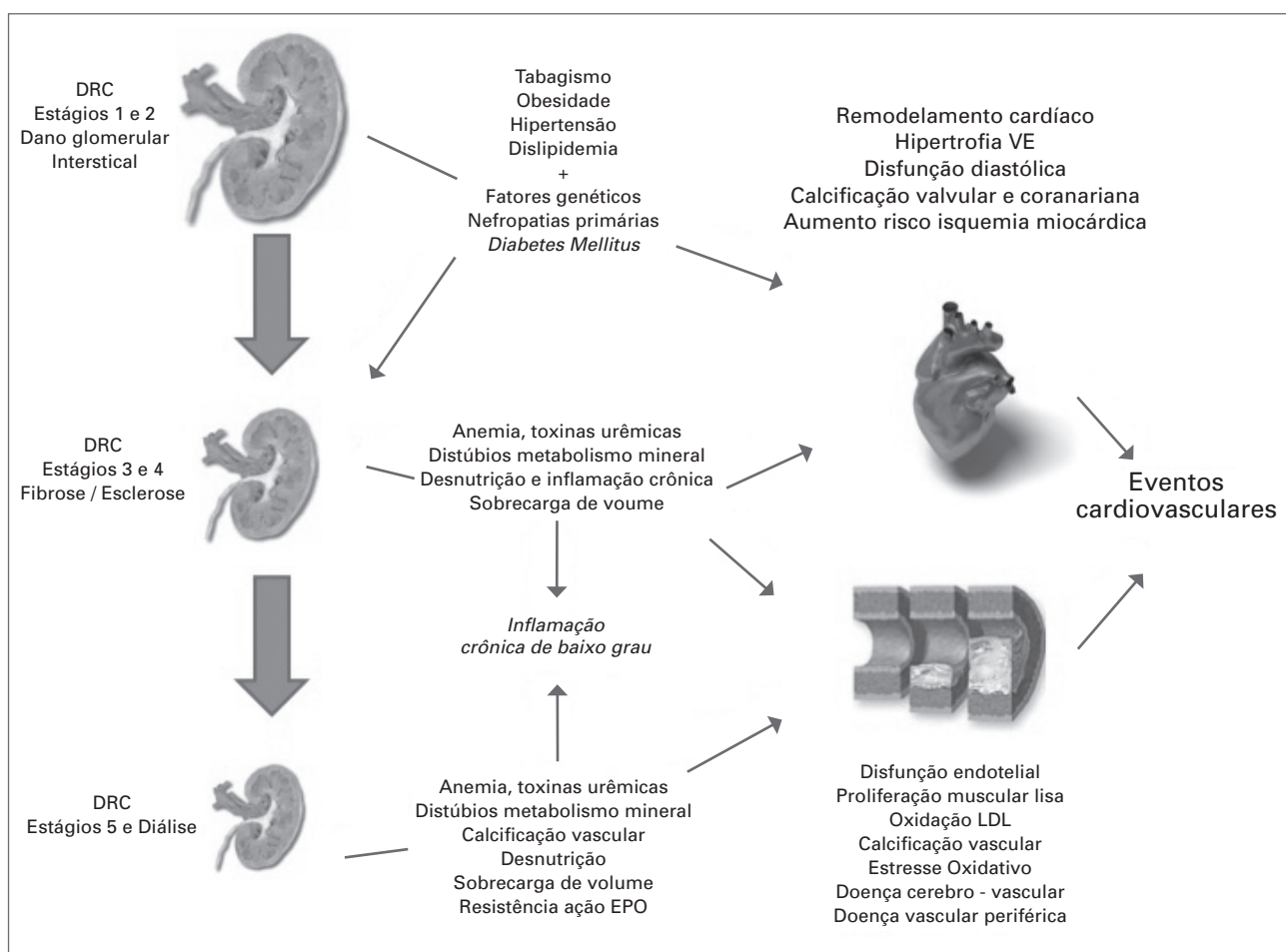
Anemia é comum nos diversos estágios da DRC e em suas modalidades de tratamento dialítico. Apresenta fisiopatologia multifatorial, porém basicamente dependente do déficit na síntese de eritropoietina endógena. Níveis de hemoglobina abaixo de 11g/dL estão associados à redução na qualidade de vida e aumento em morbimortalidade cardiovascular.¹

Pacientes portadores de DRC frequentemente desenvolvem distúrbios ósseos e no metabolismo mineral, notadamente hiperfosfatemia, hiperparatireoidismo e

déficit de vitamina D, desordens associadas ao aumento no risco de calcificações cardiovasculares e mortalidade.² Atenção especial vem sendo dada nos últimos anos aos potenciais prejuízos que o déficit sistêmico de ativação de receptores para vitamina D determina no leito cardiovascular e que parece estar relacionado à mortalidade precoce e tardia de pacientes em tratamento hemodialítico.³

Disfunção renal crônica frequentemente está associada à exacerbação de stress oxidativo,⁴ consequente à redução na capacidade antioxidante associada à perda de função renal ou ao aumento na produção de espécies reativas de oxigênio, com elevação nos marcadores desse desarranjo metabólico. Dentre os múltiplos fatores associados a desnutrição, doença

Figura 1. Fisiopatologia da Doença Cardiovascular (DCV) em pacientes portadores de Doença Renal Crônica (DRC).



Nos estágios iniciais de DRC os fatores de risco tradicionais para DCV operam como gatilho não só para início das modificações deletérias no leito cardiovascular, mas também como promotoras de progressão de DRC. Em estágios intermediários começam a se instalar os fenômenos típicos da DRC envolvidos na patogênese da DCV, como anemia, distúrbios do metabolismo mineral e inflamação sistêmica. Nas fases finais de evolução de DRC e em fase dialítica colaboram os fatores de risco tradicionais, aqueles próprios da uremia e novos fatores específicos relacionados com a modalidade dialítica em curso. Papel central na fisiopatologia é desempenhado pela presença de inflamação sistêmica, crônica e de baixo grau. Ocorrem diversas alterações miocárdicas especialmente associadas a fibrose e calcificações vasculares, justificando inúmeros eventos de morte súbita (por arritmias cardíacas) e insuficiência cardíaca congestiva. Dano aterosclerótico em artérias de médio e grande calibre responde por quadros de acidente vascular cerebral, doença vascular periférica e aneurisma de aorta abdominal.

cardiovascular e mortalidade entre pacientes portadores de DRC destaca-se o processo inflamatório crônico e de baixo grau, evidenciado por elevados níveis de proteína C-reativa, que acomete 40-50% dos renais crônicos,⁵ distúrbio determinado por diversas causas, próprias da progressiva perda de função renal ou associadas nas fases finais da doença renal com o próprio tratamento dialítico.

AVALIAÇÃO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA NA DRC

Ao menos em pacientes diabéticos em hemodiálise os sintomas clínicos, assim como o padrão de fatores de risco para doença cardiovascular, não são preditores válidos para a presença de doença aterosclerótica (DAC).⁶ De fato, há uma grande dificuldade em se realizar o diagnóstico de DAC baseado apenas nos sintomas e fatores clínicos clássicos no grupo de pacientes com DRC.⁷ Por exemplo, a análise isolada do eletrocardiograma [ECG] em pacientes submetidos à hemodiálise mostrou que a presença de depressão do segmento ST durante as sessões foi eficiente no diagnóstico de DAC em pacientes sintomáticos.⁸ Esse exame apresentou uma sensibilidade de 67% e uma especificidade de 52% em pacientes submetidos à terapia de substituição da função renal.⁹ Nesse mesmo estudo o autor afirma que ECG de esforço não pode ser realizada na grande maioria dos pacientes, devido ao despreparo físico que os mesmos apresentam e diversas interações medicamentosas. Outro estudo nessa população mostrou que dentre aqueles que realizaram o teste, 44% não atingiram 85% da frequência cardíaca prevista.¹⁰

A utilização de exames de estresse farmacológico associado às imagens de ecocardiograma (ecocardiograma de estresse) aparenta ser uma alternativa válida para a avaliação da presença de doença obstrutiva coronariana em pacientes com disfunção renal, mas esse método traz a desvantagem de possuir uma grande dependência ao seu operador. Métodos mais sofisticados, como a cintilografia miocárdica e a angiotomografia de coronárias, apresentam também suas limitações. Seja uma sensibilidade de 85% em pacientes diabéticos em exame com o uso de tálio, seja a elevada prevalência de calcificações arteriais, que dificultam a análise vascular em exames tomográficos.¹¹

Para propósitos de detecção de DAC nos pacientes em diálise, os dados atualmente disponíveis sugerem que cintilografia nuclear de stress induzida por vasodilatador (adenosina ou dipiridamol) é menos sensível do que ecocardiografia de stress.¹² Esses dados, porém, derivam de estudos em pacientes diabéticos em avaliação para transplante e não podem, a princípio, ser

extrapolados para toda população em diálise. Dessa forma, é muito freqüente que pacientes portadores de DRC, quando já em diálise, sejam submetidos a exames de cineangiocoronariografia para investigação de DAC, uma vez que os métodos não invasivos não apresentam acurácia significativa. Assim, podemos observar que não existe ainda uma forma ideal de se buscar o diagnóstico de DAC em pacientes portadores de DRC e provavelmente uma ação combinada de exames sequenciais aumenta a acurácia final para detecção de DAC nessa classe de pacientes.

AVALIAÇÃO DA MIOCARDIOPATIA NA DRC

O eletrocardiograma, classicamente considerado método de baixa sensibilidade e boa especificidade, possui acurácia global bastante limitada para excluir HVE na população portadora de DRC.¹³

A ecocardiografia (ECO) é o método de imagem que reúne o maior corpo de evidências, comprovando sua utilidade na prática clínica e em protocolos de pesquisa. O exame tradicionalmente (Modo M, Bidimensional e Doppler) permite detalhada análise da anatomia cardíaca, diagnostica disfunção (mesmo subclínica) e fornece marcadores substitutos de desfechos cardiovasculares para estudos de prognóstico e intervenção. Recentes avanços, como a introdução no cenário clínico da ECO tridimensional (ECO-3D), tornaram o método ainda mais preciso na determinação da massa, volumes e fração de ejeção do VE. Em comparação aos outros métodos, a ECO-3D tem acurácia superior ao modo M e bidimensional e próxima à ressonância magnética cardíaca (RMC).¹⁴

A RMC é o atual método “padrão-ouro” para análise de massa, volumes e função cardíaca, além de detectar presença e extensão de fibrose miocárdica. Tal precisão é menos afetada pelas variações de volume após uma sessão de hemodiálise quando comparada à ECO.¹⁵ Entretanto, a ampla utilização da RMC é limitada na prática por várias desvantagens: baixa disponibilidade, alto custo, contraindicações formais (claustrofobia e uso de dispositivos cardíacos implantáveis) e risco de fibrose nefrogênica progressiva (secundária ao contraste gadolínio) em portadores de DRC avançada.¹⁵

A tomografia cardíaca também tem boa acurácia para determinação de volumes e massa, além de quantificar o escore de cálcio (parâmetro prognóstico) e estenoses coronarianas (com injeção de contraste), mas envolve radiação e tem disponibilidade restrita.

Finalmente, uma alternativa recente é a utilização dos biomarcadores cardíacos (em especial, troponina-T e NT-pro-BNP) como ferramentas coadjuvantes úteis no diagnóstico e prognóstico da cardiomiopatia urêmica.¹⁶

ALTERAÇÕES MORFOFUNCIONAIS

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) incide em 70 a 90% dos pacientes sob tratamento dialítico regular (Barberato *et al.*, Arq Bras Cardiol 2009, in press) e está associada a prognóstico francamente desfavorável (mais de 2/3 dos pacientes em diálise com HVE morrem de insuficiência cardíaca congestiva ou morte súbita).¹⁷ A monitoração da massa por meio de ecocardiograma seriado é uma ferramenta de grande importância para a avaliação do prognóstico e do sucesso de intervenções visando à regressão da HVE.¹⁸

A disfunção sistólica do VE (com ou sem dilatação associada) é encontrada em 15% a 18% dos pacientes urêmicos,¹⁹ representando poderoso indicador prognóstico desfavorável para pacientes em hemodiálise²⁰ e após o transplante renal.²¹ O efeito adverso da disfunção sistólica é independente da massa ventricular esquerda, mas ambas as alterações interagem na predição de desfechos cardiovasculares, atingindo-se risco máximo nos pacientes com associação de ambas.²²

A disfunção diastólica está presente na maioria dos indivíduos em terapia renal substitutiva. Dados recentes enfatizam a importância de estimar a gravidade da disfunção diastólica de forma não invasiva, identificando pacientes que cursem com elevação das pressões de enchimento (disfunção diastólica avançada, ou seja, graus II e III).²³ Utilizando abordagem ecocardiográfica integrada em pacientes iniciando hemodiálise, foi identificada disfunção diastólica avançada em aproximadamente um quarto dessa população, o que acarretou impacto prognóstico independente de dados clínicos e ecocardiográficos tradicionais (Barberato *et al.*, Arq Bras Cardiol 2009, in press).

A dilatação do átrio esquerdo, estimada pelo cálculo do volume do AE, tem mostrado grande valor clínico na estratificação do risco cardiovascular em pacientes de hemodiálise. O aumento do volume de AE foi parâmetro acurado na detecção da disfunção diastólica avançada,²⁴ associou-se com predisposição à hipotensão intradialítica²⁵ e alcançou poder preditivo independente da mortalidade geral em pacientes recebendo terapia renal substitutiva.¹⁹

As calcificações valvares, em especial de anel mitral e valva aórtica, são frequentemente vistas em pacientes cronicamente tratados com diálise. Além de poder repercutir clinicamente determinando refluxo e/ou estenose valvar, sua importância reside na associação que se tem sugerido entre calcificação valvar e maior risco de mortalidade e eventos cardiovasculares no paciente urêmico.²⁶

MANEJO CLÍNICO DA DCV NA DRC

O manejo das doenças cardiovasculares na DRC é amplamente influenciado por dados obtidos de estudos observacionais e opiniões de especialistas, em função da ausência de grandes estudos prospectivos e randomizados com desfechos adequados para avaliação. Independentemente dessas observações, alguns estudos de intervenção têm sido realizados e serão revisados neste artigo. A Tabela 1 resume os principais fatores de risco cardiovasculares na população portadora de DRC e identifica seus respectivos alvos terapêuticos.

Em pacientes que recebem terapia hemodialítica não existe um consenso sobre quais seriam as medidas ideais de pressão arterial, e é possível que valores pré-dialíticos < 140/80 não sejam adequados na maior parte dos pacientes. Em estudo feito em uma grande coorte de pacientes em HD, valores de pressão arterial pré e pós-dialíticos mais baixos estiveram associados com maior mortalidade,²⁷ o que provavelmente é reflexo de comorbidades cardiovasculares associadas nessa população de pacientes. Dentre as classes de agentes anti-hipertensivos, aquelas que na população em diálise mostraram-se mais benéficas foram os bloqueadores de receptor de angiotensina,²⁸ inibidores da ECA²⁹ e beta bloqueadores.³⁰ Embora esses estudos tenham sido realizados com um número pequeno de participantes, uma recente meta-análise publicada baseada nesses e em outros estudos randomizados sugere que a terapêutica anti-hipertensiva em pacientes de diálise de maneira geral é responsável por reduzir os eventos cardiovasculares, o que, entretanto, ainda merece confirmação por estudos randomizados com maior número de participantes.³¹

Embora um estrito controle do diabetes na população sem DRC esteja associado à redução nas complicações crônicas da doença,³² na população em hemodiálise um controle mais rigoroso da glicemia protegeu os pacientes contra morte por processos infecciosos, mas não por eventos cardiovasculares.³³

Dislipidemia na DRC e sua associação com DCV tem sido extensivamente discutida e diversos mecanismos relacionando essa anormalidade com inflamação sistêmica e gatilho para aterosclerose já foram demonstrados.³⁴ Em pacientes portadores de DRC não dialítica a redução nos níveis de colesterol com estatinas esteve associada à redução em eventos coronarianos, mas não apresentou influência na mortalidade cardiovascular.³⁵ Em pacientes em diálise, de maneira similar, a utilização de estatinas também não demonstrou os esperados benefícios cardiovasculares^{36,37} em estudos recentes. Outros estudos ainda são necessários para avaliar o real papel das estatinas em redução de eventos

Tabela 1 FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NA DRC E ALVOS TERAPÊUTICOS

Fatores de Risco	Alvo terapêutico / Redução mortalidade CV
<i>Diabetes Mellitus</i>	Manter HbA1c \leq 6,5
Hipertensão arterial	PA < 130/80 – Uso IECA e/ou BRA + Beta bloqueador
Dislipidemia	TG < 150 mg/dL (dieta + fibratos); LDL < 100 mg/dL (estatinas)
Tabagismo	Abandonar tabagismo
Proteinúria / microalbuminúria	Maior redução possível; uso de IECA e/ou BRA
Distúrbios do metabolismo mineral	P normal; Ca normal; PTHi 150 – 500 pg/mL; 25(OH)D ³ > 30 ng/mL
Anemia	Manter hemoglobina 11,0 - 12,0 g/dL
Insuficiência cardíaca / HVE	BRA, vitamina D + diálise mais frequente
Inflamação	Dialisato ultrapuro / membranas de alto fluxo
Calcificação vascular	Quelantes de fósforo sem cálcio

PA – pressão arterial; BRA – Bloqueadores de receptor aldosterona; IECA – enzima conversora de angiotensina; TG - triglicerídeos.

cardiovasculares na população em diálise, mas até lá deve-se abordar o paciente portador de DRC como de elevado risco coronariano.

O impacto cardiovascular da correção da anemia com EPO em pacientes com DRC em tratamento conservador ou em diálise tem sido objeto de diversos estudos,^{38,39} os quais apontam para um maior risco cardiovascular quando faixas alvo de hemoglobina mais altas são estipuladas, sugerindo, até o momento, que valores entre 11-12 g/dL devam ser respeitados nessa população de pacientes.

Nos últimos anos tornou-se clara a associação entre distúrbios do metabolismo mineral (hiperfosfatemia, hipercalcemia e hiperparatireoidismo) e ósseo e aumento na mortalidade, especialmente entre os pacientes em terapia dialítica, resultado, principalmente, de calcificações cardiovasculares.⁴⁰ Nesse cenário, a utilização de quelantes de fósforo não baseados em cálcio poderia determinar, por redução no processo de calcificação, melhores taxas de sobrevida. Essa hipótese foi testada em dois estudos clínicos randomizados. O primeiro⁴¹ envolveu mais de 2.000 pacientes em hemodiálise e comparou pacientes que recebiam Sevelamer com um grupo que recebia quelantes a base de cálcio por um período de três anos. Não se encontrou, a despeito da casuística elevada, diferença significativa entre os grupos no risco de morte cardiovascular. Entretanto, análises em subgrupos de pacientes nesse estudo revelaram que, entre aqueles com mais de 65 anos de idade, houve redução na mortalidade cardiovascular (CV) de 23%, entre aqueles que fizeram uso de Sevelamer. O segundo estudo⁴² avaliou mortalidade CV e progressão de calcificação

coronariana em pacientes incidentes em HD, eventos que foram significativamente abrandados com a utilização de Sevelamer.

Existe evidência crescente na literatura de que a utilização de vitamina D ativada confere proteção cardiovascular aos pacientes portadores de DRC.⁴³ Muitas informações mais detalhadas nesse campo emergem de modelos animais,⁴⁴ sugerindo que a vitamina D apresenta diversas ações benéficas no miocárdio e no endotélio,⁴⁵ participando do controle de pressão arterial, atenuando HVE e regulando a maturação e expressão de colágeno no tecido cardíaco. Como muito do processo que envolve o aumento de massa de VE na DRC é derivado do acúmulo de colágeno (fibrose) entre os cardiomiócitos, a utilização de vitamina D ativada,⁴⁶ em especial de seus análogos menos indutores de hipercalcemia (paricalcitol), é bastante atraente e vem merecendo intensiva pesquisa nos últimos anos.

Outra classe de drogas utilizadas no tratamento do hiperparatireoidismo associado à DRC e que vem sendo muito estudada é a dos calcimiméticos, cujo grande apelo reside no fato de reduzir eventos de hipercalcemia associados ao tratamento com uso da vitamina D e, paralelamente, contribuir para redução de calcificação vascular.⁴⁷ Estudos clínicos em andamento com análise de desfechos cardiovasculares ajudarão a responder questões sobre efetiva redução em morbimortalidade cardiovascular com essa classe de drogas.

Hipertrofia de VE na DRC e em pacientes em diálise está frequentemente relacionada a mecanismos de fibrose miocárdica e que não necessariamente envolvem fenômenos de pré e pós-carga (excesso de

volume). Em modelos experimentais⁴⁸ e em transplantados renais,⁴⁹ a utilização de sirolimus (e não de inibidores de calcineurina) determinou significativa redução na massa de VE. A toxicidade potencial da droga, entretanto, ainda não permitiu a execução de estudos clínicos na população em diálise.

Na DRC, interessantes conexões entre elevação nos níveis de aldosterona e a magnitude da hipertrofia de VE já foram descritas,⁵⁰ porém evidências sólidas ligando aldosterona e cardiomiopatia urêmica ainda não estão disponíveis. Apesar de amplamente utilizada como cardioprotetora na população com insuficiência cardíaca e sem doença renal avançada (TFG > 60 mL/minuto), ainda há poucos estudos na DRC dialítica e não dialítica avançada avaliando a eficácia e segurança da droga,⁵¹ em razão da preocupação com episódios de hiperpotassemia potencialmente fatais.⁵² Assim, a segurança da utilização desse tipo de droga na DRC avançada ainda é motivo de debate e de inúmeras críticas. Recente revisão do assunto⁵³ aponta para necessidade de novos estudos que avaliem desfechos focados em progressão de doença renal e morte cardiovascular.

Por fim, sessões de hemodiálise mais frequentes (diárias de curta duração) ou noturnas prolongadas têm sido comparadas com sessões tradicionais 3x/semana e com diálise peritoneal, avaliando-se desfechos importantes como melhor controle pressórico, redução de hipertrofia de VE e mortalidade.⁵⁴ Real benefício cardiovascular a longo prazo para essas terapias mais frequentes ou mais prolongadas está sendo avaliado em estudo multicêntrico randomizado, com término previsto para 2010.⁵⁵

CONCLUSÕES

Mecanismos da DCV na presença de DRC começam a ser melhor entendidos. Uma visão mais abrangente do problema, incluindo a arteriopatia coronariana, periférica e a miocardiopatia, é necessária para a identificação de pacientes sob risco, determinação de investigação mais efetiva e desenvolvimento de intervenções mais eficientes. Os alvos terapêuticos e como alcançá-los estão se delineando e devem guiar a conduta clínica com o objetivo de reduzir a morbimortalidade dessa associação da DCV e DRC.

REFERÊNCIAS

1. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C *et al.* Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:121-32.
2. Moe S, Drueke T, Cunningham J *et al.* Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69:1945-53.
3. Wolf M, Shah A, Gutierrez O *et al.* Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72:1004-13.
4. Cachoeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG, Oubina P, Lahera V, Luno J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 2008; 111:S4-9.
5. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O *et al.* Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:139-48.
6. Koch M, Gradaus F, Schoebel FC, Leschke M, Grabensee B. Relevance of conventional cardiovascular risk factors for the prediction of coronary artery disease in diabetic patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1187-91.
7. Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:718-23.
8. Nakamura S, Uzu T, Inenaga T, Kimura G. Prediction of coronary artery disease and cardiac events using electrocardiographic changes during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:592-9.
9. Schmidt A, Stefenelli T, Schuster E, Mayer G. Informational contribution of noninvasive screening tests for coronary artery disease in patients on chronic renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:56-63.
10. Langford EJ, de Belder AJ, Cairns H, Hendry BM, Wainwright RJ. Non-invasive cardiac investigations in patients awaiting renal transplantation. *J R Soc Med* 1997; 90:136-7.
11. Pilmore H. Cardiac assessment for renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6:659-65.
12. Herzog CA, Marwick TH, Pheley AM, White CW, Rao VK, Dick CD. Dobutamine stress echocardiography for the detection of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:1080-90.
13. Pewsner D, Juni P, Egger M, Battaglia M, Sundstrom J, Bachmann LM. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *Bmj* 2007; 335:711.
14. Takeuchi M, Nishikage T, Mor-Avi V *et al.* Measurement of left ventricular mass by real-time three-dimensional echocardiography: validation against magnetic resonance and comparison with two-dimensional and m-mode measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:1001-5.
15. Mark PB, Patel RK, Jardine AG. Are we overestimating left ventricular abnormalities in end-stage renal disease? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1815-9.
16. Wang AY, Lai KN. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1643-52.
17. Kunz K, Dimitrov Y, Muller S, Chantrel F, Hannedouche T. Uraemic cardiomyopathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:39-43.

18. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:912-6.
19. Barberato SH, Pecoits Filho R. Prognostic value of left atrial volume index in hemodialysis patients. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88:643-50.
20. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:2024-31.
21. McGregor E, Jardine AG, Murray LS *et al.* Pre-operative echocardiographic abnormalities and adverse outcome following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1499-505.
22. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F *et al.* Prognostic value of echocardiographic indicators of left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1029-37.
23. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC *et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:165-93.
24. Barberato SH, Pecoits-Filho R. Usefulness of left atrial volume for the differentiation of normal from pseudo-normal diastolic function pattern in patients on hemodialysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:359-65.
25. Barberato SH, Misocami M, Pecoits-Filho R. Association between Left Atrium Enlargement and Intradialytic Hypotension: Role of Diastolic Dysfunction in the Hemodynamic Complications during Hemodialysis. *Echocardiography* 2009.
26. Wang AY, Wang M, Woo J *et al.* Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:159-68.
27. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 2002; 62:1784-90.
28. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S *et al.* Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis: an open-label randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:501-6.
29. Zannad F, Kessler M, Leheret P *et al.* Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of foscinopril and implications for future studies. *Kidney Int* 2006; 70:1318-24.
30. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A *et al.* Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1438-44.
31. Agarwal R, Sinha AD. Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2009; 53:860-6.
32. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:837-53.
33. Oomichi T, Emoto M, Tabata T *et al.* Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: a 7-year observational study. *Diabetes Care* 2006; 29:1496-500.
34. Fruchart JC, Duriez P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor- α activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10:245-57.
35. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138:98-104.
36. Wanner C, Krane V, Marz W *et al.* Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353:238-48.
37. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE *et al.* Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360:1395-407.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL *et al.* Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72:1130-7.
42. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71:438-41.
43. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN *et al.* Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1115-25.
44. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110:229-38.
45. Achinger SG, Ayus JC. The role of vitamin D in left ventricular hypertrophy and cardiac function. *Kidney Int Suppl* 2005; S37-42.
46. Park CW, Oh YS, Shin YS *et al.* Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:73-81.
47. Rodriguez M, Aguilera-Tejero E, Mendoza FJ, Guerrero F, Lopez I. Effects of calcimimetics on extraskeletal calcifications in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008; S50-4.
48. Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal disease: beyond preload and afterload. *Kidney Int* 2009; 75:771-3.
49. Paoletti E, Amidone M, Cassottana P, Gherzi M, Marsano L, Cannella G. Effect of sirolimus on left ventricular hypertrophy in kidney transplant recipients: a 1-year nonrandomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:324-30.

50. Sato A, Funder JW, Saruta T. Involvement of aldosterone in left ventricular hypertrophy of patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis. *Am J Hypertens* 1999; 12:867-73.
51. Gross E, Rothstein M, Dombek S, Juknis HI. Effect of spironolactone on blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system in oligo-anuric hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:94-101.
52. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Is it time for spironolactone therapy in dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:854-8.
53. Jain G, Campbell RC, Warnock DG. Mineralocorticoid receptor blockers and chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1685-91.
54. Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW *et al.* Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:1291-9.
55. Suri RS, Garg AX, Chertow GM *et al.* Frequent Hemodialysis Network (FHN) randomized trials: study design. *Kidney Int* 2007; 71:349-59.