

Em busca de uma melhor compreensão da doença renal crônica: uma atualização em toxinas urêmicas

Authors

Fellype Carvalho Barreto¹
 Andréa Emilia Marques Stingen²
 Rodrigo Bueno de Oliveira^{3,6}
 Ana Tereza Barufi Franco⁵
 Andréa Novais Moreno¹
 Daniela Veit Barreto¹
 Roberto Pecoits-Filho¹
 Tilman B. Drüeke⁴
 Ziad A. Massy⁴

¹ Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

² Universidade Federal do Paraná.

³ Universidade de São Paulo.

⁴ Universidade de Picardie - Jules Verne.

⁵ Universidade Nove de Julho, Uninove.

⁶ Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Submitted on: 02/18/2014.

Approved on: 03/07/2014.

Correspondence to:

Fellype Carvalho Barreto.
 Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.
 Rua Imaculada Conceição,
 nº 1155. Curitiba, PR, Brasil.
 CEP: 80215-901.
 E-mail: fellype_barreto@hotmail.com
 Tel: (41) 271-1657

DOI: 10.5935/0101-2800.20140033

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) caracteriza-se pela redução progressiva da filtração glomerular e/ou presença de proteinúria, e subsequente retenção progressiva de compostos orgânicos, denominados toxinas urêmicas. Nas últimas décadas, um grande número destes compostos foi identificado, assim como seus efeitos adversos no organismo, sobretudo no sistema cardiovascular. Nesta revisão, apresentamos a classificação das toxinas urêmicas, proposta pelo grupo europeu de estudo em toxinas urêmicas (EUTox), e discutiremos os efeitos de algumas das principais toxinas, como ADMA, fosfato, FGF-23, PTH, AGEs, indoxil sulfato e para-cresil sulfato. Além disso, abordaremos as principais estratégias terapêuticas para aumentar a remoção das toxinas urêmicas por métodos convectivos e/ou adsorptivos; e para diminuir a produção e absorção intestinal dessas toxinas por meio de intervenções dietéticas e farmacológicas, respectivamente. A compreensão de que múltiplas toxinas contribuem para a uremia expõe a necessidade de novos alvos-terapêuticos, com potencial impacto positivo na progressão da DRC e na sobrevida dos pacientes.

Palavras-chave: diálise; doenças cardiovasculares; falência renal crônica; uremia.

INTRODUÇÃO

Nas últimas duas décadas, tem havido interesse renovado na síndrome urêmica e seu impacto negativo sobre os pacientes com doença renal crônica (DRC). A síndrome é principalmente causada pela diminuição progressiva da função renal, que leva a um acúmulo de resíduos orgânicos.¹ Esses resíduos, nem todos identificados até o momento, são chamados de “toxinas urêmicas” ou “solutos de retenção urêmica”. Sob condições normais, estes são excretados pelos rins. Assim, suas concentrações aumentam gradualmente com

o progresso da DRC, interagindo negativamente com as várias funções biológicas. O espectro clínico deste fenômeno fisiopatológico é geralmente conhecido como uremia (literalmente, “urina no sangue”) e, atualmente, é mais frequentemente concebido como estado urêmico.^{2,3}

A primeira publicação nesta área é de 1877,⁴ e pouco se sabia a respeito da natureza das toxinas urêmicas antes da introdução da hemodiálise (HD) na prática clínica na década de 60. O conceito de toxinas urêmicas foi assim desenvolvido naquela época, e sua identificação e atividades biológicas foram ativamente investigadas posteriormente por um pequeno número de grupos de pesquisa (*Man and Funck-Brentano* na França, Bergström na Suécia, etc.). Estas atividades de investigação levou à hipótese da “molécula média”.^{5,6} No entanto, os estudos nesta área foram interrompidos subsequentemente porque não se conseguiu demonstrar, de forma convincente, o seu papel na síndrome urêmica naquela época. O tópico ressurgiu, mais tarde, no início dos anos 90, pelo grupo de nefrologia de Gent, Bélgica (Ringoir, Vanholder). Eles foram capazes de fornecer novas evidências, cientificamente comprovadas, a favor da atividade biológica de várias toxinas urêmicas. Finalmente, em 1999, o grupo de Vanholder, juntamente com outros pesquisadores na Europa, lançou o Grupo de Trabalho Europeu em Toxinas Urêmicas (EUTox), o que contribuiu substancialmente para a aceitação do conceito e da demonstração do papel das toxinas urêmicas. Posteriormente, a idéia foi disseminada em todo o mundo, refletindo um aumento notável de estudos publicados dedicados a este campo.

De acordo com o EUTox, um composto pode ser considerado como toxina urêmica quando compatível com um postulado - semelhante ao

postulado de Koch, e modificado por Massry e colaboradores em 1977 (Tabela 1).^{3,7} No momento, existem 152 solutos listados no banco de dados EUTox (<http://eutoxdb.odeesoftware.com/index.php>) e, certamente, pode-se esperar um aumento deste número nos próximos anos.

TABELA 1 EXIGÊNCIAS PARA UM DADO COMPOSTO SER CONSIDERADO TOXINA URÊMICA⁴

Quimicamente identificado e medido de forma precisa;
Níveis plasmáticos/corporais totais deverão ser mais altos do que em indivíduos não-urêmicos;
Altas concentrações deverão estar correlacionadas a disfunções/sintomas específicos, que desaparecem à medida que as concentrações são reduzidas;
A atividade biológica desse composto deve ser comprovada em estudos <i>ex vivo</i> , <i>in vivo</i> ou <i>in vitro</i> , e finalmente, concentrações experimentais dessa molécula nesses estudos devem ser compatíveis com aquelas encontradas nos fluidos corporais ou tecidos de pacientes urêmicos.

A identificação adequada de novos compostos que preencham os critérios de toxinas urêmicas têm pelo menos três implicações principais: em primeiro lugar, ser capaz de explorar os mecanismos fisiopatológicos desconhecidos da síndrome urêmica; em segundo lugar, usar uma toxina urêmica específica como biomarcador de um processo fisiopatológico específico na DRC e, em terceiro lugar, explorar intervenções clínicas voltadas para modular os níveis totais de toxinas urêmicas no corpo/plasma.

Toxinas urêmicas podem ser classificados de acordo com suas características físico-químicas e remoção por diálise para as 3 classes seguintes:

- I. Pequenos, solúveis em água: compostos com um peso molecular máximo (PM) de 500 Daltons (Da). As principais moléculas deste grupo incluem uréia, creatinina e guanidinas, que são facilmente removidas por diálise. Estas não têm necessariamente efeitos tóxicos.
- II. Toxinas de tamanho médio: compostos de PM moderadamente elevados (> 500 Da), tendo a microglobulina- β_2 e a leptina como protótipos. Eles só podem ser removidos por membranas de diálise com poros grandes o suficiente para permitir a sua passagem. Muitos destes compostos são peptídeos. Eles afetam um grande número de órgãos e sistemas.
- III. Compostos ligados a proteínas: Eles são geralmente de baixo PM. Os protótipos deste grupo são fenóis e indóis. Eles exercem uma variedade de efeitos tóxicos e são difíceis de remover por diálise.

Um grande número de toxinas urêmicas têm efeitos deletérios em vários órgãos e tecidos do corpo, sobretudo o sistema cardiovascular (Figura 1). Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos são complexos e longe de estarem plenamente compreendidos. Eles incluem estresse oxidativo reativo, inflamação, glicação de proteínas e transdiferenciação celular. Nesta revisão, são apresentados os principais grupos de protótipos de toxinas, com base em características físico-químicas, efeitos clínicos e intervenções atuais ou potenciais que visam modular a sua concentração por meio de métodos de remoção extracorpórea e/ou abordagens farmacológicas capazes de se opor a seus efeitos tóxicos.

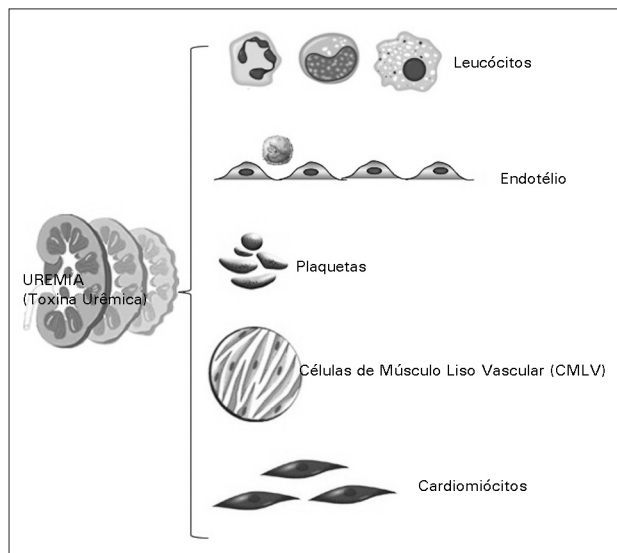
PEQUENOS COMPOSTOS SOLÚVEIS EM ÁGUA

GUANIDINAS

Um grupo importante de pequenos compostos solúveis em água é constituído por compostos de guanidina - metabolitos da L-arginina, há muito conhecidos por seus efeitos neurotóxicos.⁸ Existem três tipos de resíduos metilados de arginina: monometil arginina (MMA); dimetilarginina simétrica (SDMA) e dimetilarginina assimétrica (ADMA), sendo este último o mais abundante. Vários estudos têm demonstrado um aumento dos níveis séricos de ADMA na DRC, que pode ser particularmente relevante para a presença de proteinúria nefrótica, embora tenha sido descoberto que a sua correlação com a taxa de filtração glomerular (TFG) é fraca.^{9,10} Inicialmente, pensava-se que este aumento havia sido o resultado de menor depuração renal. Contudo, estudos posteriores sugeriram que o aumento foi devido tanto à síntese aumentada quanto ao reduzido catabolismo destes compostos.¹¹ Embora guanidina e uréia sejam estruturalmente semelhantes, o volume de distribuição do primeiro é significativamente maior, o que resulta numa redução na eficiência de remoção por procedimentos de diálise.¹²

ADMA tem sido associada à disfunção endotelial. Em 1992, Vallence e colaboradores¹³ identificaram MMA e ADMA como inibidores endógenos da sintase do óxido nítrico (eNOS). No entanto, a concentração intracelular de MMA é muito pequena, enquanto que a ADMA é a mais abundante inibidora de eNOS. ADMA foi ainda associada à doença cardiovascular (DCV) e mortalidade, tanto na população em geral quanto nos pacientes com DRC desde então.^{14,15}

SDMA, a contrapartida estrutural da ADMA, foi considerada inerte até recentemente. No entanto, é atualmente reconhecida como agente pró-inflamatório e pró-oxidante.^{16,17} Diferentemente da ADMA, a SDMA demonstrou ser capaz de aumentar as expressões de TNF- α e interleucina-6 (IL-6), aumentar a ativação de NFkB, na

Figura 1. Principais alvos de toxinas urêmicas no sistema cardiovascular.

linha celular monocítica humana THP-1. Conjuntamente com esta dados *in vitro*, a SDMA tem sido associada a marcadores inflamatórios, incluindo o TNF- α e a IL-6, em pacientes pré-diálise em diferentes fases da DRC.¹⁷

ÁCIDO ÚRICO

O ácido úrico (PM: 168 Da) é considerado uma toxina urêmica - há um considerável conjunto de evidências que sugerem que concentrações suprafisiológicas de ácido úrico têm efeitos deletérios sobre os rins e sobre o sistema cardiovascular. Na DRC, fatores como TFG reduzida, aumento da resistência vascular renal e coexistente resistência à insulina, bem como a utilização de diuréticos podem levar a hiperuricemia - definida como acúmulo de ácido úrico no soro para além do seu ponto de solubilidade em água (6,8 mg/dL).¹⁸ Outros fatores, como dieta rica em purina/proteína, consumo de álcool e alta rotatividade de células também podem contribuir para aumentar a sua concentração sérica.

Classicamente, a hiperuricemia pode levar a hiperuricosúria e deposição de cristais de ácido úrico nos rins, aumentando o risco de nefrolitíase, inflamação renal e diminuição da taxa de filtração glomerular por obstrução intraluminal e aumento da concentração de ácido úrico no tecido renal.^{19,20} Por outro lado, efeitos não-cristal dependentes do ácido úrico têm sido propostos, mas esta continua a ser uma questão de debate. Embora o ânion urato - a forma predominante de ácido úrico em pH fisiológico, há muito considerado um poderoso antioxidante em concentrações fisiológicas, dados experimentais mostraram que em concentrações mais elevadas este ânion pode levar à disfunção endotelial, aumento da produção de citocinas sistêmicas, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e por último, e não menos importante, lesões glomerulares.²¹

No ambiente clínico, estudos observacionais relataram resultados conflitantes. No Estudo de Saúde Cardiovascular, não foi observada associação entre o nível de ácido úrico plasmático e a incidência de DRC.²² Da mesma forma, no grupo de pacientes do Estudo MDRD, não foi relatado que o ácido úrico seria um fator de risco independente para a progressão da DRC.²³ Em contraste, Hsu e colaboradores avaliaram uma coorte de 177.570 participantes acompanhados ao longo de 25 anos e descobriram que os elevados níveis plasmáticos de ácido úrico foram independentemente associados a um risco aumentado de DRC em estágio terminal (DRCT).²⁴ Uma hipótese para explicar essas aparentes incoerências é que a depuração do ácido úrico está prejudicada na DRC, que por sua vez pode atuar como um fator confundente.²¹ Levando-se em consideração os estudos de intervenção que visam diminuir os níveis séricos de ácido úrico na DRC, os resultados, embora promissores,²⁵ não são relevantes o suficiente para recomendar sistematicamente o alopurinol como uma terapia para interromper ou reduzir a progressão da DRC.

FOSFATO INORGÂNICO (Pi)

Os mecanismos de regulação responsáveis pela homeostase do Pi, tais como a vitamina D 1,25(OH)₂, o hormônio da paratireóide (PTH) e o fator de crescimento de fibroblastos-23 (FGF23), em conjunto com o Klotho,²⁶ são prejudicados na DRC. A Sobrecarga de Pi pode ocorrer no início do curso da DRC, enquanto a hiperfosfatemia só aparece quando a TFG cai abaixo de 30 ml/min/1,73 m² de superfície corporal.²⁷ Quando a DRC progride e se faz necessário tratar com diálise, o balanço positivo do Pi se torna mais pronunciado devido à perda de função renal (i) e à remoção insuficiente por hemodiálise convencional (HD) (ii) ou diálise peritoneal (DP) (Tabela 2). Uma discussão detalhada da homeostase do Pi e sobre o tratamento da hiperfosfatemia podem ser encontradas em outros lugares.^{26,28}

A hiperfosfatemia tem sido classicamente vinculada à patogênese do hiperparatiroidismo secundário (HPTs).²⁹ Além disso, desde o final da década de 90, o papel do Pi em complicações cardiovasculares relacionadas à uremia e mortalidade tem ganhado interesse cada vez maior. Vários estudos de observação mostraram uma associação entre a hiperfosfatemia e a mortalidade global e cardiovascular, tanto em pacientes em diálise quanto naqueles em pré-diálise.^{30,31} A calcificação vascular (CV) tem sido proposta como um dos possíveis mecanismos de associação entre hiperfosfatemia e mortalidade. Estudos *in vitro* demonstraram que o Pi penetra as células do músculo liso vascular (CMLV) através do co-transportador tipo III de sódio e fosfato (Pit-1), ativar os genes Cbfa-1/Runx-2 e,

TABELA 2 REMOÇÃO SEMANAL ESTIMADA DE FOSFATO POR MÉTODOS DIALÍTICOS

Métodos dialíticos	Duração/frequência	Remoção de fosfato (mg/sm)
HD convencional*	4h; 3x/sm	2.356 ± 864
HD curta diária*	2-3h; 6x/sm	2.452 ± 720
HD noturna*	6-8h; 6x/sm	8.000 ± 2,800
Hemodiafiltração	4h; 3x/sm	3.570 ± 270
Diálise peritoneal		
DPA		2.739 ± 1.042
DPAC		2.790 ± 1.022

HD: Hemodiálise; DPA: Diálise peritoneal automatizada; DPAC: Diálise peritoneal ambulatorial contínua. Sm: Semana. * Uso de membranas de alto fluxo.

assim, promover a transdiferenciação das CMLV em células semelhantes a osteoblastos/osteocitócitos.³² Apesar de estudos em animais terem demonstrado claramente que a redução do Pi plasmático pode diminuir a progressão da CV,^{33,34} isto ainda precisa ser confirmado por estudos clínicos adequados em pacientes com DRC.^{35,36}

Mais recentemente, o papel do Pi como uma potencial toxina cardiovascular recebeu suporte adicional. Vários estudos observacionais têm sugerido que elevados níveis de Pi, mesmo dentro do intervalo da normalidade, podem estar associados a um risco aumentado de incidência de DCV,³⁷ hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e aumento do risco de insuficiência cardíaca,³⁸ doença coronariana³⁹ e maior mortalidade⁴⁰ na população em geral.

Estudos experimentais têm trazido alguma luz aos mecanismos pelos quais o Pi atua como uma toxina cardiovascular, além da promoção de calcificação vascular (CV). Camundongos com apolipoproteína E inativada alimentados com uma dieta aterogênica com alto teor de Pi (1,6%) tiveram significativamente mais aterosclerose no local do seio aórtico do que camundongos alimentados com dieta padrão (0,6%) ou de baixa (0,2%) concentração de Pi, enquanto que o perfil lipídico e a pressão arterial não foram impactados.⁴¹ Além disso, dois modelos foram utilizados para demonstrar em camundongos com DRC que baixando os níveis plasmáticos de Pi com Sevelamer - um agente de ligação do fosfato, melhoraram a CV e as lesões ateroscleróticas,³⁴ rigidez da aorta, disfunção diastólica e preveniu a hipertrofia ventricular.⁴² Estudos *in vivo* demonstraram que a sobrecarga de Pi pode levar a uma disfunção endotelial por indução de apoptose,⁴³ prejudicada vasodilatação induzida por acetilcolina,^{44,45} inibição da produção de óxido nítrico⁴⁴ e regulação negativa da anexina II.⁴⁶ Curiosamente, diminuindo os teores de Pi no plasma (pelo menos em modelos animais de DRC) por restrição de Pi na dieta ou administração de Sevelamer, melhora-se a disfunção endotelial.^{43,47}

Uma das principais limitações na interpretação dos efeitos *in vivo* do Pi é a dificuldade para saber se eles são o resultado de uma ação direta do Pi ou, ao invés disso, devido a mecanismos indiretos, como por exemplo, através de um aumento nos níveis séricos de PTH. Em dois estudos utilizando um modelo de rato com DRC, no qual os animais foram submetidos à paratireoidectomia e infusão contínua controlada da PTH, os autores foram capazes de demonstrar um efeito direto do Pi sobre o coração, induzindo hipertrofia do miocárdio, hiperplasia de cardiomiócitos e fibrose intersticial, e vasos na ausência de alterações na concentração sérica de PTH.⁴⁸⁻⁵⁰

Evidências clínicas recentes têm atribuído um importante papel ao Pi como um culpado pela DCV tanto na população em geral quanto nos pacientes com DRC, e trouxe este composto para o primeiro plano da toxinas urêmicas. Também é importante ressaltar que a quantidade de Pi na dieta ocidental, principalmente devido ao seu uso como aditivo alimentar, é provavelmente, muito maior do que o recomendado pelas autoridades de saúde, resultando em exposição excessiva e uma sobrecarga contínua de Pi. Portanto, dado o aumento da DCV e risco de mortalidade associada à hiperfosfatemia, a proposição foi feita para rotular produtos alimentícios com alto teor de Pi no interesse da saúde pública, à semelhança do que é atualmente recomendado para a o teor de NaCl nos alimentos.

MOLÉCULAS MÉDIAS

FATOR DE CRESCIMENTO DE FIBROBLASTOS-23

O FGF23 foi descrito há mais de 10 anos por dois grupos independentes.^{51,52} Este hormônio, secretado por osteócitos e osteoblastos, é uma proteína constituída por aminoácidos-251 (PM: 30.000 Da). Sua principal função é o controle do metabolismo mineral, principalmente Pi plasmático e níveis de calcitriol, através da inibição da reabsorção renal tubular de Pi e atividade da 1 α -hidroxilase. O FGF23 também atua sobre a glândula paratireoide, inibindo a secreção de PTH. Todas essas ações são mediados pelo FGF23 se ligando a receptores FGF (FGFR) e seu co-receptor Klotho, o que aumenta consideravelmente a afinidade de ligação de FGF23 para FGFR.^{53,54}

O nível sérico de FGF23 aumenta no início da DRC, provavelmente devido a um estado de excesso primário de FGF23, resultante de uma combinação de aumento na produção e redução na sua degradação.⁵⁵ Como a TFG cai, o FGF23 aumenta e pode atingir níveis > 1.000 vezes acima do normal em pacientes com DRC estágio 5D. Além disso, a depuração residual pelo rim e remoção por diálise não parecem modificar significativamente o FGF23 plasmático.⁵⁶

Vários relatórios mostraram uma associação positiva entre níveis elevados de FGF23 e desfechos clínicos adversos, como a progressão da DRC,^{57,58} HVE,⁵⁹ CV⁶⁰ e mortalidade em populações em diálise e pré-diálise.^{61,62} Considerando-se os efeitos anteriormente descritos de FGF23 nas funções biológicas, pode-se esperar encontrar evidências corroborando uma relação causal a este respeito. No entanto, os resultados experimentais disponíveis não permitem uma conclusão clara. Por exemplo, a neutralização completa da ação do FGF23 por um anticorpo específico foi mostrado ser prejudicial, uma vez que agrava a hiperfosfatemia, a CV, e a mortalidade num modelo de rato com DRC e distúrbio mineral ósseo (DMO).⁶³ Esta observação sugere que o FGF23, assim como o PTH, exerce efeitos benéficos nos estágios iniciais da DRC, mas que o seu aumento excessivo com a progressão da doença renal crônica para DRCT é uma síndrome de mal adaptação, com consequências altamente deletérias.

Quanto à HVE, evidências experimentais convincentes foram recentemente relatadas por Faul e colaboradores, a favor de um efeito nocivo direto do FGF23.⁶⁴ Os autores demonstraram que a injeção intravenosa ou intramiocárdica de FGF23 em camundongos do tipo selvagem, induziu HVE, independente de Klotho, que não é expresso no miocárdio.⁶⁴ Além disso, os autores relataram que elevados níveis de FGF23 foram independentemente associados à HVE em um grande e etnicamente diverso grupo de pacientes com DRC, em linha com os resultados de outros autores na população em geral.⁶⁵ Entretanto, nem todos os autores foram capazes de encontrar uma associação entre altos níveis de FGF23 com calcificação vascular⁶⁶ ou mortalidade.^{59,67} Aparentes inconsistências podem ser explicadas pelo pequeno tamanho da amostra, diferentes abordagens para ajustar fatores de confusão, a imagem de diferentes leitos arteriais, a falta de dados prospectivos e, finalmente, os diferentes mecanismos de toxicidade do FGF23.

Portanto, ainda não está claro se o FGF23 é apenas um marcador de DRC-DMO, progressão da DRC e doença cardiovascular ou se também é um agente ativo e, portanto, um potencial alvo terapêutico. Para uma análise mais detalhada do FGF23, o leitor deve referir-se a recentes e abrangentes artigos de revisão.^{68,69}

LEPTINA

O hormônio leptina é uma proteína de 167 aminoácidos (PM: 16.000 Da), expresso principalmente no tecido adiposo. Ele foi originalmente proposto como um fator anti-obesidade. No entanto, a maioria dos indivíduos saudáveis obesos têm níveis elevados de leptina. Assim nasceu

a hipótese de resistência à leptina na obesidade humana.⁷⁰ As ações clássicas da leptina incluem o controle do comportamento alimentar, balanço energético, fertilidade e a função imunológica. Recentemente, foram descritas outras ações da leptina, tais como a sua influência sobre a massa óssea e o sistema cardiovascular.⁷¹ Em nível celular, a leptina estimula a atividade da fosfatase alcalina, bem como a proliferação, migração e calcificação de CMLV.^{72,73}

Embora os estudos clínicos na população em geral têm mostrado uma relação entre a leptina e a DCV,^{74,75} o papel da leptina na DRC parece ser mais complexo. Um grupo de autores têm sugerido que pacientes em diálise com altos níveis de leptina têm melhores resultados do que aqueles com baixos níveis séricos deste.⁷⁶ No entanto, não houve associação entre a leptina sérica e o índice de massa corporal (IMC). Claramente, a relação entre a leptina sérica e o IMC é complexo na DRCT, e outro grupo não encontrou nenhuma vantagem na sobrevida de pacientes obesos em HD, quando comparados a pacientes magros em HD.⁷⁷

Além da questão não resolvida do papel da leptina na evolução clínica de pacientes com DRC, a leptina parece estar relacionada à síndrome metabólica. Em um estudo clínico com 142 pacientes com DRC estágios 2-5D, acompanhados por um período mínimo de 20 meses, a leptina plasmática foi um preditor independente da síndrome metabólica, mas não de desfecho clínico. Curiosamente, o PTH foi um preditor independente dos níveis de leptina plasmática.⁷⁸ Levando em conta esses dois resultados, pode-se especular que a leptina está relacionada a fatores que exercem um impacto maior sobre os desfechos clínicos de pacientes com DRC, tais como distúrbios minerais e fatores metabólicos. Esta hipótese ainda precisa ser comprovada em estudos clínicos futuros de longo prazo.

HORMÔNIO DA PARATIREÓIDE

O hiperparatireoidismo secundário, caracterizado por um aumento do PTH (PM: 9,4 kDa) - síntese e secreção, e por hiperplasia da glândula paratireóide, é uma complicação comum de DRC. Níveis elevados de PTH são geralmente encontrados desde as fases iniciais da DRC (TFG > 60 ml/min/1,73 m²), ou seja, muito mais cedo do que a hiperfosfatemia.²⁷ Como um dos reguladores mais importantes do metabolismo ósseo, o PTH em excesso induz alterações significativas na estrutura e função dos ossos, levando ao desenvolvimento de doença óssea de alta rotatividade celular que, em associação com a DRC, é chamada *osteíte fibrosa*,^{29,79} e é caracterizada por um aumento na fragilidade do osso, o que pode explicar, pelo menos em parte, a associação entre PTH e aumento no risco

de fratura.⁸⁰ Além disso, O PTH pode causar fibrose da medula óssea e prejudicar a eritropoiese. Tem sido sugerido que os níveis muito elevados de PTH contribuem para desenvolvimento de polineuropatia, intolerância à glicose, dislipidemia e inflamação no estado urêmico.⁸¹

É importante reconhecer que níveis tóxicos de PTH podem ter efeitos prejudiciais sobre muitos outros órgãos e tecidos, devido à expressão ubíqua do seu principal receptor, o PTH1R, incluindo o sistema cardiovascular. Estudos observacionais têm encontrado associações entre níveis elevados de PTH e DCV no contexto da DRC, como calcificação vascular (CV),⁸² função ventricular esquerda prejudicada⁸³ e mortalidade.⁸⁴ Estudos observacionais têm apontado para uma associação entre PTH e mortalidade cardiovascular na população em geral.⁸⁵ Pacientes com DRC com PTH elevado frequentemente desenvolvem CV grave, que são particularmente localizados na camada arterial, como as observadas nas artérias digitais das mãos e dos pés, e que pode regredir completamente após paratireoidectomia cirúrgica.⁸⁶

O efeito do PTH sobre o sistema CV é um problema sob contínua investigação. Os estudos experimentais utilizando um modelo de rato com DRC (nefrectomia 5/6), no qual os animais foram submetidos à paratireoidectomia; a infusão contínua de taxas suprafisiológicas de PTH sintético foi associada ao desenvolvimento de uma ampla CV - independentemente dos níveis séricos de Pi ou da presença de uremia.⁴⁸ Em outro estudo utilizando o mesmo modelo de rato com DRC, os níveis de PTH mais elevados foram associados à hipertrofia miocárdica e fibrose, juntamente com a expressão mais elevada de marcadores de inflamação e estresse oxidativo.⁴⁹ Além disso, estudos têm relatado a interação entre PTH por um lado e aldosterona e liberação de noradrenalina por outro lado, sugerindo caminhos fisiopatológicos adicionais pelos quais o PTH pode levar a dano cardiovascular.^{87,88}

Finalmente, há evidências crescentes de que os fragmentos circulantes de PTH, que são elevados no estado urêmico, são hormonalmente ativos, exercendo efeitos parcialmente opostos aos do PTH intacto. Assim, tem sido sugerido que os fragmentos de PTH 7-84 podem estar envolvidos na resistência esquelética ao PTH, observada na DRC.⁸⁹

Existe uma relação complexa entre o PTH e outros fatores envolvidos nos distúrbios do metabolismo mineral em DRC, que pode mascarar a importância do PTH por si só como um fator de risco para complicações relacionadas à uremia. Os resultados inconclusivos, não-definitivos do recente estudo EVOLVE contribuíram ainda mais para essa

incerteza, uma vez que na análise de intenção de tratar não relatou qualquer vantagem significativa do tratamento com cinacalcet sobre o melhor tratamento padrão atualmente disponível no ponto-de-interesse primário combinado do estudo (eventos cardiovasculares acrescido de morte), apesar de acentuada redução no PTH sérico.⁹⁰ No entanto, ao realizar correções pré-especificadas de grandes fatores confundentes, como idade e estudo de descontinuação da droga, um melhor controle do hiperparatireoidismo foi associado à superioridade nominalmente significativa nos desfechos complicados. É importante notar que vários estudos clínicos e experimentais anteriores corroboram a hipótese de que o PTH atue como toxina urêmica sistêmica, com efeitos diretos e indiretos sobre uma variedade de tecidos e órgãos, e o hiperparatireoidismo secundário (HPTS) severo é uma grande ameaça para os desfechos de pacientes com DRC. Portanto, o HPTS permanece como um alvo terapêutico importante para evitar complicações ósseas e cardiovasculares nesses pacientes.

PRODUTOS TERMINAIS AVANÇADOS DE GLICOSILAÇÃO (AGE) E PRODUTOS PROTEICOS DE OXIDAÇÃO AVANÇADA (PPOA)

Os AGE representam um grupo heterogêneo de moléculas formadas por meio de reações não-enzimáticas de glicosilação com açúcares, lipídeos e ácidos nucleicos. Os seres humanos estão expostos a duas principais fontes de AGE. As formas exógenas vêm da dieta enquanto os endógenos são formados no corpo. A transformação de nutrientes em AGE ocorre quando os alimentos são processados sob altas temperaturas. Em contraste, a transformação endógena resulta da exposição a elevados níveis de glicose, tais como ocorrem em pacientes com diabetes, envelhecimento, e a partir de uremia.^{91,92} Os AGE resultam de uma primeira etapa de glicosilação não enzimática de proteínas por aldeídos e cetonas para formar uma base Schiff. Depois do rearranjo dessas estruturas, os produtos intermediários são formados (produtos de Amadori) e, finalmente, os AGE em uma segunda etapa.⁹³ Há mais de 20 compostos AGE, incluindo os compostos precursores glioxal 1,2-dicarbonílicos, metilglioxal, e os produtos finais, N-carboximetil-lisina, a pentosidina e a hidroimidazolona - os melhores caracterizados, que servem como marcadores de acúmulo de AGE em uma ampla gama de tecidos.⁹⁴ A principal via de eliminação de AGE do corpo é através da urina, ou por meio de diálise no caso de substituição da função renal.⁹⁵ Pacientes em DP são mais suscetíveis do que pacientes em HD com relação à formação sistêmica e local de AGE, não só como resultado do estado urêmico, mas também da exposição constante do peritônio a altos níveis de glicose e produtos de degradação da glicose gerados durante a esterilização do líquido de diálise por

calor.⁹⁵ Além disso, os AGE se acumulam progressivamente na camada do mesotélio peritoneal com o aumento no tempo de residência do dialisato.⁹⁶ Outra causa de aumento na formação de AGE no estado urêmico é o estresse oxidativo, gerado por um desequilíbrio entre as forças pró-oxidantes (tal como um aumento na proporção de glutatona oxidada para glutatona reduzida) e um sistema de defesa antioxidante (tal como atividade reduzida de superóxido dismutase/peroxidase).

Os AGE exercem vários efeitos potencialmente nocivos ao organismo. No sistema cardiovascular, o seu acúmulo contribui para alterações do miocárdio, disfunção endotelial, rigidez arterial, e a formação de placa aterosclerótica. Quando essas moléculas se ligam a colágeno e elastina, se acumulam na matriz de vasos sanguíneos de uma forma não funcional e desordenada, alterando a modulação endotelial do tônus vasomotor, adesão plaquetária e proliferação celular.⁹⁷ Os AGE exercem seus efeitos no sistema vascular através de ligação a um receptor específico, chamado RAGE. A ativação dos RAGE induz uma resposta inflamatória, conduzindo aos efeitos descritos acima e também ao aumento da produção de moléculas de adesão, aumentando a proliferação da camada íntima do vaso, angiogênese e estresse oxidativo.⁹⁸ O RAGE é expresso em todas as células envolvidas na aterogênese, incluindo monócitos, macrófagos, células endoteliais e das CMLV. Interessantemente, estas células não expressam quantidades significativas de RAGE sob condições fisiológicas, mas podem ser induzidas a expressar RAGE mais vigorosamente em condições nas quais os seus ligantes e/ou fatores de transcrição se acumulam, como acontece na uremia.⁹⁹

Produtos proteicos de oxidação avançada (PPOA) são uma classe de produtos proteicos contendo ditirosina, que surgem a partir da reação entre oxidantes clorados e proteínas do plasma. Aumento dos níveis de PPOA são detectados no soro urêmico desde a fase pré-dialítica. Tem sido sugerido que os PPOA são, não apenas marcadores fiáveis de estresse oxidativo, mas também mediadores da inflamação, por desencadear a ativação de monócitos.¹⁰⁰ Eles têm sido associados à lesão podocitária,¹⁰¹ eventos de CV ateroscleróticos trombo-oclusivos na pré-dialise¹⁰² e aterosclerose da carótida em pacientes com DRCT.¹⁰³ Estes resultados corroboram a hipótese de que os PPOA devem ser considerados toxinas urêmicas.

TOXINAS URÊMICAS LIGADAS A PROTEÍNAS

SULFATO DE INDOXIL

O sulfato de indoxil (SI) é uma toxina urêmica de baixo PM (213,21 Da), derivado de proteína na dieta. É um indol derivado do aminoácido triptofano por ação de bactérias

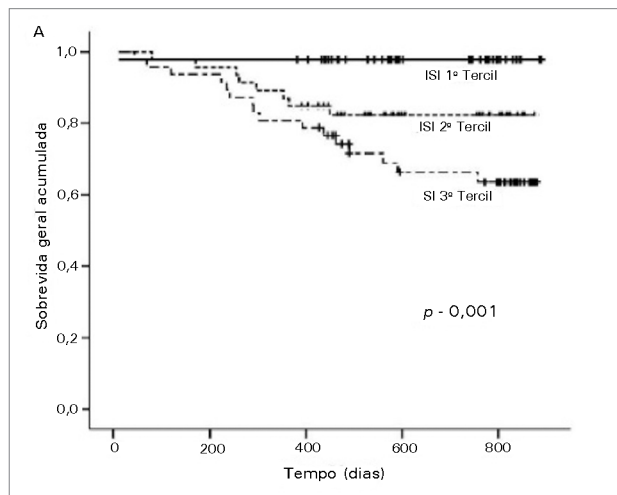
intestinais.¹⁰⁴ Ele é normalmente excretado na urina, com a sua taxa média de excreção urinária variando entre 50-70 mg/dia, em pessoas saudáveis. Em pacientes com DRC, à medida que a função renal diminui, ele se acumula no soro, devido à sua reduzida depuração renal.¹⁰⁵ A parte principal do SI está no sangue de pacientes com DRC, ligado à albumina sérica, o que significa que a sua excreção urinária ocorre principalmente por secreção tubular, principalmente pelas células tubulares proximais, e, secundariamente, por filtração glomerular. O transportador aniônico orgânico (OAT) 1, o transportador protótipo para-amino hipurato, está localizado em células tubulares renais e interage com uma vasta gama de substâncias endógenas pequenas, incluindo o SI. O SI é captado pelo sangue por OAT1 e OAT3 na membrana basolateral das células tubulares e acumula-se nas células em altas concentrações.¹⁰⁶

Vários estudos têm mostrado um impacto do acúmulo de SI em pacientes com DRC. Concentrações aumentadas de SI competem por ligação proteica ou sua excreção com outras moléculas. Ele provavelmente medeia sua toxicidade por indução direta de uma variedade de genes envolvidos no processo inflamatório e fibrose.¹⁰⁷ O SI desempenha um papel chave na lesão endotelial e desencadeia a produção de moléculas pró-inflamatórias, inibição da regeneração e reparo do endotélio, e produção endotelial de radicais livres.¹⁰⁸ Além disso, a participação de SI na CV, a liberação endotelial de micropartículas, ruptura das junções aderentes de células endoteliais, proliferação de CMLV, fibrose renal e cardíaca, e comprometimento da diferenciação e função dos osteoclastos também foi relatado.¹⁰⁹⁻¹¹² Foi proposto que o SI pode afetar os néfrons remanescentes, principalmente as células tubulares proximais; estimular a fibrose tubulointersticial, a esclerose glomerular e a progressão da DRC aumentando a expressão gênica de TGF- β 1, TIMP-1, e colágeno pró- α 1, levando a uma maior perda de néfrons, completando o círculo vicioso da lesão renal progressiva.¹⁰⁴ Diversos estudos clínicos têm mostrado que níveis elevados de SI estão associados a altos níveis de IL-6, doença arterial coronariana, lesão vascular, progressão da DRC e mortalidade (Figura 2).¹¹²⁻¹¹⁶

PARA-CRESOL (P-CRESOL) SULFATO DE P-CRESOL (PCS)

P-cresol (4-metilfenol) é outra toxina urêmica (PM: 108 Da) ligada a proteínas séricas, com vários efeitos deletérios. Esta molécula origina do metabolismo da tirosina e fenilalanina por fermentação da microbiota bacteriana no intestino grosso. Durante a sua passagem através da mucosa do cólon e do fígado ele é metabolizado por processos de conjugação (sulfatação e glucoronidação) formando dois compostos, PCS e p-cresilglucuronidato.

Figura 2. Estimativas de Kaplan-Meier de várias probabilidades de sobrevivência para pacientes com DRC em função dos tercios dos níveis plasmáticos de sulfato de indoxil. Nota de rodapé: reimpresso sob permissão de Barreto FC (ref.115).



Em pacientes com DRC é possível encontrar estes dois derivados do ρ -cresol, tanto na forma conjugada quanto na não-conjugada.¹¹⁷ Os primeiros estudos com compostos fenólicos usaram o ρ -cresol; No entanto, descobriu-se subsequentemente que este composto é encontrado apenas em pequenas concentrações no corpo, uma vez que é rapidamente metabolizado em seus conjugados pela microbiota intestinal. Também importante é o fato de ter sido demonstrado que o impacto bioquímico do ρ -cresol não é necessariamente o mesmo que o impacto de seus conjugados.¹¹⁸ Estudos anteriores demonstraram que estas toxinas urêmicas são primeiro absorvidas pelos rins, vasos sanguíneos, ossos e através da barreira hematoencefálica por meio das OATs e, em seguida, induzem a produção de radicais livres de oxigênio e citocinas inflamatórias nos respectivos órgãos.¹¹⁹⁻¹²² O ρ -cresol afeta a resposta inflamatória, que interfere com a ativação de leucócitos polimorfonucleares e da resposta endotelial a citocinas.¹²³ No entanto, essa molécula não pode ser detectada na sua forma não conjugada nos pacientes urêmicos nem nas pessoas normais, em contraste com o PCS.¹²⁴ Meijers e colaboradores demonstraram que o PCS induz a liberação de micropartículas endoteliais, mesmo na ausência de lesão endotelial, o que sugere que esta toxina está envolvida na disfunção endotelial.¹²⁵ Além disso, Schepers e colaboradores relataram um efeito pró- inflamatório do PCS, medido por aumento da formação de radicais livres produzidos por leucócitos, que contribuem para a lesão vascular em pacientes com DRC.¹²⁶ De forma importante, níveis elevados de PCS têm sido associadas à mortalidade em DRC.¹²⁴ Além disso, Koppe e colaboradores relataram que ratos normais tratados com o PCS durante 4 semanas,

desenvolviam resistência à insulina, perda de massa gorda, e redistribuição ectópica de lipídios no músculo e no fígado, mimetizando características associadas à DRC.¹²⁷

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

Como discutido acima, a síndrome urêmica é uma condição complexa resultante dos efeitos de grande variedade de toxinas. Abordagens recentes, voltadas para diminuir a sua concentração sérica são intervenções nutricionais e farmacológicas, principalmente através da modulação da capacidade de absorção intestinal através de efeitos e/ou redução de quantidades ingeridas das toxinas ou seus precursores de ligação, e remoção extracorpórea via DP e HD. Notavelmente, a remoção de toxinas urêmicas médias e daquelas ligadas a proteínas por HD convencional e DP é insuficiente. As principais abordagens terapêuticas destinadas a reduzir o nível destes compostos e possíveis vantagens estão brevemente discutidas a seguir.

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

Toxinas urêmicas ligadas à proteínas são geralmente produzidas a partir do metabolismo de aminoácidos no intestino. Assim, a dieta baixa em proteínas é frequentemente considerada como uma possível abordagem nutricional para reduzir a concentração destas toxinas no plasma. Experiências em animais mostraram que ratos alimentados com uma dieta de baixo teor em proteína tinha uma concentração mais baixa de solutos ligados a proteínas.¹²⁸ Recentemente, foi demonstrado que reduzidos consumos de proteína e Pi, associados a uma dieta bastante pobre em proteínas, suplementado com cetanoálogos e aminoácidos essenciais, reduziram significativamente o SI em pacientes com DRC.¹²⁹ No entanto, nefrologistas devem estar cientes do fato de que a redução excessiva do consumo de proteína pode deteriorar o estado nutricional de pacientes com DRC e que é essencial contar com avaliações nutricionais contínuas por uma nutricionista especialista. Outra questão interessante que precisa de uma investigação mais aprofundada é a influência de dietas vegetarianas na produção de toxinas urêmicas. As excreções urinárias de PCS e SI são 62% e 59% inferiores, respectivamente, em vegetarianos do que nos participantes que consomem uma dieta sem restrições, o que foi associado à maior ingestão de fibras e baixo consumo de proteína.¹³⁰ Finalmente, o uso de pré e probióticos tem sido sugerido como abordagem interessante para reduzir os níveis plasmáticos de SI e PCS.^{131,132}

INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA

A base racional para o uso de adsorventes orais para reduzir a concentração de toxinas ligadas a proteínas em circulação vem do fato delas serem derivadas

do metabolismo intestinal de aminoácidos. Estudos clínicos demonstraram que o adsorvente oral, AST-120 (KREMEZIN®) está associado com níveis mais baixos de SI,¹³³ progressão mais lenta da DRC¹³⁴ e maior sobrevida após o início da diálise.¹³⁵ Estudos experimentais mostraram também efeitos terapêuticos potencialmente úteis do AST-120 em evitar alterações patológicas induzidas por SI, como a CV.^{136,137} Resultados de dois ensaios EPPIC, que avaliaram a eficácia do AST-120 adicionado ao tratamento padrão da DRC moderada a grave, não corroboram a eficácia desta droga em retardar a progressão da DRC. No entanto, uma análise de subgrupo indicou uma tendência do AST-120 em desacelerar a progressão da DRC em pacientes com rápido declínio da função renal.¹³⁸ Mais estudos são necessários para confirmar a realidade desta tendência.

A utilização de tipos específicos de quelantes de fosfato também tem sido proposta como um possível meio para diminuir as concentrações de várias toxinas urêmicas, além da sua utilização terapêutica principal no controle da hiperfosfatemia. Recentemente, dois pequenos estudos clínicos apontaram para a possibilidade de alcançar uma modulação farmacológica nos níveis séricos de leptina¹³⁹ e FGF23¹⁴⁰ em uma coorte de pacientes com DRC em estágios iniciais através do uso de Sevelamer. Além disso, Vlassara e colaboradores demonstraram em pacientes com diabetes e doença renal crônica inicial que o Sevelamer reduziu os marcadores de inflamação e o estresse oxidativo, independente de mudanças no Pi, possivelmente devido à capacidade do Sevelamer de se ligar a AGE no lúmen intestinal.¹⁴¹ Em um recente estudo observacional transversal em pacientes em DP, o uso de Sevelamer foi também associado a níveis mais baixos de ρ -cresol.¹⁴² Em um estudo piloto envolvendo voluntários saudáveis em tratamento com acarbose - um inibidor da alfa-glicosidase, houve redução na geração e nas concentrações séricas do soluto urêmico ρ -cresol ligado a proteína.¹⁴³ Ainda não foi demonstrado se estas ações podem conduzir a uma melhoria nas complicações especificamente relacionadas à uremia e ao desfecho geral de pacientes com DRC.

HEMODIÁLISE COM MEMBRANAS DE ALTO FLUXO

Vários ensaios clínicos randomizados (ECR) foram destinados a demonstrar que um aumento na depuração de moléculas de peso mais elevados através do uso de membranas de alto fluxo em diálise levou a um benefício de sobrevida em comparação com membranas convencionais de baixo fluxo. O primeiro ECR em larga escala foi o estudo HEMO.¹⁴⁴ Entretanto, ele não conseguiu encontrar uma diferença na mortalidade entre

os dois grupos. Ele também não foi capaz de demonstrar um benefício de alta dose de diálise, em comparação com a dose padrão de diálise. Análises *post hoc* secundárias do estudo HEMO apontaram para um benefício do uso de membranas de alto fluxo em termos de desfechos cardíacos,¹⁴⁵ e reduziu a mortalidade por problemas cerebrovasculares em subcategorias de pacientes,¹⁴⁵ possivelmente como resultado de uma melhor remoção de moléculas médias devido ao maior tamanho de poro deste tipo de membrana. Vale ressaltar que a HD de alto fluxo não tem efeito sobre os níveis de toxinas urêmicas ligadas à proteínas. De forma semelhante ao estudo HEMO, o ensaio MPO posteriormente conduzido também não conseguiu demonstrar uma vantagem de sobrevida com o uso de alto fluxo, em comparação com diálise usando membranas de baixo fluxo.¹⁴⁶ Deve-se salientar que os resultados positivos obtidos por análises secundárias podem fortalecer, mas não comprovam, a hipótese de que o tratamento com membranas de alto fluxo pode ser útil em eventos cardiovasculares e sobrevida em certas subpopulações de pacientes em HD.

ESTRATÉGIAS CONVECTIVAS (HEMOFILTRAÇÃO OU HEMODIAFILTRAÇÃO)

Demonstrou-se que as estratégias convectivas melhoram a remoção de moléculas médias e toxinas urêmicas ligadas à proteínas.^{147,148} Comparando três principais estratégias convectivas em paralelo, a hemodiafiltração pré-diluição (HDF), HDF pós-diluição e a pré-hemofiltração (HF), Meert e colaboradores informaram que em volumes convectivos semelhantes, a HDF pré- e pós-diluição tiveram efeitos semelhantes na remoção de moléculas ligadas a proteínas, embora a primeira pareceu ser melhor para pequenos compostos solúveis em água e β 2-microglobulina. A pré-HF foi superior à pré-HDF apenas para remoção de β 2-microglobulina e não foi ao pós-HDF.¹⁴⁸ Em resumo, concluiu-se que a pós-HDF foi a estratégia mais eficaz para remoção convectiva de solutos. A HDF de diluição média, uma nova estratégia que permite a infusão simultânea na pré- e pós-diluição, parece ser tão eficiente quanto a HDF pós-diluição para a remoção de pequenos solutos solúveis em água e de solutos ligados a proteínas.¹⁴⁹

No entanto, um impacto benéfico das terapias convectivas sobre os resultados clínicos ainda está longe de ser firmemente estabelecido. Apesar dos benefícios sugeridos por estudos observacionais,^{150,151} os resultados obtidos em ensaios clínicos randomizados recentes são menos assertivos.^{152,153} Assim, Grooteman e colaboradores conduziram um recente ECR multicêntrico e relataram que pacientes em diálise utilizando HDF em linha pós-diluição de alta eficiência apresentaram menos eventos cardiovasculares, mas não houve diferença entre os dois grupos no tocante ao ponto primário de investigação, ou seja, a mortalidade por todas as causas.¹⁵² Ok e colaboradores

elaboraram um ECR comparando o efeito da HDF em linha àquele da HD de alto fluxo.¹⁵³ O desfecho primário (composto de morte por qualquer causa e eventos cardiovasculares não fatais) não foi diferente entre os dois grupos. No entanto, em uma análise ajustada de regressão de Cox, o tratamento com HD de alta eficiência em linha foi associado a uma redução de 46% no risco de mortalidade. Em um recente ECR, Ascí e colaboradores não conseguiram encontrar uma vantagem na sobrevida livre de evento cardiovascular fatal ou não fatal com o uso de HD de alto fluxo em comparação com HD convencional.¹⁵⁴ Só Maduell e colaboradores foram capazes de demonstrar que os pacientes em diálise randomizados para HDF em linha tiveram uma sobrevida melhor do que aqueles randomizados para a HD padrão.¹⁵⁵ A superioridade do HDF devido a uma melhor depuração de toxinas urêmicas na faixa de peso molecular de médio a grande ainda carece de comprovação.

ADSORÇÃO

Outras estratégias terapêuticas possíveis que poderiam ser utilizadas para melhorar a remoção por diálise de toxinas urêmicas ligadas à proteínas são: a adição de carvão ativado ou de 5% de albumina ao dialisato; utilização de membranas de diálise altamente permeáveis para promover a passagem de albumina; separação e adsorção de plasma fracionado.¹⁵⁶ Entretanto, estas ainda não foram utilizadas em grandes ensaios clínicos. O risco de agravar a desnutrição limitou sua eficácia devido à saturação dos sítios de adsorção, e as complicações trombóticas são potenciais restrições destes tratamentos.¹⁵⁷ Ainda necessitamos de mais estudos antes de recomendar essas estratégias para uso clínico de rotina.

DIÁLISE PERITONEAL

Dados sobre toxinas urêmicas em DP são escassos. Apesar da concentração sérica de toxinas urêmicas ligadas à proteínas serem menor em DP quando comparada àquela de pacientes em HD, a sua remoção é pior no primeiro grupo.¹⁵⁸ Estas observações sugerem que fatores além do método de diálise, como a geração e/ou metabolismo intestinal, podem desempenhar um papel na determinação dos níveis séricos.

Apesar de vários estudos terem sugerido um benefício de intervenção terapêutica em moléculas médias e de toxinas urêmicas ligadas a proteínas, a maioria destes dados vieram de análise *post hoc* ou de estudos de pequeno porte. Necessitamos ECR maiores, prospectivos e melhor concebidos com o objetivo identificar o impacto da redução dos níveis de diferentes toxinas urêmicas sobre os desfechos primários gerais e associados a mortalidade cardiovascular.

CONCLUSÕES GERAIS

O estudo de toxinas urêmicas é de crescente interesse em nefrologia. Evidências de estudos clínicos e experimentais têm demonstrado o impacto destes compostos em uma variedade de órgãos e sistemas. Notadamente, as toxinas urêmicas foram recentemente postuladas como novos fatores de risco cardiovascular, atraindo o interesse de outros campos da medicina.¹⁵⁹ Compreender os efeitos das toxinas urêmicas pode nos trazer uma visão mais abrangente da DRC e suas complicações e, muito provavelmente, novos alvos terapêuticos para retardar a progressão da DRC e neutralizar suas complicações cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med* 2007;357:1316-25. PMID: 17898101 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra071313>
2. Vanholder R. Uremic toxins. *Nephrologie* 2003;24:373-6.
3. Glassock RJ. Uremic toxins: what are they? An integrated overview of pathobiology and classification. *J Ren Nutr* 2008;18:2-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2007.10.003>
4. Mahomed FA. On the Pathology of Uraemia and the So-called Uraemic Convulsions. *Br Med J* 1877;2:10-2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.862.10>
5. Man NK, Terlain B, Paris J, Werner G, Sausse A, Funck-Brentano JL. An approach to "middle molecules" identification in artificial kidney dialysate, with reference to neuropathy prevention. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1973;19:320-4.
6. Babb AL, Johansen PJ, Strand MJ, Tenckhoff H, Scribner BH. Bi-directional permeability of the human peritoneum to middle molecules. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1973;10:247-62.
7. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, et al.; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003;63:1934-43. PMID: 12675874
8. D'Hooge R, Pei YQ, Marescau B, De Deyn PP. Convulsive action and toxicity of uremic guanidino compounds: behavioral assessment and relation to brain concentration in adult mice. *J Neurol Sci* 1992;112:96-105. PMID: 1469446 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X\(92\)90138-B](http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X(92)90138-B)
9. Eloit S, Schepers E, Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Van Biesen W, et al. Estimated glomerular filtration rate is a poor predictor of concentration for a broad range of uremic toxins. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1266-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.09981110>
10. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, Frölich JC, Haller H, Ritz E, et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:170-6.
11. Baylis C. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F1-9. PMID: 17928410
12. Eloit S, van Biesen W, Dhondt A, de Smet R, Marescau B, De Deyn PP, et al. Impact of increasing haemodialysis frequency versus haemodialysis duration on removal of urea and guanidino compounds: a kinetic analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2225-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp059>
13. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:S60-2. PMID: 1282988 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005344-199204002-00018>

14. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842-7. PMID: 9799202
15. Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001;358:2113-7. PMID: 11784625 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)07217-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)07217-8)
16. Bode-Böger SM, Scialera F, Kielstein JT, Martens-Lobenhoffer J, Breithardt G, Fobker M, et al. Symmetrical dimethylarginine: a new combined parameter for renal function and extent of coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1128-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2005101119>
17. Schepers E, Barreto DV, Liabeuf S, Glorieux G, Eloit S, Barreto FC, et al. Symmetric dimethylarginine as a proinflammatory agent in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2374-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01720211>
18. Jalal DI, Chonchol M, Chen W, Targher G. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013;61:134-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.021>
19. Umekawa T, Chegini N, Khan SR. Increased expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) by renal epithelial cells in culture on exposure to calcium oxalate, phosphate and uric acid crystals. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:664-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfg140>
20. Spencer HW, Yarger WE, Robinson RR. Alterations of renal function during dietary-induced hyperuricemia in the rat. *Kidney Int* 1976;9:489-500. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1976.63>
21. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003;41:1183-90.
22. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Newman AB, Siscovick DS, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007;50:239-47. PMID: 17660025 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.05.013>
23. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2009;53:796-803. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.12.021>
24. Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med* 2009;169:342-50. PMID: 19237717 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2008.605>
25. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1388-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01580210>
26. Uribarri J. Phosphorus homeostasis in normal health and in chronic kidney disease patients with special emphasis on dietary phosphorus intake. *Semin Dial* 2007;20:295-301. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-139X.2007.00309.x>
27. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002009>
28. Barreto FC, de Oliveira RA, Oliveira RB, Jorgetti V. Pharmacotherapy of chronic kidney disease and mineral bone disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2012;12:2627-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2011.626768>
29. Sampaio EA, Lugon JR, Barreto FC. Fisopatologia do hiperparatireoidismo secundário J Bras Nefrol 2008;30:6-10.
30. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.1998.v31.pm9531176>
31. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:520-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004070602>
32. Giachelli CM. Vascular calcification: in vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S300-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000081663.52165.66>
33. Phan O, Ivanovski O, Nguyen-Khoa T, Mothu N, Angulo J, Westenfeld R, et al. Sevelamer prevents uremia-enhanced atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2005;112:2875-82. PMID: 16267260 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.541854>
34. Phan O, Ivanovski O, Nikolov IG, Joki N, Maizel J, Louvet L, et al. Effect of oral calcium carbonate on aortic calcification in apolipoprotein E-deficient (apoE^{-/-}) mice with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:82-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm699>
35. Barreto DV, Barreto Fde C, de Carvalho AB, Cuppari L, Draibe SA, Dalboni MA, et al. Phosphate binder impact on bone remodeling and coronary calcification-results from the BRIC study. *Nephron Clin Pract* 2008;110:c273-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000170783>
36. Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00434.x>
37. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB Sr, Gaziano JM, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 2007;167:879-85. PMID: 17502528 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.9.879>
38. Dhingra R, Gona P, Benjamin EJ, Wang TJ, Aragam J, D'Agostino RB Sr, et al. Relations of serum phosphorus levels to echocardiographic left ventricular mass and incidence of heart failure in the community. *Eur J Heart Fail* 2010;12:812-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfq106>
39. Cancela AL, Santos RD, Titan SM, Goldenstein PT, Rochitte CE, Lemos PA, et al. Phosphorus is associated with coronary artery disease in patients with preserved renal function. *PLoS One* 2012;7:e36883. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0036883>
40. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G; Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005;112:2627-33. PMID: 16246962
41. Ellam T, Wilkie M, Chamberlain J, Crossman D, Eastell R, Francis S, et al. Dietary phosphate modulates atherogenesis and insulin resistance in apolipoprotein E knockout mice-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1988-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.231001>
42. Maizel J, Six I, Dupont S, Secq E, Dehedin B, Barreto FC, et al. Effects of sevelamer treatment on cardiovascular abnormalities in mice with chronic renal failure. *Kidney Int* 2013;84:491-500. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.110>
43. Di Marco GS, Hausberg M, Hillebrand U, Rustemeyer P, Wittkowski W, Lang D, et al. Increased inorganic phosphate induces human endothelial cell apoptosis in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F1381-7. PMID: 18385273 DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00003.2008>
44. Shuto E, Taketani Y, Tanaka R, Harada N, Isshiki M, Sato M, et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1504-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008101106>
45. Six I, Maizel J, Barreto FC, Rangrez AY, Dupont S, Slama M, et al. Effects of phosphate on vascular function under normal conditions and influence of the uraemic state. *Cardiovasc Res* 2012;96:130-9. PMID: 22822101 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvs240>

46. Di Marco GS, König M, Stock C, Wiesinger A, Hillebrand U, Reiermann S, et al. High phosphate directly affects endothelial function by downregulating annexin II. *Kidney Int* 2013;83:213-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.300>
47. Van TV, Watari E, Taketani Y, Kitamura T, Shiota A, Tanaka T, et al. Dietary phosphate restriction ameliorates endothelial dysfunction in adenine-induced kidney disease rats. *J Clin Biochem Nutr* 2012;51:27-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.3164/jcfn.11-96>
48. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM, Pasqualucci CA, Moysés RM, Jorgetti V. Adverse effects of hyperphosphatemia on myocardial hypertrophy, renal function, and bone in rats with renal failure. *Kidney Int* 2004;66:2237-44. PMID: 15569312 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.66013.x>
49. Custódio MR, Koike MK, Neves KR, dos Reis LM, Gracioli FG, Neves CL, et al. Parathyroid hormone and phosphorus overload in uremia: impact on cardiovascular system. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1437-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr447>
50. Gracioli FG, Neves KR, dos Reis LM, Gracioli RG, Noronha IL, Moysés RM, et al. Phosphorus overload and PTH induce aortic expression of Runx2 in experimental uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1416-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfn686>
51. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Comm* 2000;277:494-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.2000.3696>
52. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000;26:345-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/81664>
53. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006;444:770-4. PMID: 17086194 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature05315>
54. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007;117:4003-8. PMID: 17992255
55. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Jüppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 2003;64:2272-9. PMID: 14633152 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00328.x>
56. Isakova T, Xie H, Barchi-Chung A, Vargas G, Sowden N, Houston J, et al. Fibroblast growth factor 23 in patients undergoing peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2688-95. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04290511>
57. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotka K, Lingenhel A, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2600-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006080936>
58. Titan SM, Zatz R, Gracioli FG, dos Reis LM, Barros RT, Jorgetti V, et al. FGF-23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:241-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04250510>
59. Hsu HJ, Wu MS. Fibroblast growth factor 23: a possible cause of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Med Sci* 2009;337:116-22. PMID: 19214027 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181815498>
60. Desjardins L, Liabeuf S, Renard C, Lenglet A, Lemke HD, Choukroun G, et al.; European Uremic Toxin (EUTox) Work Group. FGF23 is independently associated with vascular calcification but not bone mineral density in patients at various CKD stages. *Osteoporos Int* 2012;23:2017-25. PMID: 22109743
61. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359:584-92. PMID: 18687639 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0706130>
62. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011;305:2432-9. PMID: 21673295 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.826>
63. Shalhoub V, Shatzen EM, Ward SC, Davis J, Stevens J, Bi V, et al. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *J Clin Invest* 2012;122:2543-53. PMID: 22728934 DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI61405>
64. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121:4393-408. PMID: 21985788 DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI46122>
65. Mirza MA, Larsson A, Melhus H, Lind L, Larsson TE. Serum intact FGF23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population. *Atherosclerosis* 2009;207:546-1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.013>
66. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, Isakova T, Yang HY, Crouthamel MH, et al. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int* 2013;83:1159-68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.3>
67. Olauson H, Qureshi AR, Miyamoto T, Barany P, Heimburger O, Lindholm B, et al. Relation between serum fibroblast growth factor-23 level and mortality in incident dialysis patients: are gender and cardiovascular disease confounding the relationship? *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3033-8.
68. Oliveira RB, Moysés RM. FGF-23: state of the art. *J Bras Nefrol* 2010;32:323-1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002010000300015>
69. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;82:737-47. PMID: 22622492 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.176>
70. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-5. PMID: 8532024 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199602013340503>
71. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763-70. PMID: 9796811 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/27376>
72. Parhami F, Tintut Y, Ballard A, Fogelman AM, Demer LL. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ Res* 2001;88:954-60. PMID: 11349006 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/hh0901.090975>
73. Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci* 2001;47:141-50. PMID: 11729375
74. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, O'Rahilly S, Fewtrell M, Kattenhorn M, et al. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002;106:1919-24. PMID: 12370213
75. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001;104:3052-6. PMID: 11748099 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/hc5001.101061>
76. Scholze A, Rattensperger D, Zidek W, Tepel M. Low serum leptin predicts mortality in patients with chronic kidney disease stage 5. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:1617-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2007.191>
77. de Mutsert R, Snijder MB, van der Sman-de Beer F, Seidell JC, Boeschoten EW, Krediet RT, et al. Association between body mass index and mortality is similar in the hemodialysis population and the general population at high age and equal duration of follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:967-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006091050>
78. de Oliveira RB, Liabeuf S, Okazaki H, Lenglet A, Desjardins L, Lemke HD, et al. The clinical impact of plasma leptin levels in a cohort of chronic kidney disease patients. *Clin Kidney J* 2013;6:63-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cjk/sfs176>

79. Mac Way F, Lessard M, Lafage-Proust MH. Pathophysiology of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Joint Bone Spine* 2012;79:544-9. PMID: 23177912 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.09.014>
80. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006;70:1358-66. PMID: 16929251 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001754>
81. Rodriguez M, Lorenzo V. Parathyroid hormone, a uremic toxin. *Semin Dial* 2009;22:363-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-139X.2009.00581.x>
82. Hernandez FR, Barreto FC, Rocha LA, Draibe SA, Canziani ME, Carvalho AB. Evaluation of the role of severe hyperparathyroidism on coronary artery calcification in dialysis patients. *Clin Nephrol* 2007;67:89-95. PMID: 17338428 DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CNP67089>
83. Drüeke T, Fauchet M, Fleury J, Lesourd P, Toure Y, Le Pailleur C, et al. Effect of parathyroidectomy on left-ventricular function in haemodialysis patients. *Lancet* 1980;1:112-4. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)90602-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(80)90602-9)
84. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000133041.27682.A2>
85. van Ballegoijen AJ, Reinders I, Visser M, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, et al. Serum parathyroid hormone in relation to all-cause and cardiovascular mortality: the Hoorn study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E638-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-4007>
86. Rostand SG, Drüeke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;56:383-92. PMID: 10432376 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00575.x>
87. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, Fahrleitner-Pammer A, Kienreich K, Horina JH, et al. Aldosterone and parathyroid hormone: a precarious couple for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2012;94:10-9. PMID: 22334595 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvs092>
88. Potthoff SA, Janus A, Hoch H, Frahnert M, Tossios P, Reber D, et al. PTH-receptors regulate norepinephrine release in human heart and kidney. *Regul Pept* 2011;171:35-42. PMID: 21756942 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.regpep.2011.06.002>
89. Iwasaki Y, Yamato H, Nii-Kono T, Fujieda A, Uchida M, Hosokawa A, et al. Insufficiency of PTH action on bone in uremia. *Kidney Int Suppl* 2006:S34-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001600>
90. EVOLVE Trial Investigators; Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;367:2482-94. PMID: 23121374 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1205624>
91. Semba RD, Nicklett EJ, Ferrucci L. Does accumulation of advanced glycation and products contribute to the aging phenotype? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65:963-75. PMID: 20478906
92. Schwedler S, Schinzel R, Vaith P, Wanner C. Inflammation and advanced glycation end products in uremia: simple coexistence, potentiation or causal relationship? *Kidney Int Suppl* 2001;78:S32-6. PMID: 11168979
93. Piperi C, Adamopoulos C, Dalagiorgou G, Diamanti-Kandaraki E, Papavassiliou AG. Crosstalk between advanced glycation and endoplasmic reticulum stress: emerging therapeutic targeting for metabolic diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2231-42. PMID: 22508704 DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-3408>
94. Thornalley PJ, Rabhani N. Highlights and hotspots of protein glycation in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2009;22:400-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-139X.2009.00589.x>
95. Alhamdani MS, Al-Azzawie HF, Abbas FK. Decreased formation of advanced glycation end-products in peritoneal fluid by carnosine and related peptides. *Perit Dial Int* 2007;27:86-9.
96. Brunkhorst R, Kruse M, Ehlerding G, Mahiout A. Advanced glycosylated end-products (AGEs) in non-diabetic patients undergoing dialysis. *Clin Nephrol* 1996;46:265-6.
97. Ziemann S, Kass D. Advanced glycation end product cross-linking: pathophysiologic role and therapeutic target in cardiovascular disease. *Congest Heart Fail* 2004;10:144-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1527-5299.2004.03223.x>
98. Xu Y, Wang S, Feng L, Zhu Q, Xiang P, He B. Blockade of PKC-beta protects HUVEC from advanced glycation end products induced inflammation. *Int Immunopharmacol* 2010;10:1552-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2010.09.006>
99. Figarola JL, Shanmugam N, Natarajan R, Rahbar S. Anti-inflammatory effects of the advanced glycation end product inhibitor LR-90 in human monocytes. *Diabetes* 2007;56:647-55. PMID: 17327432 DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db06-0936>
100. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996;49:1304-13. PMID: 8731095 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1996.186>
101. Zhou LL, Hou FF, Wang GB, Yang F, Xie D, Wang YP, et al. Accumulation of advanced oxidation protein products induces podocyte apoptosis and deletion through NADPH-dependent mechanisms. *Kidney Int* 2009;76:1148-60. PMID: 19727064
102. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Gausson V, Mothu N, et al. Advanced oxidation protein products as risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in nondiabetic predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:39-47. PMID: 15696442 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.09.011>
103. Drüeke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, Descamps-Latscha B, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2212-7. PMID: 12390950 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000035250.66458.67>
104. Niwa T. Uremic toxicity of indoxyl sulfate. *Nagoya J Med Sci* 2010;72:1-11.
105. Bolati D, Shimizu H, Yisireyli M, Nishijima F, Niwa T. Indoxyl sulfate, a uremic toxin, downregulates renal expression of Nrf2 through activation of NF-κB. *BMC Nephrol* 2013;14:56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-14-56>
106. Taki K, Nakamura S, Miglins M, Enomoto A, Niwa T. Accumulation of indoxyl sulfate in OAT1/3-positive tubular cells in kidneys of patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2006;16:199-203. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2006.04.020>
107. Lowenstein J. The anglerfish and uremic toxins. *FASEB J* 2011;25:1781-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.11-0602ufm>
108. Dou L, Bertrand E, Cerini C, Faure V, Sampol J, Vanholder R, et al. The uremic solutes p-cresol and indoxyl sulfate inhibit endothelial proliferation and wound repair. *Kidney Int* 2004;65:442-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00399.x>
109. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Removal of middle molecules and protein-bound solutes by peritoneal dialysis and relation with uremic symptoms. *Kidney Int* 2003;64:2238-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00310.x>
110. Neiryck N, Vanholder R, Schepers E, Eloit S, Pletinck A, Glorieux G. An update on uremic toxins. *Int Urol Nephrol* 2013;45:139-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-012-0258-1>
111. Mozar A, Louvet L, Godin C, Mentaverri R, Brazier M, Kamel S, et al. Indoxyl sulphate inhibits osteoclast differentiation and function. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2176-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr647>
112. Mozar A, Louvet L, Morlière P, Godin C, Boudot C, Kamel S, et al. Uremic toxin indoxyl sulfate inhibits human vascular smooth muscle cell proliferation. *Ther Apher Dial* 2011;15:135-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2010.00885.x>

113. Lee CT, Kuo CC, Chen YM, Hsu CY, Lee WC, Tsai YC, et al. Factors associated with blood concentrations of indoxyl sulfate and p-cresol in patients undergoing peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2010;30:456-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.3747/pdi.2009.00092>
114. Chiu CA, Lu LF, Yu TH, Hung WC, Chung FM, Tsai IT, et al. Increased levels of total P-Cresylsulphate and indoxyl sulphate are associated with coronary artery disease in patients with diabetic nephropathy. *Rev Diabet Stud* 2010;7:275-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1900/RDS.2010.7.275>
115. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, et al.; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1551-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03980609>
116. Wu IW, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Hsu HJ, Tsai CJ, et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;26:938-47.
117. de Loor H, Bammens B, Evenepoel P, De Preter V, Verbeke K. Gas chromatographic-mass spectrometric analysis for measurement of p-cresol and its conjugated metabolites in uremic and normal serum. *Clin Chem* 2005;51:1535-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2005.050781>
118. Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G. What is new in uremic toxicity? *Pediatr Nephrol* 2008;23:1211-21.
119. Deguchi T, Ohtsuki S, Otagiri M, Takanaga H, Asaba H, Mori S, et al. Major role of organic anion transporter 3 in the transport of indoxyl sulfate in the kidney. *Kidney Int* 2002;61:1760-8. PMID: 11967025 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00318.x>
120. Tsutsumi Y, Deguchi T, Takano M, Takadate A, Lindup WE, Otagiri M. Renal disposition of a furan dicarboxylic acid and other uremic toxins in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:880-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.303.2.880>
121. Enomoto A, Niwa T. Roles of organic anion transporters in the progression of chronic renal failure. *Ther Apher Dial* 2007;1:S27-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2007.00515.x>
122. Miyamoto Y, Watanabe H, Noguchi T, Kotani S, Nakajima M, Kadowaki D, et al. Organic anion transporters play an important role in the uptake of p-cresyl sulfate, a uremic toxin, in the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2498-502. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq785>
123. Dou L, Cerini C, Brunet P, Guilianelli C, Moal V, Grau G, et al. P-cresol, a uremic toxin, decreases endothelial cell response to inflammatory cytokines. *Kidney Int* 2002;62:1999-2009. PMID: 12427124 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.t011-00651.x>
124. Liabeuf S, Barreto DV, Barreto FC, Meert N, Glorieux G, Schepers E, et al.; European Uraemic Toxin Work Group (EUTox). Free p-cresylsulphate is a predictor of mortality in patients at different stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1183-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp592>
125. Meijers BK, Van Kerckhoven S, Verbeke K, Dehaen W, Vanrenterghem Y, Hoylaerts MF, et al. The uremic retention solute p-cresyl sulfate and markers of endothelial damage. *Am J Kidney Dis* 2009;54:891-901. PMID: 19615803 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.04.022>
126. Schepers E, Meert N, Glorieux G, Goeman J, Van der Eycken J, Vanholder R. P-cresylsulphate, the main in vivo metabolite of p-cresol, activates leucocyte free radical production. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:592-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl584>
127. Koppe L, Pillon NJ, Vella RE, Croze ML, Pelletier CC, Chambert S, et al. p-Cresyl sulfate promotes insulin resistance associated with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:88-99. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012050503>
128. Brunet P, Dou L, Cerini C, Berland Y. Protein-bound uremic retention solutes. *Adv Ren Replace Ther* 2003;10:310-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.arrt.2003.08.002>
129. Marzocco S, Dal Piaz F, Di Micco L, Torraca S, Sirico ML, Tartaglia D, et al. Very low protein diet reduces indoxyl sulfate levels in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2013;35:196-201. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000346628>
130. Patel KP, Luo FJ, Plummer NS, Hostetter TH, Meyer TW. The production of p-cresol sulfate and indoxyl sulfate in vegetarians versus omnivores. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:982-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.12491211>
131. Meijers BK, De Preter V, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. p-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:219-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp414>
132. Rossi M, Klein K, Johnson DW, Campbell KL. Pre-, pro-, and synbiotics: do they have a role in reducing uremic toxins? A systematic review and meta-analysis. *Int J Nephrol* 2012;2012:673631. PMID: 23316359
133. Schulman G, Agarwal R, Acharya M, Berl T, Blumenthal S, Kopyt N. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of AST-120 (Kremezin) in patients with moderate to severe CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:565-77. PMID: 16564934 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.12.036>
134. Shimizu H, Okada S, Shinsuke OI, Mori M. Kremezin (AST-120) delays the progression of diabetic nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005;28:2590. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.10.2590>
135. Ueda H, Shibahara N, Takagi S, Inoue T, Katsuoka Y. AST-120 treatment in pre-dialysis period affects the prognosis in patients on hemodialysis. *Ren Fail* 2008;30:856-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/08860220802356531>
136. Fujii H, Nishijima F, Goto S, Sugano M, Yamato H, Kitazawa R, et al. Oral charcoal adsorbent (AST-120) prevents progression of cardiac damage in chronic kidney disease through suppression of oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2089-95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp007>
137. Iwasaki Y, Yamato H, Nii-Kono T, Fujieda A, Uchida M, Hosokawa A, et al. Administration of oral charcoal adsorbent (AST-120) suppresses low-turnover bone progression in uraemic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2768-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl311>
138. Schulman G, Bel T, Beck GJ, Remuzzi G, Ritz E. EPPIC (Evaluating Prevention of Progression in Chronic Kidney Disease): Results from 2 Phase III, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trials of AST-120 in Adults with CKD (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 2012;23:7.
139. de Oliveira RB, Gracioli FG, dos Reis LM, Cancela AL, Cuppari L, Canziani ME, et al. Disturbances of Wnt/ β -catenin pathway and energy metabolism in early CKD: effect of phosphate binders. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2510-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft234>
140. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L, et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:286-91.
141. Vlassara H, Uribarri J, Cai W, Goodman S, Pyzik R, Post J, et al. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation and products in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:934-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.12891211>
142. Guida B, Cataldi M, Riccio E, Grumetto L, Pota A, Borrelli S, et al. Plasma p-cresol lowering effect of sevelamer in peritoneal dialysis patients: evidence from a Cross-Sectional Observational Study. *PLoS One* 2013;8:e73558. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0073558>
143. Evenepoel P, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Acarbose treatment lowers generation and serum concentrations of the protein-bound solute p-cresol: a pilot study. *Kidney Int* 2006;70:192-8. PMID: 16688114 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001523>

144. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al.; Hemodialysis (HEMO) Study Group. Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347:2010-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021583>
145. Cheung AK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck G, et al. Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3251-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000096373.13406.94>
146. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, et al.; Membrane Permeability Outcome (MPO) Study Group. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:645-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008060590>
147. Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2344-50.
148. Meert N, Eloot S, Waterloos MA, Van Landschoot M, Dhondt A, Glorieux G, et al. Effective removal of protein-bound uraemic solutes by different convective strategies: a prospective trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:562-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfn522>
149. Eloot S, Dhondt A, Van Landschoot M, Waterloos MA, Vanholder R. Removal of water-soluble and protein-bound solutes with reversed mid-dilution versus post-dilution haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3278-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs060>
150. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69:2087-93. PMID: 16641921 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000447>
151. Vilar E, Fry AC, Wellsted D, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K. Long-term outcomes in online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a comparative analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1944-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.05560809>
152. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH, et al.; CONTRAST Investigators. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1087-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2011121140>
153. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al.; Turkish Online Haemodiafiltration Study. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:192-202. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs407>
154. Asci G, Tz H, Ozkahya M, Duman S, Demirci MS, Cirit M, et al.; EGE Study Group. The impact of membrane permeability and dialysate purity on cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1014-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012090908>
155. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al.; ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:487-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012080875>
156. Neiryneck N, Glorieux G, Schepers E, Pletinck A, Dhondt A, Vanholder R. Review of protein-bound toxins, possibility for blood purification therapy. *Blood Purif* 2013;35:45-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000346223>
157. Meijers BK, Verhamme P, Nevens F, Hoylaerts MF, Bammens B, Wilmer A, et al. Major coagulation disturbances during fractionated plasma separation and adsorption. *Am J Transplant* 2007;7:2195-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01909.x>
158. Pham NM, Recht NS, Hostetter TH, Meyer TW. Removal of the protein-bound solutes indican and p-cresol sulfate by peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:85-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02570607>
159. Massy ZA, Barreto DV, Barreto FC, Vanholder R. Uraemic toxins for consideration by the cardiologist-Beyond traditional and non-traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2010;211:381-3. PMID: 20471651 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.010>