

AVALIAÇÃO SEGUNDO O ÍNDICE DE RISCO DE FRAMINGHAM DE PACIENTES HEMODIALÍTICOS EM TERAPIA COM CALCITRIOL

PASSOS, Paulo Roberto Cabral¹
MOTTA, Elizângela Araujo Pestana*²
GONÇALVES, Glauce Oliveira Lima³

Resumo: A Doença Renal Crônica é um problema de Saúde Pública e as calcificações extraesqueléticas, sobretudo vasculares, prevalentes em pacientes com esta patologia, constituem um inquestionável fator de risco a óbito por evento cardiovascular. O medicamento utilizado no tratamento de distúrbios ósseos em pacientes renais é indicado como risco a tais calcificações. O objetivo da pesquisa foi avaliar as variações no risco de doença arterial coronariana em pacientes hemodialíticos usuários ou não do medicamento utilizando o escore de Framingham. Trata-se de um estudo de coorte, retrospectivo realizado no CENEFRON-MA no período de abril a maio de 2013. A coleta dos dados realizou-se através dos prontuários dos pacientes. Então, conforme os achados, a variação no escore de risco, sendo assim, no percentual de risco cardiovascular não demonstrou diferença significativa entre os grupos de usuários e não usuários de calcitriol apesar das divergências nos índices de pressão dos pacientes ($p = 0,0143$). Essa pesquisa enfatiza a necessidade de mais estudos no Brasil referentes ao tema já amplamente abordado internacionalmente.

Descritores: Calcitriol; Fatores de Risco; Diálise Renal;

Abstract: Evaluation through Framingham risk score of hemodialytic patients in therapy with calcitriol. The Chronic Kidney Disease it's a matter of public health and extraeskeletal calcifications, principally vascular, prevalent in patients with that pathology, constitute an undoubtedly risk factor to death by cardiovascular event. Calcitriol, the medication used in the treatment of bone disorders in renal patients is indicated as a risk for calcifications. The objective of this study is evaluate the risk of coronary artery disease variation of users and non-user of calcitriol through Framingham Score. It's a cohort study, retrospective done at the CENEFRON-MA in the period of April and May of 2013. The data collection was made through search in medical records. Thus, as founded, the risk score as the risk percentage didn't showed significant difference between the groups of users and non-users despite the divergences in the pressure values of pressure ($p = 0,0143$). This research emphasizes the needs for more studies about the theme.

Descriptors: Calcitriol; Risk Factors; Renal Dialysis;

INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é hoje no Brasil, uma importante questão de Saúde Pública. Além da grande prevalência de pacientes mantidos no programa de diálise, o crescimento anual de novos casos encontra-se estimado em 8%¹⁷. No último Censo publicado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, em 2011 haveriam no Brasil 91.314 indivíduos em regime dialítico². Realizando um prospecto a exemplo de Romão Junior¹⁷ (2004), que para cada paciente em diálise existiriam outros 20 a 25 indivíduos no país com algum grau de disfunção renal, chegaríamos à marca de 1.826.280 prováveis pacientes dialíticos num futuro próximo.

Fatores de risco cardiovascular como a hipertensão, dislipidemias, resistência à insulina e o diabetes tanto possuem alta prevalência em

indivíduos portadores de DRC como tem sido apontados como desencadeadores da disfunção renal^{7,18}. Entretanto, outros fatores mais específicos ao meio urêmico, tem-se mostrado significativos no aumento do risco cardiovascular, como exemplo tem-se as calcificações vasculares⁷.

Essas calcificações extraesqueléticas, nome dado às deposições de cálcio em regiões não ósseas, ocorrem por amontoamento de cálcio sobre a forma de cristais de hidroxiapatita, *magnesiumwhitlockite*, e cristais de cálcio amorfo. Este tipo característico de deposição pode ocorrer em regiões de necrose celular ou por aderência do cálcio a proteínas danificadas (conhecida como calcificação distrófica) ou mesmo por ação de células portadoras de potencial osteoblástico inesperado que podem estabelecer formas de calcificação na parede de vasos sanguíneos¹⁵.

¹ Graduado em Biomedicina pela Faculdade Estácio de São Luís.

² Farmacêutica e Docente da Faculdade Estácio de São Luís.

³ Enfermeira e Especialista em Nefrologia e Responsável pelo setor de pesquisa – CENEFRON.

Os processos de calcificação em vasos sanguíneos (calcificações vasculares), principalmente artérias, não são um fenômeno recente, corpos mumificados da era Glacial e de muitos adultos e pacientes com diabetes, inclusive não portadores de DRC possuem ao menos uma calcificação arterial¹⁶. Esse tipo de calcificação já constitui um inquestionável fator de risco a óbito por evento cardiovascular na população comum, em indivíduos em estágio terminal da doença renal. Ademais, aproximadamente 50% dos óbitos em pacientes em estágio final da doença crônica renal são atribuídos à doença cardiovascular⁶.

E essa doença renal crônica leva a alterações no metabolismo ósseo, que progridem devido ao declínio da função renal. Os níveis de cálcio e fósforo e de seus hormônios reguladores – hormônio da paratireoide (PTH) e calcitriol – são alterados por múltiplos fatores, mas principalmente pela diminuição da eliminação renal de fósforo (com consequente hiperfosfatemia), pela diminuição da produção do calcitriol pelo rim e pela hipocalcemia resultante dos dois processos o que caracteriza a disfunção renal. Para tanto, são utilizados fármacos que realizam quelação dos altos níveis de fósforo e análogos de vitamina D na forma ativa e cirurgia para remoção das glândulas paratireoides. Dentre os fármacos usados para o manejo da hiperfosfatemia, regulamentados pelo Ministério da Saúde conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Tratamento da Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica incluem-se sais de cálcio e alumínio e sevelamer¹.

Então, conforme Brasil¹ e Davies⁷ et al (2005), fatores como anormalidades no cálcio, produtos iônicos de fosfato, hiperparatireoidismo e a terapia por administração de vitamina D ou análogos encontram-se intrinsecamente ligados a calcificação vascular. E como a 1,25-dihidroxitamina D₃ ou Calcitriol uma das duas formas de vitamina D encontradas no sangue, são utilizados primariamente no tratamento do hiperparatireoidismo secundário e anormalidades no balanço cálcio-fosfato na DRC, pesquisas realizadas sob pacientes hemodialíticos apontam a vitamina D como responsável pela redução significativa em mortes

tanto por eventos cardiovasculares como de forma geral enquanto outras pesquisas indicam que o excesso de vitamina D contribui ao risco de hipercalemia e calcificações vasculares apontados como responsáveis pela diminuição da sobrevida e aumento da morbidade¹².

Estudos progressos sugerem que a vitamina D pode ter papel na regulação da pressão sanguínea, sendo que receptores para a 1,25-dihidroxitamina D (Calcitriol) foram encontrados em tecidos alvo relacionados intrinsecamente a pressão sanguínea¹¹. Levando em consideração a lei que rege o fluxo sanguíneo, determinada pelo quociente da pressão pela resistência, mecanismos como da calcificação vascular já apontados como processos ativos poderiam estar envolvidos com o aumento tanto da pressão quanto do risco cardiovascular em pacientes com DRC⁵.

E o Escore de Framingham ferramenta criada a partir do *Framingham Heart Study* o qual teve início em 1948 sobre a direção do Instituto Nacional do Coração dos Estados Unidos com o objetivo de revelar os fatores responsáveis pela epidemia de mortes por doença cardiovascular na época, permitindo clínicos estimarem o risco individual de pacientes à doença arterial coronariana (DAC) a partir de dados como gênero, idade, pressão sanguínea, colesterol, diabetes e tabagismo²³. E a pesquisa busca avaliar por meio da utilização desse dispositivo ou dessa ferramenta, alterações no risco de doença coronariana em pacientes hemodialíticos usuários ou não de Calcitriol.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte, retrospectivo e de caráter descritivo realizado no período de abril e maio de 2013 no Centro de Nefrologia do Maranhão (CENEFRON), situado na cidade de São Luís – MA.

O CENEFRON atende pacientes em estágio final de Doença Renal (filtração glomerular <15ml/min/1.73m²) pelo Sistema Único de Saúde (SUS) através de Convênio. O regime dialítico dos pacientes da instituição consiste em sessões de diálises de 4 horas realizadas 3 vezes por semana. A coleta de dados deu-se por meio de consulta ao prontuário di-

gital do paciente fornecido pelo Software para Gestão de Centros de Nefrologia – Nefrodata ACD. O Nefrodata permite acesso a todos os dados gerados durante as sessões de diálise (pressão, peso e intercorrências) e também as prescrições médicas, etiologia da doença renal, entre outros.

O CENEFRON apresenta áreas distintas para as sessões de diálise com base na soropositividade do paciente para os vírus HIV e Hepatites B e C. Este estudo foi realizado apenas com pacientes situados na Ala Branca, que consiste na seção de pacientes livres das referidas infecções virais. Foi fornecida pela instituição uma lista dos pacientes usuários e não usuários do medicamento calcitriol pertencentes a ala branca. Através da análise do documento supracitado quantificou-se 67 pacientes usuários do calcitriol e 185 não usuários na ala branca.

O projeto de Pesquisa foi previamente liberado pelo Comitê de Pesquisa do CENEFRON, e a participação desse estudo foi condicionada pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) repassado aos participantes. O estudo consistiu na comparação de dois grupos (amostras): um de usuários e um de não usuários. O número de pacientes que aceitaram participar da pesquisa fora 97, dos quais 65 eram usuários do medicamento e 32 não usuários. Os critérios de inclusão foram ser paciente renal em regime dialítico, não possuir soropositividade para hepatites B, C e HIV e ser usuário do medicamento compondo assim o grupo alvo, para os componentes do grupo controle foram utilizados os mesmos critérios exceto o uso do medicamento. Os critérios de exclusão foram possuir idade inferior a 18 e ter ido a óbito durante o período da pesquisa.

Os dados foram coletados em dois momentos sendo estes referentes ao mês de janeiro de 2012 e janeiro de 2013. As informações adquiridas foram: gênero, pressão arterial sistólica e diastólica anterior e posterior a hemodiálise, presença de diabetes e níveis de colesterol total e HDL. Os citados dados foram utilizados para gerar um índice através do Escore de Framingham para o risco de DAC (doença arterial coronária) num prospecto de 10 anos, o escore apresenta um risco associado, como podemos ver na tabela I.

Para a análise dos dados foi utilizado os softwares Epi Info 7TM e aplicados os testes estatísticos de qui-quadrado, *oddsratio* (O.R), média e desvio padrão e frequência.

Tabela I - Escore e risco associado de DAC*.

Escore	Risco de DAC - 10 anos (%)	
	Homens	Mulheres
-2	-	1
-1	2	2
0	3	2
1	3	2
2	4	3
3	5	3
4	7	4
5	8	4
6	10	5
7	13	6
8	16	7
9	20	8
10	25	10
11	31	11
12	37	13
13	45	15
14		18
15	≥ 53	20
16		24
17		> 27

*DAC - doença arterial crônica. Fonte: <http://www.lapacor.com.br/escore.html>

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 65 usuários de calcitriol observou-se uma idade média de 50 ± 14 , sendo a maior e menor idade encontradas 83 e 21 anos respectivamente, como pode ser observado na tabela II. Para o grupo de não usuários temos uma média de idade semelhante de 51 ± 14 . Embora dentro do quadro prevalente divulgado no último Censo Publicado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) a idade média dos pacientes em nosso estudo apresenta média levemente abaixo (50 ± 14) das encontradas em outros estudos internacionais que apresentam médias de idade acima de 58 anos, tendo Cheung⁴ (2000) apresentado em seu estudo específico em usuários de calcitriol a média de 60,7 anos^{4,8,14,22}.

Tabela II - Descrição geral e estratificada das amostras relativas ao primeiro momento, São Luis/MA, 2013.

Variável	Participantes	Usuários	Não Usuários
Idade	50 ± 14	49 ± 14	51 ± 14
Gênero	59% (59 homens)	53% (35 homens)	70% (22 homens)
Diabetes	34% (N=33)	33% (N = 22)	35% (N = 11)
Total de pacientes	N = 97 (100%)	N = 65 (67%)	N = 32 (32%)

Nota: Idade – valores de média e desvio padrão apresentado por (\pm); gênero – frequência e porcentagem; diabetes – frequência e porcentagem.

Quanto à presença de diabetes nas populações do estudo as porcentagens também são semelhantes sendo 33% e 35% as porcentagens arredondadas para usuários e não usuários respectivamente. Quanto ao tempo de permanência no serviço de diálise na instituição temos um media total de $2,7 \pm 3$ anos para o total de participantes, $3,2 \pm 3$ para pacientes usuários do medicamento e $2,0 \pm 2,5$ para não usuários.

Em relação à presença de diabetes, as porcentagens apresentam-se bastante distintas nos vários estudos internacionais^{4,14,21,22}. Quando comparada com o estudo de Cesarino³ et al (2013), a pesquisa apresenta um percentual menor de pacientes diabéticos, apenas 34%. Estudos realizados na população norte americana demonstram que indivíduos diabéticos apresentam alto risco no desenvolvimento de doença renal crônica de estágio final e que a taxa de amputação de membros inferiores em pacientes com doença renal crônica de estágio final diabéticos é 10 vezes maior do que na população diabética não portadora de doença renal crônica de estágio final¹⁹.

Na tabulação cruzada tendo como fator de exposição o gênero e como consequência o diabetes, o *oddsratio* apresentou estimativa baixa da associação entre o diabetes e pacientes do sexo feminino (O.R = 0,642) na população total. Quando feita a comparação tendo como fator de exposição o gênero e como consequência a utilização do medicamento a estimativa mostrou-se elevada para o uso do medicamento por pacientes do sexo masculino (O.R = 2,095).

A exemplo de outras pesquisas realizadas com pacientes hemodialíticos em outros países e do último Censo Publicado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) o presente estudo apresentou predomínio de indivíduos do sexo masculino em ambas as amostras sendo a porcentagem referente a soma delas de 59%^{4,8,21,22}.

As variações no escore de Framingham encontram-se listadas na tabela 3 sendo os valores obtidos pela diferença algébrica entre o escore apresentado referente ao mês de janeiro do ano de 2013 e 2012, respectivamente. Em ambos grupos, o número de pacientes sem valores necessários para a realização do cálculo de variação é significativo (50% e 29,3% respectivamente).

Quando comparados os grupos de usuários e não usuários em relação à variação no Escore de Ris-

co de Framingham para DAC, não houve diferença significativa ($p = 0,000$), contudo houve diferenças no tamanho das amostras dos grupos, como pode ser observado na figura 1. Não houve a inclusão de pacientes que não possuíam dados referentes a 2012 sendo estes denominados pacientes com variação indeterminada como apresentados na tabela 3.

Tabela 3 - Frequência das variações do Score de Framingham.

Variação Do Risco	Não Usuários		Usuários	
	Frequência	Percentual	Frequência	Percentual
-17	1	3,13%	1	1,54%
-9	0	0,00%	1	1,54%
-6	0	0,00%	1	1,54%
-4	1	3,13%	2	3,08%
-3	0	0,00%	1	1,54%
-2	0	0,00%	2	3,08%
-1	1	3,13%	2	3,08%
0	7	21,88%	16	24,62%
1	1	3,13%	7	10,77%
2	1	3,13%	2	3,08%
3	2	6,25%	2	3,08%
4	1	3,13%	1	1,54%
5	0	0,00%	2	3,08%
6	0	0,00%	1	1,54%
7	0	0,00%	2	3,08%
8	0	0,00%	3	4,62%
9	1	3,13%	0	0,00%
Pacientes com variação indeterminada	16	50,00%	19	29,23%
TOTAL	32	100,00%	65	100,00%

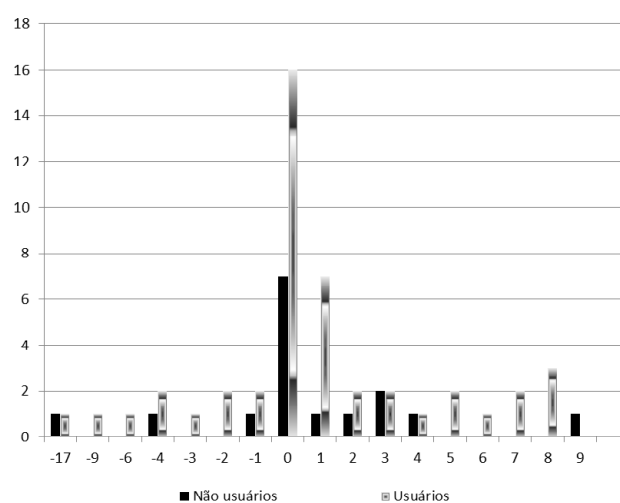


Figura 1 – Variação no Escore de Risco de Framingham para DAC. Nota: Variação obtida pela diferença algébrica entre os escores de 2013 e 2012 respectivamente, eixo das abscissas: variação do escore, eixo das ordenadas: frequência. Dados de pacientes com variação indeterminada encontram-se ausentes.

Na comparação entre os grupos, levando em consideração apenas o ano de 2013, o grupo de indivíduos com pressões superiores a 140 mmHg foi maior em indivíduos não usuários ($\chi^2= 6,001$, $p = 0,0143$). As médias de pressão e os níveis de colesterol total e HDL dos pacientes podem ser observadas na tabela 4 e 5, respectivamente.

Tabela 4 - Médias de Pressão Sistólica e Diastólica relativo aos anos 2012-2013 dos pacientes da amostra, São Luís/MA, 2013.

Variável	Usuário	Não Usuário	Total
P.D. Posterior 2012	83 ±8	83 ±9	83 ±8
P.S. Posterior 2012	133 ±16	138 ± 16	134 ± 16
P.D Posterior 2013	86 ±9	82 ±8	81 ±9
P.S. Posterior 2013	130 ± 16	137 ±18	133 ±17

Quanto a pressão arterial dos indivíduos, 47,92% dos indivíduos (ambos os grupos) apresentaram pressão sistólica superior a 140mmHg quando referente aos valores apresentados em 2013. No estudo de Teng²¹ et al. (2003), usuários de calcitriol e paricalcitol apresentaram porcentagens semelhantes (36% e 38%) de prevalência quanto a hipertensão (grau 1- JNC7) caracterizada por valores acima 140mmHg de pressão sistólica e valores de pressão diastólica associados²¹. Entretanto, vale ressaltar que os valores de pressão sistólica e diastólica nem sempre permaneceram sobre o mesmo intervalo qualitativo no presente estudo.

Tabela 5 – Médias de Colesterol Total relativo aos anos 2012-2013 dos pacientes da amostra, São Luís/MA, 2013.

Variável	Usuário	Não Usuário	Total
Colesterol Total 2012	153 ± 39	143 ± 33	150 ± 37
Colesterol HDL 2012	36 ± 12	31 ± 11	34 ± 12
Colesterol Total 2013	155 ± 46	132 ± 28	148 ± 42
Colesterol HDL 2013	37 ± 39	34 ± 10	36 ± 10

O estudo não apresentou diferenças quanto a variação no índice de risco na comparação entre o grupo de indivíduos usuários de calcitriol e não usuários, entretanto o número de pacientes detentores da informação para o cálculo da variação mostrou-se muito pequeno, principalmente no grupo de indivíduos não usuários (50%), e em decorrência da baixa média de tempo de permanência em terapia dialíti-

ca na instituição $2,7 \pm 3,0$. Entretanto, em estudos como o de Teng²¹ et al. (2003), o número de morte de pessoas por ano foram de 30,471 e 19,031 para usuários de calcitriol e paricalcitol (análogo), respectivamente. Não obstante, Sprague²⁰ et al (2003) documentaram em estudo similar que pacientes em terapia com o paricalcitol apresentavam redução nos níveis de PTH mais rápido que pacientes em terapia com calcitriol.

Outras formulações já se encontram em estudo e outras já sob utilização com resultados animadores, como o caso do AMG 641 avaliado no estudo de Lopez¹³ et al (2008) conduzido em ratos com lesão renal induzida e sobre tratamento com calcitriol, paricalcitol e AMG 641. Em ratos tratados com AMG 641 quando comparado aos outros medicamentos citados, os níveis de creatinina sérica, fósforo sérico e de PTH apresentam-se praticamente pela metade (cretinina) ou controlados.

No mesmo estudo Lopez¹³ et al (2008) demonstra ausência de calcificações severas em tecidos moles em ratos tratados com AMG 641 e calcificações leves em ratos tratados com paricalcitol enquanto evidencia calcificações maciças em ratos tratados com calcitriol em diversos tecidos moles principalmente nas artérias coronárias.

Apesar da grande quantidade de estudos a cerca deste tema na literatura internacional, o Brasil ainda apresenta poucas pesquisas sobre o tema, característica que não convêm com a larga utilização do medicamento.

CONCLUSÃO

Apesar de não se evidenciar diferença significativa quanto à variação no Escore de Framingham para DAC entre os grupos, o estudo mostrou comportamentos distintos quanto à pressão arterial nos grupos estudados, demonstrando uma disposição de pacientes com quadro indicativo de hipertensão maior entre não usuários do calcitriol. Quanto às demais características como Idade, Gênero, Diabetes, o estudo apresentou distribuição condizente com a literatura vigente.

O resultado do estudo encontra-se em desacordo com outros estudos em que houve avaliação, inclusive pelo próprio dispositivo de Framingham, do risco cardíaco elevado, embora levando em conside-

ração outros fatores, e não condiz com estudos acerca da sobrevida de pacientes usuários de calcitriol.

Vale ressaltar as limitações do presente estudo com a falta de informação quanto à condição de tabagismo e outras informações como medicamentos administrados para controle de comorbidades e posologia da medicação (calcitriol) utilizada para cada paciente. Além disso, foi relatado por pacientes na ocasião da assinatura do termo de consentimento, que apesar da prescrição alguns não utilizavam, ou tinham interrompido o tratamento por falta da medicação distribuída pela rede pública. A prescrição do calcitriol para o tratamento de distúrbios ósseos, paratireoidismo secundário e a consequentemente osteodistrofia renal ainda é bastante utilizada no Brasil apesar do surgimento de outras medicações que tem mostrado em estudos, resultados mais benéficos aos pacientes. Apesar das recorrentes pesquisas acerca do tema na literatura internacional, no Brasil observa-se poucos estudos. Estudos, sobretudo experimentais fazem-se de extrema necessidade já que a Doença Renal Crônica é tão prevalente.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 69, de 11 de fevereiro de 2010. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Osteodistrofia Renal. 2010.
2. Censo de Dialise SBN 2011. São Paulo: Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2000-2011. Anual.
3. Cesarino CB, Borges PP, Ribeiro RDCHM, Ribeiro DF. Avaliação do risco cardiovascular de pacientes renais crônicos segundo critérios de Framingham. Acta Paulista Enf 2013; 26 (1), 101-7.
4. Cheung AK, Samak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 2000, 58, 353-2.
5. Constanzo, LS. Fisiologia. Tradução de Vilma Ribeiro de Souza Varga. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
6. Davies MR, Hruska KA. Pathophysiological Mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. Kidney International, Cranford, 2001, 60, 472-79.
7. Davies MR, Lund RJ, Mathew S, Hruska K. Low Turnover Osteodystrophy and Vascular Calcification Are Amenable to Skeletal Anabolism in an Animal Model of Chronic Kidney Disease and the Metabolic Syndrome. J Am Soc Nephrol 2005, 16, 917-28.
8. Greenland P, Labree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary Artery Calcium Score Combined With Framingham Score for Risk Prediction in Asymptomatic Individuals. J Am Med Assoc 2004; 291, 210-16.
9. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular Calcification: Pathobiological Mechanisms and Clinical Implications. Circ Res 2006, 99, 1044-59.
10. Jono S, Mackee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K. Phosphate Regulation of Vascular Smooth Muscle Cell Calcification. Circ Res 2000, 87, 10-17.
11. Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribak J. Association of Calcitriol and Blood Pressure in Normotensive Men. Hypertension, Glasgow, 1997, 30, 1289-94.
12. Levin A, Li YC. Vitamin D and its analogues: Do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? Kidney Int 2005; 68, 1973-81.
13. Lopez I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E, Perez J, Guerrero F, Martin D, Rodriguez, M. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcification in uremic rats. Kidney International, Cranford, 2008, 73, 300-07.
14. Marco PM, Craver L, Betriu A, Belart M, Fibla J, Fernández E. Higher impact of mineral metabolism and cardiovascular mortality in a European hemodialysis population. Kidney Int 2003; 63, 5111-14.

15. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, Florida, 2008, 19, 213-16.
16. Moe SM. Vascular Calcification: The Three-Hit Model. *J Am Soc Nephrol* 2009, 20, 1162-64.
17. Romão Junior JE. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *J Brasil Nefrol*, São Paulo, 2004, 26 (3), 1-3.
18. Schelling JR, Sedor JR. The metabolic Syndrome as a Risk Factor For Chronic Kidney Disease: More than a Fat Chance? *J Am Soc Nephrol* 2004, 15, 2773-74.
19. Speckman RA, Frankerfield DL, Roman SH, Eggers PW, Bedinger MR, Rocco MV, McClellan WM. Diabetes Is The Strongest Risk Factor for Lower-Extremity Amputation in New Hemodialysis Patients. *Diabetes Care*, Alexandria, 2004, 27, 2198-2203.
20. Sprague SM, Llach F, Amdahi M, Taccetta C, Battle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003, 63, 1483-90.
21. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus M, Thadhani R. Survival of Patients Undergoing Hemodialysis with Paricalcitol or Calcitriol Therapy. *New England J Med* 2003, 349, 446-56.
22. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrschelb MR, Bedrick EJ, Mezei KB, Johnson HK, Zager PG. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kid Int* 2006, 70, 1858-65.
23. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith J L, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. The Framingham Predictive Instrument in Chronic Kidney Disease. *J Am College Cardiol* 2007, 50 (3), 217-224.

***Autor para correspondência**
Elizangela A. Pestana Motta
E-mail: elifarmabr@gmail.com