

A Doença Renal Como Fator de Risco Cardiovascular

Renal Disease as a Cardiovascular Risk Factor

Luis Cuadrado Martin e Roberto Jorge da Silva Franco
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP - Botucatu, SP

Estima-se que aproximadamente 10% da população estadunidense tenha algum grau de doença renal, ainda que assintomática. Com relação ao Brasil, não há dados a respeito da prevalência da doença renal crônica. Vários estudos evidenciam relação direta e estreita entre grau de disfunção renal e risco cardiovascular. Esse acréscimo de risco cardiovascular, apesar de máximo na insuficiência renal terminal, começa a ser observado a partir de reduções discretas de função renal. Além disso, a presença de lesão renal, mesmo com função renal normal, evidenciada pela presença de proteinúria ou microalbuminúria, também representa potente fator de risco cardiovascular. Atualmente, as principais causas de doenças renais são a nefropatia diabética e a nefrosclerose hipertensiva, aceleradas pelo tabagismo e pela dislipidemia. Assim, seria possível que o aumento do risco cardiovascular entre os renais crônicos fosse secundário ao acúmulo desses fatores de risco clássicos. Entretanto, esses pacientes apresentam frequência de eventos cardiovasculares superior ao predito pelas equações que levam em conta tais fatores clássicos. Portanto, deve haver mecanismos intrínsecos à lesão renal capazes de acelerar a aterosclerose sistêmica. Dessa maneira, a própria toxicidade urêmica, o aumento do estresse oxidativo, a alteração na cascata de coagulação, alterações lipídicas e hipervolemia têm origem na gênese da aterosclerose precoce, ocorrida nos pacientes com doença renal crônica. Cabe aos clínicos, nefrologistas, especialistas em hipertensão e cardiologistas identificarem esses pacientes através da dosagem de creatinina sérica, urinálise e determinação da microalbuminúria para, mediante terapêutica intensiva, reverter, ao menos em parte, o elevado risco cardiovascular dessa parcela doente da população.

Em 1945, Langendorf e Pirani foram pioneiros em descrever as alterações cardíacas em necropsias de portadores de insuficiência renal crônica. Pela macroscopia, eles observaram acentuada hipertrofia ventricular e, pela microscopia, fibrose e edema intersticial intensos. Nesse estudo, a causa de morte havia sido a própria uremia, tendo em vista que a diálise clínica rotineira não estava disponível¹.

Em 1975, Lindner e cols. descreveram elevada prevalência de doença cardiovascular com aterosclerose precoce na primeira coorte longitudinal de pacientes em hemodiálise². Em 1960, em Seattle, dos 39 pacientes que tinham em média 37 anos de idade, ao iniciarem tratamento por hemodiálise, 23 pacientes (59%) foram a óbito, após 6,5 anos do início do programa. Desses 23,14 (61%) faleceram por doenças cardiovasculares. O risco cardiovascular dessa primeira coorte foi estimado como trinta vezes superior ao obtido na população geral do local de origem. Assim, em razão da terapia renal substitutiva, os portadores de insuficiência renal crônica terminal tiveram prolongamento de sua expectativa de vida, em razão da eliminação da causa imediata de morte por uremia, e passaram a apresentar as doenças cardiovasculares como principal causa de óbito: em idade precoce e em frequência muito superior à esperada para a população geral.

Calcula-se que existam 19,1 milhões de estadunidenses (11% da população daquele país) com algum grau de doença renal, definida como presença de albuminúria ou filtração glomerular inferior a 60 mL/min, ou seja, creatinina sérica superior a 1,3 mg/dL para mulheres, ou superior a 1,5 mg/dL para homens³. Já os dados do Registro Americano de Diálise e Transplante contabilizam 300 mil renais crônicos em tratamento substitutivo da função renal⁴. Desse modo, mesmo levando-se em conta o subdiagnóstico e o crescimento esperado da população em diálise daquele país, estima-se que a maior parte dos pacientes com disfunção renal deva falecer antes da necessidade de tratamento renal substitutivo. A morte desses pacientes é devida, principalmente, a causas cardiovasculares, e o risco cardiovascular dos portadores de disfunção renal, ainda que assintomática, é sensivelmente superior ao predito pelas equações de Framingham⁵. Assim, é importante frisar que é muito mais provável que um portador de disfunção renal venha a morrer de doença cardiovascular do que de insuficiência renal propriamente dita.

Entre os hipertensos, de maneira geral, os dados do *Hypertension Detection and Follow-up Program* (HDFP) foram os primeiros a mostrar correlação entre nível de

creatinina e mortalidade cardiovascular. Essa associação foi independente de outros cofatores avaliados: sexo, raça, níveis de pressão arterial, presença de diabetes ou grau de obesidade^{6,7}. Dessa maneira, a creatininemia emergiu como preditor importante de doença cardiovascular.

Os resultados do estudo *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) corroboraram a relação entre creatininemia e risco cardiovascular entre portadores de hipertensão arterial submetidos a tratamento medicamentoso. Nesse estudo, o nível de creatinina foi o mais potente preditor de risco entre os fatores avaliados⁷. Dados provenientes de várias outras coortes são uniformes em apontar a disfunção renal como potente fator de risco cardiovascular⁸⁻¹³.

Ainda mencionando o estudo HOT, a diferença de mortalidade entre os grupos tratados com ou sem aspirina foi mais pronunciada entre os portadores de disfunção renal. Apenas entre os portadores de creatinina basal superior a 1,3 mg/dL houve redução significativa de eventos cardiovasculares com o uso de aspirina. Esse resultado associou-se principalmente ao elevado risco cardiovascular apresentado por esses pacientes com maior benefício potencial¹⁴. Já quanto ao nível de pressão considerada ideal, no subgrupo de pacientes com disfunção renal, o controle intensivo da pressão arterial apresentou tendência, não estatisticamente significativa, a reduzir o risco cardiovascular de maneira mais pronunciada que entre os pacientes com função renal normal¹⁰. Ainda, analisando-se a interação entre tratamento anti-hipertensivo e função renal, no estudo *Systolic Hypertension Elderly Program* (SHEP), observou-se que, para pessoas idosas com disfunção renal, o tratamento da hipertensão sistólica isolada foi capaz de prevenir mais eventos cardiovasculares do que entre os idosos com função renal normal¹⁵. Tanto no HDPF⁶ como no *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)¹⁶ observou-se maior nefroproteção entre pacientes com controle pressórico mais eficaz. Assim, parece que o controle estrito da pressão arterial e o uso da aspirina devem ser aplicados a pacientes com disfunção renal não apenas com o intuito de nefroproteção, mas também objetivando otimização da cardioproteção.

O significado prognóstico da elevação da creatinina não é uniforme em todos os estratos populacionais. A redução da filtração glomerular mostrou-se fator de risco moderado entre indivíduos de baixo risco cardiovascular¹⁷, cresce em valor preditivo entre subgrupos populacionais de maior risco: idosos¹⁸, hipertensos⁶, e tem importância ainda mais intensa entre pacientes com altíssimo risco, ou seja, portadores de doença vascular periférica ou diabetes¹¹, pós-operatórios de revascularização miocárdica cirúrgica¹⁹ ou por angioplastia percutânea²⁰, síndromes coronarianas agudas²¹ e insuficiência cardíaca²². Ou seja, a redução da filtração glomerular apresenta significado nefasto nessas situações clínicas específicas.

Os mecanismos pelos quais a disfunção renal pode levar a doença cardiovascular são múltiplos. Tanto fatores de risco tradicionais como não-tradicionais têm papel na patogênese

da doença cardiovascular, nos renais crônicos. Os fatores de risco tradicionais principais são hipertensão arterial, diabetes, hiperuricemia e dislipidemia (principalmente elevação de triglicérides e diminuição de HDL-colesterol, secundários a resistência periférica à ação da insulina, causada pela própria toxicidade urêmica)⁵. Dentre os fatores de risco não-tradicionais destacam-se variáveis avaliadas rotineiramente entre os renais crônicos, tais como: hiperparatireoidismo e alterações do metabolismo dos íons divalentes²³, anemia²⁴ e sobrecarga hidrossalina^{25,26}, bem como variáveis não acessadas de rotina na prática clínica: hiper-homocistinemia²⁷, aumento do estresse oxidativo, disfunção endotelial, alterações lipídicas pouco avaliadas, como a elevação da apolipoproteína(a)²⁸, acúmulo de dimetil arginina assimétrica²⁹, atividade inflamatória pró-coagulante³⁰ e comportamento anormal da pressão arterial durante o sono³¹.

A presença de hipertrofia ventricular esquerda é fator de risco cardiovascular independente que, na hipertensão arterial, imprime omissivo prognóstico. Dentre os portadores de insuficiência renal crônica, mesmo em estágios precoces, há aumento da prevalência da hipertrofia ventricular esquerda, acima do esperado, para o grau de hipertensão²⁵. A prevalência de hipertrofia ventricular acentua-se ainda mais à medida que a disfunção renal progride³². Vários mecanismos concorrem para a patogênese desse crescimento ventricular desproporcional, além do esperado para o grau de hipertensão arterial, tais como a anemia³³ e o hiperparatireoidismo³⁴. Nosso grupo evidenciou a importância da retenção de sódio, independentemente do seu efeito hipertensor, no desenvolvimento dessa anormalidade cardíaca dos renais crônicos²⁶.

Há que ressaltar, contudo, que houve, nos últimos anos, crescimento intenso das doenças crônico-degenerativas (hipertensão e diabetes melito) como causa de insuficiência renal crônica, e essas, via de regra, são as mesmas que produzem lesão cardiovascular^{4,35}. Portanto, quando a lesão renal do diabetes ou da hipertensão se estabelece, via de regra, já existe a lesão cardíaca correspondente. Dessa maneira, impõe-se a pergunta: a disfunção renal leve é apenas um marcador de dano vascular mais extenso ou a própria insuficiência renal pode ter um papel fisiopatogênico no desenvolvimento das lesões cardiovasculares?

Algumas evidências podem ser pontuadas a favor do papel direto da uremia no desenvolvimento da doença cardiovascular. Estudo que avaliou o tratamento por hemodiálise, durante cerca de quatorze anos, em dezesseis jovens, variando de sete a trinta anos de idade, mostrou que quatorze apresentavam evidência tomográfica de calcificação coronariana, comparando-se a três de sessenta controles normais³⁶. Ademais, obteve-se algum grau de aterosclerose coronariana, em 80% dos casos de uma série de necropsias de crianças falecidas durante tratamento por hemodiálise³⁷. Essa prevalência é evidentemente superior à prevalência de aterosclerose coronariana, na população geral de mesma idade.

Uma segunda evidência epidemiológica forte, a favor da participação da uremia *per se*, na aceleração do processo aterosclerótico, provém de uma série de pacientes submetidos a coronariografia. Dentre esses, os pacientes que apresentavam elevação de creatinina tiveram chance duas vezes maior de apresentar um evento coronariano. Esse acréscimo de risco foi independente de outras comorbidades, inclusive do padrão angiográfico de doença coronariana¹³.

A detecção de disfunção renal reveste-se de importância fundamental na prática clínica, uma vez que estudos epidemiológicos dos Estados Unidos, como já mencionado, indicam a presença de aproximadamente vinte milhões de norte-americanos com algum dano renal^{4,35}. Ainda, entre os portadores de miocardiopatia, 50% apresentam algum grau de disfunção renal, situação essa em que há evidente subdiagnóstico³⁸. Como já se afirmou antes, a disfunção renal entre miocardiopatas, coronarianos, bem como entre os hipertensos, de modo geral, implica um pior prognóstico. Ainda, entre portadores de insuficiência coronariana, a presença concomitante de doença arterial aterosclerótica renal associa-se a prognóstico sombrio³⁹. Postula-se que esse comportamento pode ser devido à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona que, invariavelmente, acompanha essa situação clínica.

Há que recordar que não só a disfunção renal, mas a mera lesão renal, avaliada pela presença de microalbuminúria, também se associa a maior risco cardiovascular, de maneira independente da presença de diabetes^{40,41} ou grau de hipertensão arterial^{42,43}. Em diabéticos, o padrão não “dipper”, ou seja, a ausência do descenso fisiológico³¹ da pressão arterial noturna, mesmo entre diabéticos tipo I normotensos, associa-se à presença de microalbuminúria e, muitas vezes, precede o seu desenvolvimento. A ocorrência de microalbuminúria associa-se tanto à presença de lesões em órgãos-alvo em estudos transversais^{44,45} como representa um indicador prognóstico adverso em estudos longitudinais, relacionados à mortalidade geral e também cardiovascular⁴⁰⁻⁴². No estudo *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE), a microalbuminúria associou-se a 61% de acréscimo no risco cardiovascular e ao dobro do risco de morte por todas as causas⁴⁰.

Os portadores de microalbuminúria apresentam acúmulo de fatores de risco associados, o que poderia explicar o excesso de mortalidade⁴⁴; entretanto, assim como ocorre com a disfunção renal assintomática, o risco cardiovascular desses pacientes é superior ao calculado pelas equações preditoras⁴⁶. Esse excesso de mortalidade cardiovascular, além de refletir maior severidade de lesões de órgãos-alvo, associa-se à presença de disfunção endotelial⁴⁷ e a alterações inflamatórias⁴⁸ e dos sistemas fibrinolítico e da coagulação⁴⁹.

No estudo Life, observou-se que não só a presença de microalbuminúria, no momento inicial, mas também a regressão da microalbuminúria associaram-se à redução do risco cardiovascular⁴¹. A regressão da microalbuminúria

foi obtida mais freqüente e intensamente nos pacientes que receberam losartan, comparados aos pacientes que receberam atenolol, sugerindo, portanto, a necessidade de moldar o tratamento anti-hipertensivo de acordo com a presença e regressão da microalbuminúria. Nesse sentido, o estudo *Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria* (IRMA II) foi o primeiro estudo⁵⁰ da classe dos antagonistas da A_{II} dirigido para prevenção secundária da nefropatia.

O objetivo primário avaliou o papel do irbesartan na evolução da nefropatia diabética no estágio incipiente, definido como a presença de microalbuminúria, para a etapa seguinte, que seria de proteinúria estabelecida. Enquanto 15% do grupo-controle que usava terapêutica anti-hipertensiva convencional, exceto inibidor da ECA ou antagonista da A_{II}, evoluíram para proteinúria, apenas 5% do grupo tratado com a maior dose do irbesartan tiveram a doença piorada. Como desfechos secundários, houve normalização da microalbuminúria, passando, portanto, para normoalbuminúria, também em uma parcela significativa de pacientes tratados com irbesartan. Como a microalbuminúria é fator de risco cardiovascular e marcador de lesão endotelial, a menor ocorrência de eventos cardíacos no grupo tratado com antagonistas da A_{II}, em razão da redução da taxa anormal de excreção de albumina pela urina, reforça o papel de proteção de órgão-alvo dessa classe de anti-hipertensivos. Desse modo, a regressão da microalbuminúria poderia ser considerada um objetivo a ser cumprido, no tratamento do hipertenso.

Assim, o VII Joint destaca a disfunção renal como fator de risco cardiovascular maior e enfatiza a importância da identificação e do controle mais intenso da PA desse subgrupo de pacientes, recomendando a PA de 130 x 80 mmHg como o alvo de controle⁵¹. As diretrizes da *The European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* apontam a disfunção renal leve como lesão em órgão-alvo e classificam esses pacientes como portadores de alto risco cardiovascular⁵². Em 1998, a *National Kidney Foundation (NKF) Task Force on Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease* recomendava que pacientes com doença renal crônica deveriam ser considerados no mais alto grupo de risco para o delineamento do seu tratamento⁵³. As IV Diretrizes Brasileiras indicam, baseadas em resultados do MDRD, níveis de PA de 120 x 75 mmHg, nos portadores de nefropatia diabética com proteinúria superior a 1,0 g/24h e nos portadores de nefropatia de modo geral, com proteinúria superior a 3,0 g/24h⁵⁴.

Apesar dessas recomendações, dados epidemiológicos recentes mostram que portadores de disfunção renal recebem, com menor freqüência, medicações e intervenções cardiovasculares, do que pacientes com filtração glomerular preservada, apesar de que esses mesmos estudos mostram que a utilização dessas medicações e procedimentos associou-se aos mesmos benefícios que entre os pacientes com filtração glomerular normal⁵⁵.

No tratamento de portadores de insuficiência renal crônica, para obtenção de níveis de pressão arterial adequados é necessário o uso de múltiplas medicações, sendo mandatário o uso de inibidores da enzima conversora e/ou bloqueadores do receptor da angiotensina, por sua ação renoprotetora adicional à ação anti-hipertensiva, e, invariavelmente necessários, os diuréticos, por sua eficácia anti-hipertensiva, nesse subgrupo de pacientes⁴⁹⁻⁵².

Além da redução mais intensa da pressão arterial, outros fatores de risco devem ser controlados, de maneira mais intensa, entre os renais crônicos. Dessa maneira, a hemoglobina A1c deve estar abaixo dos 7%⁵⁶ e o colesterol de baixa densidade deve ser inferior aos 100 mg/dL⁵⁷. Os fatores de risco não tradicionais também devem ser abordados com manutenção da hemoglobina entre 11 e 12 mg/dL⁵⁸, à custa de suplementação criteriosa de ferro e uso de eritropoetina. Os íons divalentes devem ser estritamente controlados com quelantes à base de cálcio ou isentos desse íon, conforme o caso, para evitar

calcificações vasculares. O hormônio da paratireóide deve ser controlado com uso parcimonioso de vitamina D⁵⁹. O uso de aspirina em baixa dose mostrou-se seguro e eficaz nesse subgrupo de pacientes, mormente entre os diabéticos e dislipidêmicos¹⁴. Diferentemente do uso de antiinflamatórios não-hormonais, que deve ser fortemente desencorajado, em todos os graus de insuficiência renal⁶⁰. Por fim, esses pacientes não devem ser preteridos na realização de procedimentos cardiológicos, que devem ser indicados, nos renais crônicos, da mesma maneira que na população geral⁵⁵.

Resumindo: a lesão renal, mesmo que assintomática, é situação freqüente e subdiagnosticada; imprime risco cardiovascular elevado ao seu portador e deve ser acuada, rotineiramente, em todos os hipertensos, diabéticos, portadores de insuficiência cardíaca congestiva ou insuficiência coronariana. Quando identificada a anormalidade renal, devem-se empregar intensivamente medidas que visem não só à preservação da função renal, como também a menor progressão da doença cardiovascular⁶⁰.

REFERÊNCIAS

- Langendorf R, Pirani CL. The heart in uremia. An electrocardiographic and pathology study. *Am Heart J* 1945; 28: 282-307.
- Lindner A, Charra B, Sherrard D et al. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697-701.
- Coresh J, Astor BC, Green T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12.
- National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. US Renal Data System, USRDS 2000 Annual Data Report. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2000. Disponível em: http://www.usrds.org/atlas_2000.htm. Acessado em 13 de maio de 2005.
- Longenecker JC, Coresh J, Powe NR et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1918-27.
- Shulman NB, Ford CE, Hall WD et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function results from the hypertension detection and follow-up program. *Hypertension* 1989; 13 (suppl 1): I.80-I.93.
- Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. *J Hypertens* 2001; 19: 1149-59.
- Wang JG, Staessen JA, Fagard RH, Birkenhager WH, Gong L, Liu L. Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 1069-74.
- Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P. High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. *Arch Intern Med* 2001; 161: 886-91.
- Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 218-25.
- Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 629-36.
- De Leeuw P, Thijs L, Birkenhager WH et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2213-22.
- Beddhu S, Allen-Brady K, Cheung AK et al. Impact of renal failure on the risk of myocardial infarction and death. *Kidney Int* 2002; 62: 1776-83.
- Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B et al. HOT Study Group. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 2301-7.
- Pahor M, Shorr RI, Somes GW et al. Diuretic-based treatment and cardiovascular events in patients with mild renal dysfunction enrolled in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1340-5.
- Sarnak MJ, Greene T, Wang X et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: Long-Term Follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 2005; 142: 342-51.
- Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214-9.
- Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003; 63: 1121-9.
- Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Bauer P, Hiesmayr M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: A Prospective Cohort Study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1597-605.
- Reinecke H, Trey T, Matzkies F, Fobker M, Breithardt G, Schaefer RM. Grade of chronic renal failure, and acute and long-term outcome after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2003; 63: 696-701.
- Wilson S, Foo K, Cunningham J et al. Renal function and risk stratification in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1051-4.
- Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients > or = 65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1110-3.

23. Block GA, Hubert-Shearon TE, Lavin NW et al. Association of serum phosphorus and calcium phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-17.
24. Ma JZ, Ebsen J, Xia H et al. Haematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 610-9.
25. Martin LC. Alterações do ventrículo esquerdo e suas inter-relações com a monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes tratados por hemodiálise crônica. Botucatu, 2004. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.
26. Martin LC, Franco RJ, Gavras I et al. Association between hypervolemia and ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1163-9.
27. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 97: 138-41.
28. Longenecker JC, Klag MJ, Marcovina SM et al. Small apolipoprotein(a) size predicts mortality in end-stage renal disease: The CHOICE Study. *Circulation* 2002; 106: 2812-8.
29. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 594-600.
30. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potencial consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1549-57.
31. Lurbe E, Redon J, Kesani A et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347: 797-805.
32. Levin A, Thompson CR, Ethier J et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125-34.
33. Zehnder C, Zuber M, Sulzer M et al. Influence of long-term amelioration of anemia and blood pressure control on left ventricular hypertrophy in hemodialyzed patients. *Nephron* 1992; 61: 21-5.
34. 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.
35. National Kidney Foundation. H/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 1): S1-S266.
36. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-83.
37. Portman RJ, Hawkins E, Verani R. Premature atherosclerosis in pediatric renal patients: report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Ped Res* 1991; 29: 349.
38. Silverberg D, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Laina A. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Current Opinion Nephrology Hypertension* 2004; 13: 163-70.
39. Svarstad E, Urheim L, Iversen BM. Critical renal artery stenoses may cause a spectrum of cardiorenal failure and associated thromboembolic events. *Clin Nephrol* 2005; 63: 487-92.
40. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-6.
41. Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A Life substudy. *J Hypertens* 2004; 22: 1805-11.
42. Messent JW, Elliott TG, Hill RD, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: a twenty-three year follow-up study. *Kidney Int* 1992; 41: 836-9.
43. Nakamura S, Kawano Y, Inenaga T et al. Microalbuminuria and cardiovascular events in elderly hypertensive patients without previous cardiovascular complications. *Hypertension Research - Clinical & Experimental* 2003; 26: 603-8.
44. Torffvit O, Agardh E, Agardh CD. Albuminuria and associated medical risk factors: a cross-sectional study in 451 type II (noninsulin-dependent) diabetic patients. Part 2. *J Diab Complications* 1991; 5: 29-34.
45. Niskanen LK, Penttila I, Parviainen M, Uusitupa MI. Evolution, risk factors, and prognostic implications of albuminuria in NIDDM. *Diab Care* 1996; 19: 486-93.
46. Stephenson JM, Kenny S, Stevens LK, Fuller JH, Lee E. Proteinuria and mortality in diabetes: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diab Med* 1995; 12: 149-55.
47. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 2000; 51: 1157-65.
48. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Kidney Int* 2000; 58: 1703-10.
49. Tarnow L, Stehouwer CD, Emeis JJ et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and apolipoprotein E gene polymorphisms and diabetic angiopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 625-30.
50. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P for the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
51. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure 2003; 42: 1206-52.
52. Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
53. National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to know? Where do we go from here? Special report from the National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32: S1-199.
54. *IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Rev Bras Hip* 2002; 4: 1-40.
55. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
56. Bregman R. Prevenção da progressão da doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2004; 26 (supl1): 11-4.
57. Batista M, Rodrigues CJO. Alterações metabólicas. *J Bras Nefrol* 2004; 26 (supl.1): 15-9.
58. Abensur H. Anemia da doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2004; 26 (supl.1): 26-8.
59. Carvalho AB. Osteodistrofia renal. *J Bras Nefrol* 2004; 26 (supl.1): 29-39.
60. Oliveira MB. Recomendações para diminuir o risco de agudização da DRC. *J Bras Nefrol* 2004; 26 (supl.1): 9-10.