

# Revista Científica

FACULDADE ATENAS- PARACATU-MG

Ano 2024, V.17, N.1



FACULDADE  
ATENAS

[www.atenas.edu.br](http://www.atenas.edu.br)  
38 3672-3737

## **A ALTA MORBIMORTALIDADE EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE POR LIMITAÇÃO TERAPÊUTICA PARA CALCIFICAÇÃO VASCULAR**

Juhly Severino dos Santos<sup>1</sup>

Karla Benetti Andrade Ortelan<sup>1</sup>

Letícia Miranda Tiago<sup>1</sup>

Carlos Augusto Meira<sup>1</sup>

Viviam de Oliveira Silva<sup>2</sup>

**RESUMO:** A cardiovascular patia é a base da morbimortalidade em doentes renais crônicos em hemodiálise e sua alta incidência pode resultar da calcificação cardiovascular. Esta envolve hiperfosfatemia, hipercalcemia, hiperparatireoidismo e/ou metabolismo anormal da vitamina D. O presente estudo objetiva evidenciar a necessidade de tratamentos eficazes, seguros e toleráveis a esses pacientes. Para isso, foram realizadas buscas na PubMed e no Periódicos CAPES, utilizando os descritores “Renal Dialysis”, “Cardiovascular Diseases”, “Vascular Calcification”, “Therapeutics” e “Parathyroidectomy”. Os estudos retrataram a calcificação cardiovascular como uma mudança no fenótipo das células musculares lisas vasculares a propriedades semelhantes a osteo/condroblastos e as opções terapêuticas analisadas visam a redução dos níveis séricos de cálcio e fosfato. Logo, nota-se uma demanda por foco na prevenção da calcificação cardiovascular em pacientes não dialíticos e as pesquisas ainda não apontam tratamentos eficazes, toleráveis e seguros naqueles em hemodiálise, o que sugere aprofundamento em alternativas sugeridas e pouco estudadas ou associações terapêuticas.

**Palavras-chaves:** Hemodiálise; Calcificação Cardiovascular; Tratamentos.

**ABSTRACT:** Cardiovascular disease is the basis of morbidity and mortality in chronic kidney disease patients on hemodialysis and its high incidence may result from cardiovascular calcification. This involves hyperphosphatemia, hypercalcemia, hyperparathyroidism and/or abnormal vitamin D metabolism. The objective, then, is to describe cardiovascular calcification and analyze the therapies already addressed in these patients. For this, searches were carried out in PubMed and Periódicos CAPES, using the descriptors “Renal Dialysis”, “Cardiovascular Diseases”, “Vascular

Calcification”, “Therapeutics” and “Parathyroidectomy”. As a result, calcification portrays a change in the phenotype of vascular smooth muscle cells to osteo/chondroblast-like properties and, therefore, the therapeutic options analyzed aim to reduce serum calcium and phosphate levels. Therefore, there is a demand for a focus on preventing cardiovascular calcification in non-dialysis patients and research still does not indicate effective, tolerable and safe treatments in those on hemodialysis, which suggests further investigation into suggested and little-studied alternatives or therapeutic associations.

**Key words:** Renal Dialysis; Vascular Calcification; Therapeutics.

## 1 INTRODUÇÃO

Acredita-se que 8-15% da população é afetada pela doença renal crônica e que ela é responsável de forma global por 5-10 milhões de mortes ao ano (BELLASI et al., 2021). A base da morbimortalidade em pacientes com doença renal crônica terminal (LEE et al., 2021), incluindo o grupo em hemodiálise de manutenção (SHOJI et al., 2018), é a doença cardiovascular (LEE et al., 2021), a qual os leva a um prognóstico muito ruim (ISAKA et al., 2018).

Vários estudos demonstraram que as altas taxas de incidência de doenças cardiovasculares nesses pacientes podem ser secundárias à calcificação cardiovascular (HOLDEN et al., 2023). Os principais fatores de risco para o seu desenvolvimento neles são: hiperfosfatemia, hipercalemia, hiperparatireodismo e metabolismo anormal da vitamina D (SALCEDO et al., 2019). Por isso, as diversas abordagens terapêuticas vigentes direcionadas a essa fisiopatologia focam na prevenção secundária (DJURIC et al., 2020) e utilizam estratégias que visam controlar os níveis de cálcio e fósforo (PARELLÓ et al., 2018/ DJURIC et al., 2020).

Diante da amplitude dos desfechos cardiovasculares e as altas taxas de mortalidade em doentes renais crônicos em hemodiálise, o objetivo deste trabalho é estimular e direcionar novas pesquisas para que identifiquem uma abordagem segura, tolerável e eficaz aos pacientes com doença renal crônica sob hemodiálise e mudem seus prognósticos. Para isso, esta revisão apresenta os principais mecanismos fisiopatológicos da calcificação cardiovascular e, baseando neles, reúne a variedade de propostas terapêuticas apontadas em ensaios clínicos prévios com grupo de pacientes em hemodiálise.

## 2 MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura com três buscas nas bases de dados PubMed e Periódicos CAPES. Na PubMed foram utilizados os Descritores em Saúde “Renal Dialysis” e “Cardiovascular Diseases”. Enquanto que, na Periódicos CAPES, foram realizadas duas buscas, uma com “Renal Dialysis”, “Vascular Calcification” e “Therapeutics” como descritores e “Hemodialysis” e “calcification” como assuntos e a na outra, “Parathyroidectomy” e “Renal Dialysis” como descritores e “Hemodialysis” como assunto. Foram selecionados trabalhos com pesquisa *in vivo*, ensaios clínicos ou análises e metanálises com foco em pacientes em hemodiálise direcionados a abordagem da calcificação vascular, com publicação no período de 2018 a 2023. Como critérios de exclusão, tem-se pacientes com idade < 18 anos, não dialíticos, inadequação ao tema e estudos ou análise de experiências *in vitro*.

## 3 REVISÃO DE LITERATURA

### 3.1. A calcificação vascular e a alta morbimortalidade em doentes renais crônicos sob hemodiálise

A cardiovasculopatia, em pacientes já dialíticos, retrata a interação entre doenças tradicionais (hipertensão, dislipidemia, diabetes mellitus, hipertrofia ventricular esquerda e inatividade física) e as não tradicionais (disfunção endotelial, inflamação, estresse oxidativo, toxinas urêmicas, distúrbios metabólicos e anormalidades do metabolismo mineral) (BELLASI et al., 2021/ SHOJI et al., 2021). A doença renal crônica propicia a mudança no fenótipo das células musculares lisas vasculares à um fenótipo com propriedades semelhantes a osteo/condroblastos, aumentando um processo de calcificação ativo (LEE et al., 2021). Conforme há redução da função renal, há o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário (DÖRR et al., 2021), uma das complicações mais comuns (FUKAGAWA et al., 2018/ KALANTAR-ZADEH et al., 2020), como um processo adaptativo respondente à homeostase desregulada de calcitriol, cálcio e fosfato. Tais alterações promovem uma maior síntese de fator de crescimento do fibroblasto 23, contribuinte, por exemplo, para a hipertrofia ventricular esquerda (DÖRR et al., 2021). Em pacientes em hemodiálise, essa condição possui piora progressiva de acordo com a produção

excessiva de hormônio paratireoideano pela glândula paratireoide (SHIGEMATSU et al., 2018).

Quando as concentrações de cálcio e fosfato excedem o limite de solubilidade no sangue, há a precipitação de cristais de fosfato de cálcio, aos quais as proteínas de ligação de minerais no soro, como a fetuína-A, se ligam e impedem o crescimento dos cristais, resultando em nanopartículas responsáveis pela toxicidade do fosfato e do cálcio (NAKAMURA et al., 2020/ SHOJI et al., 2021). As partículas primárias de calciproteína são consideradas transportadoras fisiológicas de cálcio e de fosfato (SHOJI et al., 2021) e possuem mecanismo de defesa para evitar que os cristais de fosfato de cálcio cresçam em grandes precipitados no sangue (NAKAMURA et al., 2020). Após transformação espontânea em partículas secundárias, maiores, passam a ter propriedades muito citotóxicas e pró-inflamatórias (SHOJI et al., 2021), por induzir calcificação vascular, morte celular em células musculares lisas vasculares cultivadas e respostas inflamatórias em macrófagos cultivados (NAKAMURA et al., 2018). A propensão à calcificação sérica avalia a capacidade de transformação de partículas primárias de calciproteína em secundárias *in vitro* pela medição do tempo necessário para o processo. Um  $T_{50}$  mais curto significa maior propensão à calcificação e foi associado à calcificação e rigidez arterial, conseqüentemente, maior risco de morte (SHOJI et al., 2021).

A vitamina K é lipossolúvel e ativa proteínas dependentes de vitamina K envolvidas na inibição da calcificação vascular (Gla da matriz), e na manutenção da saúde óssea (osteocalcina). Essas proteínas funcionam quando são carboxiladas e para isso necessita da vitamina K. A deficiência de vitamina K é muito observada em pacientes com doença renal crônica e o seu antagonista está sendo associado à progressão da calcificação arterial, valvular e à arteriopatia urêmica calcificada (HOLDEN et al., 2023).

A deficiência de vitamina D é outro fator envolvido e não menos importante que pode ser desenvolvida precocemente na doença renal crônica e sua prevalência aumenta conforme a progressão da doença (KALANTAR-ZADEH et al., 2020). A ativação prejudicada da vitamina D pelos rins pode estar associada no aumento do risco cardiovascular na doença crônica (SHOJI et al., 2018). A vitamina D regula os níveis do hormônio paratireoideano intacto, produzido em excesso na doença renal crônica, pelo receptor de vitamina D nas glândulas paratireoides e promove a reabsorção intestinal de cálcio. A carência de vitamina D colabora para a alta



renovação óssea, hiperparatireoidismo secundário e redução da densidade mineral óssea na doença renal crônica. Esses pacientes possuem risco maior de morte e progressão para necessidade de diálise (KALANTAR-ZADEH et al., 2020).

Então, hiperparatireoidismo secundário pode promover alta renovação óssea, calcificação de tecidos moles, incluindo artérias, grande risco de doença cardiovascular (SHOJI et al., 2021), perda mineral (cálcio) óssea (SHIGEMATSU et al., 2018/ SHOJI et al., 2021), aumento dos níveis séricos de cálcio ((SHIGEMATSU et al., 2018), fosfato, hormônio da paratireoide intacto, vitamina D e fator de crescimento de fibroblasto 23, conhecida como doença renal crônica – distúrbio mineral e ósseo (WEN et al., 2021), cursando com aterosclerose e distúrbios nos sistemas endócrino, imunológico e nervoso (SHIGEMATSU et al., 2018). A terapia medicamentosa pode ter pouco efeito na fase tardia, quando a hiperplasia nodular é a principal manifestação patológica das glândulas paratireoides (WEN et al., 2021).

A fisiopatologia da calcificação cardiovascular está relacionada ao envelhecimento rápido do sistema cardiovascular. Há, então, consequências clínicas decorrentes do fluxo sanguíneo prejudicado pela calcificação vascular ou de válvulas cardíacas, mas principalmente da rigidez vascular com pós-carga cardíaca aumentada (DJURIC et al., 2020). Ela é considerada um fator de risco significativo de morbimortalidade em pacientes em diálise de manutenção (SALCEDO et al., 2019). Os altos níveis séricos de fósforo estão relacionados ao risco de hospitalização entre pacientes em hemodiálise. Um exemplo disso, é o envolvimento da hiperfosfatemia com a calcificação da artéria coronária que contribui para a doença cardiovascular (ISAKA et al., 2021). Um estudo de Coorte de insuficiência renal crônica sugeriu que a calcificação da artéria coronária está associada à ocorrência de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral nos estágios 2-4 (BELLASI et al., 2021). A hipertrofia ventricular esquerda não está associada somente a redução da diurese residual e aumento da carga de volume, mas também com altas concentrações séricas de fator de crescimento de fibroblastos-23, regulado positivamente em resposta à hiperfosfatemia. Ela está relacionada à morte cardíaca súbita resultante de isquemia subendocárdica e aumento da sensibilidade pró-arrítmica (DÖRR et al., 2021). Ainda não há tratamento disponível para impedir o desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com doença renal crônica e permanece sendo uma das contribuintes para a baixa de sobrevida global de cinco anos de apenas 45% nesse grupo (DÖRR et al., 2021).

### **3.2. Tratamento para a calcificação vascular em hemodialíticos**

A morbidade da doença renal crônica terminal está em ascensão com o passar dos anos e a sua principal terapêutica ainda é a hemodiálise (WANG et al., 2018). A hemodiálise é uma terapia de substituição renal que possui ação parcial na filtração glomerular, mas não na função tubular renal, o que pode contribuir para a alta morbimortalidade em pacientes dialíticos (VAN GELDER et al., 2020). As toxinas urêmicas são removidas por hemodiálise, mas não de forma completa, como por exemplo na modalidade convencional (LEE et al., 2021), a qual atua apenas em moléculas pequenas solúveis em água por difusão. Evidências crescentes afirmam que o acúmulo de toxinas não eliminadas na hemodiálise convencional pode colaborar para o aumento do risco de doença cardiovascular (VAN GELDER et al., 2020). O objetivo do tratamento está sendo aumentar a remoção dessas toxinas através de membranas de hemodiálise com permeabilidade aumentada. A técnica para remoção de moléculas médias a grandes inclui o uso de membranas de alto fluxo (LEE et al., 2021). Além disso, um estudo concluiu que o fluido de diálise altera a maioria dos parâmetros metabólicos do mineral ósseo de forma aguda e a longo prazo (DE SEQUERA et al., 2022).

Uma metanálise, ao comparar os efeitos da hemodiálise convencional à hemodiafiltração, identificou uma redução do risco de mortalidade cardiovascular e por todas as causas associada à segunda em pacientes dialíticos, principalmente em volumes de convecção alto (VAN GELDER et al., 2020). Estudos mostraram certa melhora dos parâmetros inflamatórios e dos desfechos cardiovasculares em doentes renais crônicos em estágio terminal tratados por hemodiafiltração online (LEE et al., 2021). Ela parece ser padrão ouro na remoção das toxinas urêmicas, entretanto possui um alto custo, sobrecarga técnica e risco simultâneo de perda de albumina (LEE et al. 2021).

Na hemodiálise expandida, a difusão e a convecção são integradas dentro de um dialisador com uma membrana de corte médio. Esse tipo de hemodiálise demonstrou maior remoção de moléculas médias a grandes quando comparadas à convencional (LEE et al., 2021).

O aumento na intensidade da diálise tem efeito reduzido sobre os níveis plasmáticos de toxinas potenciais cardiovasculares o que não melhora a sobrevida dos pacientes (LEE et al., 2021).

Como tratamento medicamentoso, os calcimiméticos são uma opção. O cloridrato de cinacalcete atua alostericamente no receptor sensível ao cálcio nas células da paratireoide para inibir a secreção de hormônio paratireoideano (FUGAWAKA et al., 2018/ SHIGEMATSU et al., 2018/ ALVARADO et al., 2022). Ele reduz os níveis séricos de cálcio e fósforo (FUGAWAKA et al., 2018/ ALVARADO et al., 2022), mantendo suas concentrações séricas normais (SHIGEMATSU et al., 2018). Além disso, estudos demonstraram que o tratamento com calcimimético cinacalcete reduz o fator de crescimento de fibroblasto 23 (DÖRR et al., 2021). Entretanto, o cinacalcete pode induzir hipocalcemia grave e hipofosfatemia e é uma alternativa de alto custo (WEN et al., 2021), além de que, a avaliação da terapia para reduzir os eventos cardiovasculares (ENVOLVE), mostrou que este não reduziu o risco de morte ou morbidade cardiovascular em pacientes dialíticos acometidos por hiperparatireoidismo secundário (ALVARADO et al., 2022). Uma metanálise cumulativa apontou que náuseas e vômitos, por exemplo, são sintomas dependentes da dose de cloridrato de cinacalcete (SHIGEMATSU et al., 2018). Dessa forma, o evocalcete foi desenvolvido para reduzir os sintomas gastrointestinais (FUGAWAKA et al., 2018/ SHIGEMATSU et al., 2018). Um estudo demonstrou que a ação do evocalcete não é inferior à do cinacalcete na redução dos níveis de hormônio paratireoideano em pacientes em hemodiálise (FUKAGAWA et al., 2018).

A adição de magnésio ao soro está sendo considerada, uma vez que níveis séricos elevados de magnésio estão relacionados à redução da calcificação vascular (DJURIC et al., 2020/ DE SEQUERA et al., 2022) e isso deve-se à inibição da formação de cristais de fosfato de cálcio (DJURIC et al., 2020).

Os quelantes de fosfato à base de cálcio são usados para tratar a hiperfosfatemia (RABANNI et al., 2019/ OGATA et al., 2021) em pacientes em hemodiálise (WANG et al., 2018) e são baratos e bem tolerados por eles. Entretanto, são fontes de hipercalcemia e, por isso, podem acelerar a calcificação vascular. As diretrizes de distúrbio ósseo mineral KDIGO CKD (MBD) recomendam, então, a restrição de dose dos aglutinantes de fosfato à base de cálcio em pacientes pré-diálise com doença renal crônica (OGATA et al., 2021).

Aglutinantes de fosfato não baseados em cálcio estão sendo alternativas de uso nesses pacientes (RABANNI et al., 2019). Eles apresentaram mais eficácia na atenuação do desenvolvimento da calcificação da artéria coronária do que aqueles à base de cálcio, sugerindo que eles poderiam retardá-la, melhorando o prognóstico dos



pacientes em diálise (ISAKA et al., 2018/ ISAKA et al., 2021). O carbonato de lantânio foi aprovado para controlar os níveis séricos de fosfato em pacientes em hemodiálise. Ele não contém alumínio ou cálcio (WANG et al., 2018). Demonstraram que ele bloqueia o canal de cálcio gastrointestinal, reduzindo a absorção de cálcio em comparação ao sevelamer (ISAKA et al., 2021). O Tiosulfato de sódio é um agente quelante que pode melhorar a necrose da pele na arteriopatia urêmica (calcifilaxia) e calcificação de tecidos moles de origem não urêmica e urêmica. Sua administração, uma abordagem diferente, pode mobilizar o cálcio dos depósitos e formar complexos de tiosulfato de cálcio altamente solúveis. Ele possui atividade antioxidante e vasodilatadora (DJURIC et al., 2020). Outra alternativa é o Oxihidróxido sucroférico, que também apresenta efeito redutor de fosfato sérico potente, o que poderia retardar a progressão da calcificação vascular (ISAKA et al., 2018/ ISAKA et al., 2021). As principais famílias de medicamentos utilizados em pacientes em hemodiálise são os aglutinantes de fosfato para tratar a hiperfosfatemia e os calcimiméticos para o hiperparatireoidismo e, conseqüentemente, a hipercalemia. Entretanto, esses tratamentos não possuem como alvo a via final do desenvolvimento da calcificação vascular (SALCEDO et al., 2019) e o nível ideal de fosfato sérico ainda permanece incerto (ISAKA et al., 2021).

O SNF472, inibidor seletivo de calcificação, é um medicamento intravenoso composto por mio-inositol hexafosfato (PERELLÓ et al., 2018/ SALCEDO et al., 2019), substância natural com benefícios em doenças relacionadas ao cálcio, como por exemplo menor incidência de calcificação da válvula cardíaca (PERELLÓ et al., 2018). Os resultados de estudos *in vivo* e *in vitro* demonstram que o SNFa72 impede a formação de cristais de hidroxiapatita, inibindo diretamente a formação de cristais de cálcio ao se ligar à superfície do cristal. O seu uso em pacientes em hemodiálise pode amenizar o impacto do desequilíbrio entre os inibidores e intensificadores de calcificação vascular presentes nesse grupo (SALCEDO et al., 2019). Ao inibir a via final comum da calcificação vascular ele possivelmente terá eficácia (PERELLÓ et al., 2018/ SALCEDO et al., 2019), independentemente de sua etiologia, e será analisado de forma individual aos níveis plasmáticos de cálcio ou fosfato (SALCEDO et al., 2019).

Os esteróis ativos de vitamina D possuem ação primária na homeostase mineral e esquelética e estão sendo a base do tratamento para o hiperparatireoidismo secundário em pacientes em hemodiálise (OKA et al., 2022). Estudos básicos

retrataram efeitos pleiotrópicos da vitamina D, incluindo proteção cardiovascular, o que pode melhorar o prognóstico de pacientes em hemodiálise que apresentam risco de eventos cardiovasculares independentemente de hipertireoidismo secundário (OKA et al., 2022). Estudos clínicos e experimentais apresentam efeitos potencialmente benéficos como supressão do sistema renina-angiotensina, controle das funções imunológicas, ação anti-inflamatória, propriedades antiateroscleróticas, inibição da hipertrofia cardíaca e elevação de proteínas com potencial de proteção à calcificação arterial, como a fetuína-A e Klotho (SHOJI et al., 2021). Entretanto um estudo concluiu que o uso de ativadores de vitamina D para pacientes com hiperparatireoidismo secundário submetidos à hemodiálise de manutenção não tem ação eficaz na redução de eventos cardiovasculares (SHOJI et al., 2021) e essa terapia foi associada ao desenvolvimento de hipercalemia e hiperfosfatemia (FUKAGAWA et al., 2018). O primeiro estudo randomizado controlado que examinou a eficácia do alfacalcidol oral nos eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes em hemodiálise sem hiperparatireoidismo evidente obteve como resultado primário eventos fatais e não fatais maiores no grupo com a intervenção com diferença não significativa. Tal resultado fez questionar sobre a ação desse medicamento na aceleração da calcificação vascular por aumentar a absorção intestinal de cálcio e fosfato, principalmente em pacientes com baixo turnover ósseo. Isso induz a pensar que os benefícios e malefícios são dependentes do estado da remodelação óssea (OKA et al., 2022).

Ensaio que objetivam a correção da deficiência de vitamina K em pacientes em hemodiálise estão em andamento e há evidência de que a terapia anticoagulante oral direta pode induzir menor evolução da calcificação quando comparada à terapia com o antagonista da vitamina K (DJURIC et al., 2020).

Como tratamento cirúrgico, tem-se a paratireoidectomia, que é um método considerado valioso [V1] para tratar o hiperparatireoidismo secundário grave, principalmente para os pacientes resistentes aos tratamentos médicos (SONG et al., 2019/ WEN et al., 2021/ ALVARADO et al., 2022), como cinacalcet ineficiente (SONG et al., 2019), ou que são limitados pelos altos custos dos agentes. Para pacientes com hiperparatireoidismo secundário, retirar as glândulas paratireoides consiste na correção do estado metabólico anormal do osso e, conseqüentemente, os depósitos de cálcio e fósforo no osso (WEN et al., 2021). Essa cirurgia está associada a baixo risco de doença recorrente, melhora da qualidade de vida, menor risco de

hiperparatireoidismo terciário e diminuição do risco de falha do enxerto em receptores de transplante. Um grande estudo de banco de dados, mostra que a paratireoidectomia está associada a melhor sobrevida global quando comparada a terapia com Cinacalcet em pacientes com hiperparatireoidismo secundário em hemodiálise. Entretanto, em pacientes com insuficiência renal terminal demonstrou taxa de complicações e mortalidade mais alta quando comparada em outras indicações (ALVARADO et al., 2022). A queda abrupta do hormônio paratireoideano após a cirurgia pode decorrer com hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia e hipercalemia. (SONG et al., 2019). Uma das complicações, por exemplo, é a “Síndrome do osso faminto” (SONG et al., 2019/ WEN et al., 2021). Logo, a cirurgia foi reservada para aqueles com doença refratária não controlada pela terapia médica (ALVARADO et al., 2022).

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O desenvolvimento da calcificação cardiovascular em pacientes doentes renais crônicos pode estar associado à deficiência de vitamina K, devido ou não ao uso de seus antagonistas, e à deficiência ou ativação prejudicada da vitamina D pelos rins, o que propicia um desequilíbrio homeostático de fosfato e cálcio e estimula o surgimento do hiperparatireoidismo secundário. Além disso, a hemodiálise possui ação parcial na filtração glomerular e contribui para a alta morbimortalidade dos pacientes. As terapias utilizadas visam o controle dos níveis séricos de fosfato e cálcio, representando o foco na atenção secundária, Nota-se, então, a necessidade de atenção aos riscos previamente possíveis de serem determinados para evitar a progressão para a dependência de hemodiálise e as complicações cardiovasculares como a calcificação. Ainda não há uma terapêutica segura, eficaz e tolerável que melhore os prognósticos desses pacientes, permanecendo a alta morbimortalidade. Portanto, é preciso direcionar o foco para as novas terapêuticas que estão sendo propostas e analisar as possíveis associações terapêuticas,, baseando-se naquelas com mais benefícios possíveis e menor risco ao paciente.

## **REFERÊNCIAS**

ALVARADO, Luis et al. Parathyroidectomy versus cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. **World Journal of Surgery**, v. 46, n. 4, p. 813-819, jan. 2022.

BELLASI, Antonio et al. Vascular calcification progression modulates the risk associated with vascular calcification burden in incident to dialysis patients. **Cells**, v. 10, n. 5, p. 1091, maio 2021.

DE SEQUERA, Patricia et al. Advantages of the use of citrate over acetate as a stabilizer in hemodialysis fluid: A randomized ABC-treat study. **Nefrología (English Edition)**, v. 42, n. 3, p. 327-337, ago. 2022.

DJURIC, Petar et al. Sodium thiosulphate and progression of vascular calcification in end-stage renal disease patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 35, n. 1, p. 162-169, jan. 2020.

DÖRR, Katharina et al. Randomized trial of etelcalcetide for cardiac hypertrophy in hemodialysis. **Circulation Research**, v. 128, n. 11, p. 1616-1625, maio 2021.

FUKAGAWA, Masafumi et al. Head-to-head comparison of the new calcimimetic agent evocalcet with cinacalcet in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. **Kidney international**, v. 94, n. 4, p. 818-825, out. 2018.

HOLDEN, Rachel M. et al. Inhibit progression of coronary artery calcification with vitamin K in hemodialysis patients (the iPACK-HD study): a randomized, placebo-controlled multi-center, pilot trial. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 38, n. 3, p. 746-756, fev. 2023.

ISAKA, Yoshitaka et al. Optimal phosphate control related to coronary artery calcification in dialysis patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 32, n. 3, p. 723-735, mar. 2021.

ISAKA, Yoshitaka et al. Rationale, design, and characteristics of a trial to evaluate the new phosphate iron-based binder sucroferric oxyhydroxide in dialysis patients with the goal of advancing the practice of EBM (EPISODE). **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 22, p. 967-972, ago. 2018.

KALANTAR-ZADEH, Kamyar et al. The cost-effectiveness of extended-release calcifediol versus paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stage 3–4 CKD. **Journal of medical economics**, v. 23, n. 3, p. 308-315, mar. 2020.

LEE, Yeonhee et al. Cardiovascular risk comparison between expanded hemodialysis using theranova and online hemodiafiltration (CARTOON): a multicenter randomized controlled trial. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 10807, maio 2021.

NAKAMURA, Kimihiko et al. The effect of lanthanum carbonate on calciprotein particles in hemodialysis patients. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 24, p. 323-329, dez. 2020.

OGATA, Hiroaki et al. Effect of treating hyperphosphatemia with lanthanum carbonate vs calcium carbonate on cardiovascular events in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis: the LANDMARK randomized clinical trial. **Jama**, v. 325, n. 19, p. 1946-1954, maio 2021.

OKA, Tatsufumi et al. Effects of alfacalcidol on cardiovascular outcomes according to alkaline phosphatase levels in the J-DAVID trial. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 1-8, set. 2022.

PERELLÓ, J. et al. First-time-in-human randomized clinical trial in healthy volunteers and haemodialysis patients with SNF472, a novel inhibitor of vascular calcification. **British journal of clinical pharmacology**, v. 84, n. 12, p. 2867-2876, dez. 2018.

SALCEDO, Carolina et al. A phase 1b randomized, placebo-controlled clinical trial with SNF472 in haemodialysis patients. **British journal of clinical pharmacology**, v. 85, n. 4, p. 796-806, fev. 2019.

SHIGEMATSU, Takashi et al. Pharmacokinetics of evocalcet in secondary hyperparathyroidism patients receiving hemodialysis: first-in-patient clinical trial in Japan. **Clinical Pharmacology: Advances and Applications**, v. 10, p. 101-111, set. 2018.

SHOJI, Tetsuo et al. Comparative effects of etelcalcetide and maxacalcitol on serum calcification propensity in secondary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, n. 4, p. 599-612, mar. 2021.

SHOJI, Tetsuo et al. Effect of oral alfacalcidol on clinical outcomes in patients without secondary hyperparathyroidism receiving maintenance hemodialysis: the J-DAVID randomized clinical trial. **Jama**, v. 320, n. 22, p. 2325-2334, dez. 2018.

SONG, Yu-Huan et al. Can we predict who will develop postoperative hyperkalemia after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism?. **BMC nephrology**, v. 20, p. 1-8, jun. 2019.

VAN GELDER, Maaike K. et al. Protein-bound uremic toxins in hemodialysis patients relate to residual kidney function, are not influenced by convective transport, and do not relate to outcome. **Toxins**, v. 12, n. 4, p. 234, abr. 2020.

WANG, Fang et al. Effect of lanthanum carbonate on all-cause mortality in patients receiving maintenance hemodialysis: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Kidney and Blood Pressure Research**, v. 43, n. 2, p. 536-544, mar. 2018.

WEN, Ping et al. Risk factors for severe hypocalcemia in patients with secondary hyperparathyroidism after total parathyroidectomy. **International Journal of Endocrinology**, v. 2021, p. 1-7, abr. 2021.