



IMPLICAÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA NOS PRINCIPAIS SISTEMAS DE PACIENTES PORTADORES E SUA RELAÇÃO COM A MORBIMORTALIDADE

Luiz Henrique Finoti Vieira

Acadêmico - UniRedentor/ Afya

luizhenriquefinoti@gmail.com

Lucas Rodrigues

Acadêmico - UniRedentor/ Afya

rodriguesluc.1800@gmail.com

Ednei Peixoto Rangel

Médico/ Nefrologia - Hospital Plantadores de Cana

Hugo Valinho Francisco

Médico intensivista - Hospital Plantadores de Cana

hvfrancisco@gmail.com

Abstract

This article aims to analyze the main changes that chronic kidney disease can cause in patients with this disease and how these changes can interfere with the morbidity and mortality of the disease. To this end, a critical and comprehensive review was carried out of articles published in databases such as PubMed, Web of Science, Scielo, LILACS, and books on renal physiology. Physiological and pathological mechanisms of the renal system were analyzed, as well as of other systems that suffer direct or indirect interference from the disease, in addition to epidemiological data that show the importance of comprehensive care for chronic kidney patients. The observation of these data revealed great complexity in the analysis of this disease, in which cardiovascular, metabolic, hormonal, electrolytic, musculoskeletal issues and other important changes that affect the morbidity and mortality of this pathology are intrinsically related. The importance of a systemic analysis and not just a renal analysis was emphasized by the data collected, with the aim of individualizing the treatment and providing a therapy that aims to reduce the morbidity and mortality of chronic kidney disease and improve the quality of life of these patients.

Keywords: Chronic kidney disease. Systemic changes. Morbidity and mortality.

Resumo

Este artigo tem por objetivo analisar as principais alterações que a doença renal crônica pode ocasionar em pacientes portadoras de tal e como essas modificações podem interferir na morbimortalidade da doença. Para isso, foi realizada revisão crítica e abrangente em artigos publicados em base de dados como PubMed, Web of Science, Scielo, LILACS, além de livros de fisiologia renal. Foram analisados mecanismos fisiológicos e patológicos do sistema renal, bem como de outros sistemas que sofrem interferência direta ou indireta da doença, além de dados epidemiológicos que mostram a importância de um cuidado integral do paciente renal crônico. A observação desses dados revelou uma grande complexidade na análise dessa doença, em que estão relacionadas intrinsecamente questões cardiovasculares, metabólicas, hormonais, eletrolíticas, musculoesqueléticas e outras alterações importantes que afetam a morbimortalidade dessa patologia. A importância de uma análise sistêmica e não apenas renal foi enfatizada pelos dados colhidos, com o objetivo de individualizar o tratamento e conceder uma terapêutica que visa diminuir a morbimortalidade da doença renal crônica e melhorar a qualidade de vida desse paciente.

Palavras-chave: Doença renal crônica. Alterações sistêmicas. Morbimortalidade.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma patologia que afeta milhares de pacientes pelo Brasil e pelo mundo e que causa transtornos físicos, biológicos e psicossociais pelo seu alto poder de morbimortalidade e de prejuízo à qualidade de vida, principalmente se não tratada de forma correta.

Trata-se de uma patologia que afeta diretamente a micro e macroestrutura do tecido renal, bem como sua funcionalidade. Em sua maioria, essa disfunção que cursa com perda significativa da capacidade funcional renal, se dá, a princípio, por alguma alteração aguda no interstício ou na estrutura glomerular que, se não tratada de forma ideal ou em tempo adequado, manifesta-se posteriormente em uma doença renal crônica. Além disso, algumas questões genéticas, hereditárias ou malformações congênitas também podem levar a um quadro de DRC, como a doença renal policística, rim em ferradura, entre outras.

Outra causa que tem grande relevância é o acometimento renal decorrente de outras doenças crônicas não transmissíveis, principalmente hipertensão arterial e diabetes mellitus, que causam um dano progressivo do componente vascular renal, cursando a médio e longo prazo com diminuição da taxa de filtração glomerular.

Esse acometimento renal crônico possui relação direta com outras tantas disfunções orgânicas em sistemas variados, incluindo o cardiovascular, endócrino, metabólico, ósseo, entre outros e, caso não sejam tomadas medidas terapêuticas com vista a manter a base da fisiologia nesses sistemas, a morbimortalidade desse paciente tende a ser ainda maior.

Algumas classificações são importantes para entender os estágios de doença de cada paciente com o intuito de individualizar o tratamento, além de auxiliar de forma relevante no

acompanhamento da evolução e da eficácia do manejo. Essas classificações levam em conta aspectos clínicos e laboratoriais que norteiam se o tratamento em questão é capaz de atender as demandas do organismo, se há necessidade de retirada de medicações ou ainda se o manejo exige alguma associação ou início de determinadas terapêuticas, como a diálise.

Os principais tratamentos, portanto, visam diminuir a intensidade da evolução do acometimento renal e impedir as complicações ocasionadas e em outros sistemas objetivando melhorar a qualidade de vida e reduzir a morbimortalidade, além de postergar a necessidade de terapia renal substitutiva.

Compreensão clínica

A doença renal crônica (DRC) é uma importante patologia que possui relação direta com diversas afecções do sistema humano, sendo responsável por um alto índice de morbidade e mortalidade (BURALLI et al., 2024).

Caracteriza-se pela queda da taxa de filtração glomerular e da capacidade de filtração e eliminação de substâncias tóxicas, além da reabsorção de substâncias como eletrólitos e água. Essa perda de função se dá de forma progressiva e irreversível levando à alteração estrutural, histológica e funcional com conseqüente prejuízo para a saúde do portador que necessita de manejo adequado e imediato para evitar a progressão rápida e perda total da função renal (KIRSZTAJN et al., 2024).

Seu diagnóstico pode ser feito por exames laboratoriais que mostram uma insuficiência da função renal por tempo prolongado, pela avaliação da clínica e por alterações estruturais visíveis por exames de imagem, principalmente a ultrassonografia, em que é possível observar diminuição do tamanho dos rins, perda da diferenciação córtico medular. além de outras alterações menos específicas.

Desde o diagnóstico até as fases mais avançadas da doença - levando, por exemplo, à necessidade de terapia de substituição renal - o paciente passa por uma progressiva queda do estado geral de acordo com a evolução da doença. Isso ocorre por alterações diretas no funcionamento renal e também por disfunção de outros órgãos e sistemas que necessitam de um bom funcionamento renal (PECOITS FILHO, 2006).

Classificação da DRC

A classificação por estágios é uma forma de sistematizar e entender os diversos níveis de progressão da doença, ou seja, uma maneira de criar modelos de tratamento adequados a determinados grupos, sem, no entanto, deixar de individualizar as características físicas, biológicas e sociais de cada paciente (BURALLI et al., 2024).

A DRC pode ser classificada em estágios que levam em consideração a taxa de filtração glomerular e os níveis de albuminúria do paciente.

Em relação à taxa de filtração glomerular, ela é dividida em 5 grupos e 6 subgrupos

(tabela 01). Trata-se de um importante marcador de função renal, por mostrar a capacidade

que órgão tem de eliminar o excesso de volemia e também substâncias tóxicas ao organismo, Abaixo da classificação G3 (taxa de filtração menor que 60 ml/min/1,73m²) a doença já se torna grave e necessita de cuidados especiais para evitar a progressão. No grupo 5 já é possível, junto à clínica, pensar em falência renal e há necessidade de terapia de substituição renal (BURALLI et al., 2024).

Grupo	TFG (ml/min/1,73m ²)	Alteração
G1	≥ 90	Normal ou elevada
G2	60 - 89	Diminuição ligeira
G3a G3b	45 - 59 30 - 44	Diminuição moderada Diminuição pouco severa
G4	15 - 29	Diminuição grave
G5	< 15	Falência renal

Tabela 01 – Classificação da DRC pela taxa de filtração glomerular
Fonte: Produzida pelos autores.

Já em relação à albuminúria, a classificação é feita em 3 estágios (**tabela 2**). Nesse cenário avalia-se os níveis de proteinúria, ou seja, a incapacidade do sistema renal de contê-las, logo, quanto maior a albuminúria, maior a passagem dessas proteínas pelo glomérulo e maior a gravidade da doença (BURALLI et al., 2024).

Categoria	Nível de albuminúria	Alteração
A1	< 30 mg/g	Normal para ligeiro aumento
A2	30 - 300 mg/g	Aumento moderado
A3	> 300 mg/g	Aumento grave

Tabela 02 – Classificação da DRC pelo nível de albuminúria
Fonte: Produzida pelos autores.

Essa classificação ajuda na compreensão do estágio e gravidade em que a doença se encontra, o que facilita no manejo e escolha das principais medidas que precisam ser tomadas no momento da avaliação, além de auxiliar no acompanhamento e elucidação do prognóstico da doença (BEZERRA et al., 2023).

Entretanto, não basta apenas compreender e tratar as questões referentes ao sistema renal, é necessário observar as consequências relacionadas a outros sistemas que contribuem igualmente para a mortalidade do paciente.

Associação da DRC com os principais sistemas orgânicos

A associação da DRC com alterações cardiovasculares

A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade entre os pacientes renais crônicos. Vários fatores são capazes de explicar a relação entre essas duas entidades clínicas, como a hipervolemia refratária, causada pela diminuição da taxa de filtração glomerular, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Ambos contribuem para o quadro de hipertensão arterial, além de distúrbios hidroeletrólíticos e ácidos-básicos, entre outros (BURALLI et al., 2024).

A presença de DRC classifica automaticamente o paciente hipertenso como de alto risco cardiovascular. A presença de microalbuminúria aumenta em até quatro vezes o risco cardiovascular. Além disso, pode-se observar uma relação inversamente proporcional entre taxa de filtração glomerular e risco cardiovascular (LEITE et al., 2020)

No Brasil, as principais causas de DRC em estágio 5 são a nefrosclerose hipertensiva e a nefropatia diabética (PECOITS FILHO, 2006). Destaca-se o componente cíclico relacionado a clínica envolvida na DRC, hipertensão e diabetes como um importante fator de risco para doenças cardiovasculares. Assim como a DRC leva a um prejuízo significativo na pressão arterial desses pacientes e no controle glicêmico, o contrário também é verdade. Logo, quando ocorre a associação desses fatores, o risco torna-se elevado e, na maioria das vezes, todos eles estão presentes nesses pacientes.

A relação entre a DRC e o sistema cardiovascular se deve ao fato de eles possuírem uma fisiologia em que a funcionalidade de um depende de um bom funcionamento do outro e vice-versa (BURALLI et al., 2024). Um acometimento renal, por menor que seja - como em uma insuficiência renal aguda leve, manifesta consequências diretas sobre a funcionalidade cardiovascular. Se esse acometimento agudo renal já modifica significativamente o sistema cardiovascular, alterações crônicas que tendem a se somar dia após dia e com caráter progressivo provocam mudanças irreversíveis no componente vascular e cardíaco (BEZERRA et al., 2023).

Pacientes com DRC possuem uma maior prevalência de isquemia miocárdica silenciosa, arritmias ventriculares complexas, fibrilação atrial, hipertrofia ventricular esquerda, calcificação do anel mitral e da valva aórtica (BEARZI et al, 2020).

A hipervolemia pode ser entendida por diversos fatores, um deles é pela própria incapacidade que os rins com disfunção crônica possuem em eliminar o excesso de líquido do ambiente vascular e do terceiro espaço (KIRSZTAJN et al., 2024).

Além disso, pela redução da taxa de filtração, ocorre também ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O aumento dos valores de angiotensina II atua diretamente sobre o componente vascular e, conseqüentemente, aumenta a resistência vascular e a pressão arterial, além da ação da aldosterona que promove aumento da reabsorção de sódio e de água, agravando a hipertensão arterial sistêmica desses pacientes (GOUVÊA et al.,

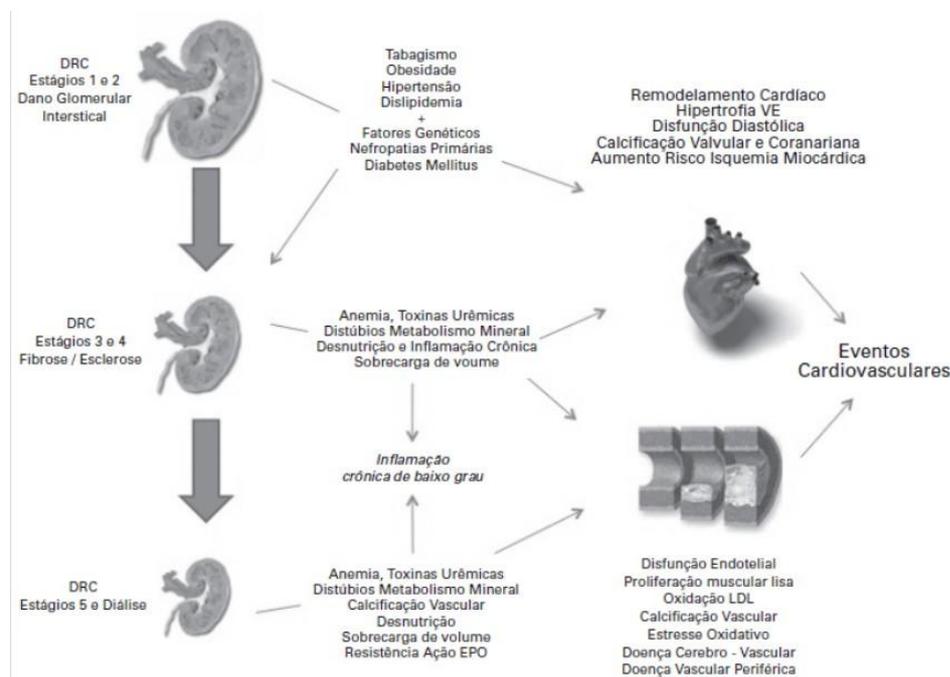


Figura 01 – Associação de doença cardiovascular com DRC
 Fonte: Adaptado de BUCCHARLES et al., 2010.

Na grande maioria das vezes, esses pacientes possuem ou evoluem para insuficiência cardíaca, doença que necessita de medicações para redução de mortalidade, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), que não podem ser usadas em pacientes com redução acentuada da taxa de filtração por piorarem a função renal. Logo, são processos que levam a um estado de morbidade cíclica que cada vez mais deteriora a clínica do paciente (BEZERRA et al., 2023).

O componente eletrolítico também sofre alterações importantes, entre eles o sódio, que está estritamente relacionado à volemia e sofre um impacto de grande relevância caso a funcionalidade renal não esteja preservada. Segundo GOUVÊA et al., 2023, uma situação de hipervolemia ocasionada, por exemplo, pela redução da taxa de filtração glomerular interfere na diluição do sódio predispondo a um estado de hiponatremia dilucional que precisa ser avaliada devido ao risco de acometimento neurológico, principalmente quando a mudança de valores desse eletrólito se dá de forma aguda e com grande variação.

Outro eletrólito que costuma estar alterado em pacientes renais crônicos é o potássio. Quando alterado, seja por diminuição ou aumento de seu valor, tende a trazer consequências de péssimo prognóstico se não manejadas de forma correta.

Nesse caso as alterações se concentram principalmente no componente cardíaco, mais precisamente no sistema elétrico do mesmo, isso porque o potássio participa ativamente da transmissão do impulso elétrico, trabalhando concomitante ao sódio no processo de despolarização e repolarização cardíaca com a finalidade de ritmar as contrações e garantir uma boa funcionalidade desse órgão (AGUIAR et al., 2020).

Entretanto, em estados em que o potássio está fora do seu valor de referência, no caso da DRC, ocorre um desbalanço entre os eletrólitos envolvidos, acarretando em alterações eletrofisiológicas que cursam com arritmias de péssimo prognóstico que podem evoluir para parada cardiorrespiratória (AGUIAR et al., 2020).

Esse estado de hipercalemia, principalmente se apresentar valores muito acima do valor de referência, leva a um perigo iminente de morte por alterações no eletrocardiograma, alterações essas que ajudam no diagnóstico e na rápida identificação de gravidade, acelerando o início do manejo (SILVA et al., 2021).

Nesse caso, pode ser observado inicialmente uma onda T apiculada e achatamento de onda P que evoluem para outras morfologias até chegar ao ritmo sinusoidal, extremamente grave. O profissional precisa, de forma imediata, tomar condutas para reverter as alterações eletrocardiográficas (VARELA & PEICOTS FILHO, 2006).

Entre as principais condutas a serem tomadas estão a estabilização de membranas para aumentar o limiar de arritmias com a administração de gluconato de cálcio, além de reduzir os valores séricos de potássio, seja internalizando esse eletrólito com a prescrição imediata de insulina e beta 2 agonista, seja pela sua eliminação, principalmente, com diuréticos de alça (SILVA et al., 2021). Outro medicamento que costuma ser prescrito para reduzir os níveis séricos de potássio em pacientes renais crônicos é o poliestirenosulfonato de cálcio, que troca esse eletrólito pelo cálcio no intestino, aumentando sua eliminação.

Alterações hematológicas relacionadas à DRC

Uma importante alteração hematológica relacionada à DRC é a anemia que tende a ser normocrômica e normocítica. Ela ocorre devido à deficiência no mecanismo relacionado à eritropoetina, um hormônio glicoproteico produzido pelas células epiteliais que revestem os capilares renais peritubulares (FARINHA et al, 2022).

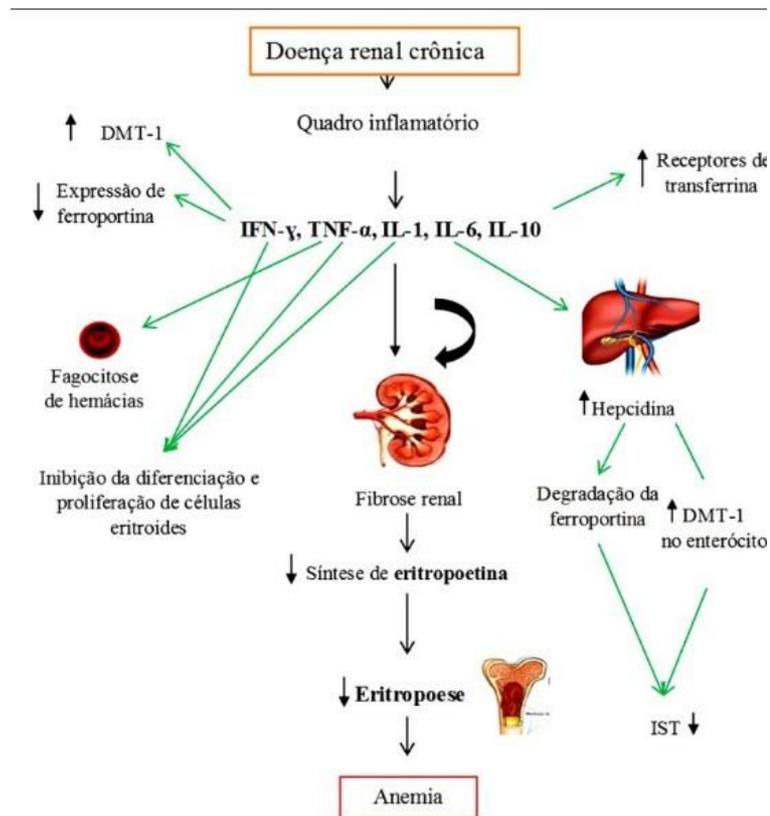


Figura 02 – Fisiopatologia da anemia decorrente de DRC
 Fonte: Adaptado de OLIVEIRA, BATISTA & RIOS, 2020.

Nesse caso, em situações de diminuição do contato do volume circulatório e, conseqüentemente, do valor eritrocitário com essas células, elas produzem e liberam a eritropoetina que é transportada até a medula com o intuito de sinalizar que há a necessidade de produção hematológica (OLIVEIRA, BATISTA & RIOS, 2020).

Entretanto, por deficiência do componente renal, e nesse caso, por disfunção das células epiteliais peritubulares, ocorre a redução da liberação desse hormônio, acarretando em uma anemia em que as hemácias possuem tamanho e concentração de ferro normais (normocítica e normocrômicas), tendo em vista que a única alteração se dá pela valor quantitativo de hemácias e não qualitativo, como ocorre em outros tipos de anemia (CONDEÇO & MARQUES, 2023).

Alterações endócrinas associados à DRC

O sistema renal possui grande importância no que se refere ao componente eletrolítico do cálcio e do fósforo. Porém, por esse componente estar estritamente relacionado ao controle endócrino por meio do paratormônio e envolver outros fatores, iremos tratar desse assunto no bloco endocrinológico e não no eletrolítico (TATLISU et al, 2022).

O controle do cálcio e do fósforo, assim como a maioria dos eletrólitos, se dá

principalmente pelos rins. Isso porque a vitamina D, uma importante substância que, quando ativa, promove a absorção de cálcio, tem seus metabólitos ativos justamente no interstício renal. Logo, na disfunção do sistema renal, ocasionado na DRC, a não ativação da vitamina D leva a uma inabsorção de cálcio no intestino, ocasionando um estado de hipocalcemia (KIRSZTAJN et al., 2024).

Essa hipocalcemia, por sua vez, ativa o mecanismo endócrino do cálcio, por alimentação do eixo com as paratireoides, logo, a hipocalcemia leva a um feedback positivo com consequente liberação de paratormônio (AGUIAR et al., 2020). Hormônio que tem a capacidade de atuar nos ossos aumentando a reabsorção do cálcio por meio dos osteoclastos, células que degradam o tecido ósseo com o intuito de aumentar a quantidade sérica de cálcio.

Porém, mesmo que haja um reajuste no valor da calcemia, surge um novo problema constante em pacientes renais crônicos, a degradação do sistema esquelético que traz prejuízos funcionais a esses pacientes, levando inclusive ao aparecimento de fraturas relacionadas à fragilidade óssea (INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY, 2022).

Além disso, pela redução da excreção do fósforo, a qual é prejudicada pela hipofuncionalidade renal, ocorre aumento sérico dos valores desse eletrólito (KIRSZTAJN et al., 2024). Essa hiperfosfatemia leva a um quadro de prejuízo, tendo em vista que o fósforo se liga ao cálcio eliminado pelos rins e forma o fosfato de cálcio que predispõe ao aparecimento de cálculos renais.

Alterações metabólicas associados à DRC

Segundo RIBEIRO; DE OLIVEIRA JORGE & DE SENA QUEIROZ, 2020, algumas alterações metabólicas também fazem parte de um arsenal de modificações que ocorrem no sistema orgânico do paciente renal crônico, seja ele já dependente de terapia substitutiva como a hemodiálise, ou não.

A principal dessas alterações é a acidose metabólica, a qual também se torna crônica junto à doença. Isso porque esses pacientes possuem um pH sanguíneo alterado em relação a pacientes normais. Esse valor pode estar levemente alterado ou possuir valores bem abaixo do limite inferior, necessitando de terapia adicional para o controle ácido-básico (KIRSZTAJN et al., 2024).

A acidose metabólica crônica, assim como as demais alterações já citadas, corroboram o aumento da morbimortalidade desses pacientes e precisa ser manejada individualmente conforme a resposta.

Esse desequilíbrio ácido-básico tende a ser mais comum em pacientes que já estão em estágios mais avançados da doença e piora de acordo com a perda progressiva da função renal (BEZERRA et al., 2023).

Mesmo que haja mecanismos de compensação que visam regular o pH sanguíneo, como uma alcalose respiratória, na maioria das vezes essa compensação não é suficiente

para impedir os efeitos adversos dessa acidose para os diversos órgãos e sistemas afetados. Isso porque os rins possuem papel fundamental nesse controle, sendo um dos principais controladores dos íons responsáveis pela regulação do equilíbrio ácido-básico (KIRSZTAJN et al., 2024).

Esse controle se dá tanto pela eliminação de ácidos, que acaba sendo reduzida na DRC, quanto pela reabsorção de bicarbonato, que também se torna deficitária nesses pacientes. Trata-se do principal tampão que trabalha na regulação desse sistema (BEZERRA et al., 2023).

Por se tratar de uma equação que necessita estar estritamente equilibrada para a vitalidade humana, é necessário que, caso os rins não possuam capacidade funcional de manter o pH dentro da normalidade, tome-se medidas para esse controle, seja acompanhando a eliminação de ácidos ou a reabsorção de bicarbonato no paciente que ainda não possui necessidade de terapia substitutiva, ou controlando esses valores durante a hemodiálise, até mesmo fazendo a infusão de bicarbonato, caso seja necessário, durante as sessões.

Considerações finais

Com a análise de grande parte das manifestações extra-renais que a DRC acarreta no organismo observa-se a grande relevância que esse sistema possui para o controle da boa funcionalidade do corpo humano.

Se tratando de um tema extenso, é impossível descrever todas as alterações que ocorrem com a perda da função renal, principalmente da taxa de filtração glomerular. Logo, nos baseamos nas principais manifestações que modificam a mortalidade e que provocam aumento significativo da morbidade desses pacientes. Manifestações cardiovasculares, endócrinas, metabólicas, osteoarticulares, entre outras. Todas de extrema relevância para o bom funcionamento do organismo.

Com isso, concluímos que mais estudos precisam ser realizados para investigar as bases fisiológicas e anatômicas que sofrem influência dessa doença, para o melhor entendimento do processo patológico intrínseco a ela e que novas formas de terapêutica sejam introduzidas no acompanhamento desses pacientes.

Por se tratar de uma patologia que acomete milhões de pacientes pelo Brasil e no mundo, cada vez mais é necessário a implantação de formas de cuidado integral desses pacientes, com o objetivo de iniciar o tratamento ainda no diagnóstico da doença renal crônica para reduzir os efeitos da agressão aos demais sistemas até a fase final de vida dos portadores, visto que se trata de uma patologia que irá acompanhar a esses pacientes até o óbito.

O tratamento precisa ser individualizado não apenas pelas questões fisiológicas ou patológicas intrínsecas a determinado paciente, mas também por questões sociais que interferem diretamente no manejo da doença pela falta de adesão, como compra de

medicações, dificuldade para o comparecimento de consultas e até mesmo das sessões de hemodiálise.

Logo, é necessário, mais do que nunca, da integração dos diversos níveis de cuidado para o correto plano terapêutico e seguimento da DRC.

Referências

AGUIAR, Lilian Kelen de et al. Fatores associados à doença renal crônica: inquérito epidemiológico da Pesquisa Nacional de Saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia* [online]. 2020, v. 23 [Accessed 3 July 2024], e200044. Available from: <<https://doi.org/10.1590/1980-549720200044>>. Epub 05 June 2020. ISSN 1980-5497. <https://doi.org/10.1590/1980-549720200044>.

ANTUNES, Sandra Azevedo and CANZIANE, Maria Eugênia Fernandes. Hcpidin: an important iron metabolism regulator in chronic kidney disease. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* [online]. 2016, v. 38, n. 3 [Accessed 3 July 2024], pp. 351-355. Available from: <<https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160053>>. ISSN 2175-8239. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160053>.

BERLEZI, G. D. et al. Assessment of Cardiovascular Risk Factors in Patients undergoing hemodialysis - Clinical Importance According to Framingham Score. *Brazilian Journal of Development, [S. l.]*, v. 6, n. 7, p. 43679–43688, 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n7-110. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/12722>. Acesso em: 4 out. 2024.

BEZERRA, R et al. Suspension of Thiazide Diuretics in Advanced Chronic Kidney Disease. Time to Review an Old Concept. *Arq Bras Cardiol.* 2023 Sep;120(9):e20230115. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20230115. PMID: 37878894; PMCID: PMC10547429.

BUCHARLES, Sérgio Gardano Elias et al. Avaliação e manejo da doença cardiovascular em pacientes com doença renal crônica. *Brazilian Journal of Nephrology* [online]. 2010, v. 32, n.1

BURALLI, Rafael Junqueira et al. Riscos ocupacionais associados à doença renal crônica de origem não tradicional (DRCnt) no Brasil: é hora de nos aprofundarmos em um problema negligenciado. *Braz. J. Nephrol.*, v. 46, n. 3, e20230123, abr. 2024.

CONDEÇO, S; MARQUES, da Silva B. Anemia da Doença Renal Crônica: Que Terapêuticas Estão Disponíveis? [Anemia of Chronic Kidney Disease: Which Therapeutics Are Available?]. *Acta Med Port.* 2023 Apr 3;36(4):299. Portuguese. doi: 10.20344/amp.19381. Epub 2023 Mar 14. PMID: 36917855.

FARINHA, Ana et al. Anemia da doença renal crônica: o estado da arte. *Acta Médica Portuguesa*, v. 35, n. 10, p. 758-764, 2022.

GOUVÊA, Ellen de Cassia Dutra Pozzetti et al. Tendência da mortalidade por doença renal crônica no Brasil: estudo ecológico. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 32, p. e2023313, 2023.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni et al. Estimativa da taxa de filtração glomerular na prática clínica: posicionamento consensual da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) e Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML). *Braz. J. Nephrol.*, v. 46, n. 3, e20230193, abr. 2024.

LEITE, Larissa Parada et al. Hipertensão na doença renal crônica em tratamento conservador. *Rev. bras. hipertens.*, v. 27, n. 4, p. 115-121, 2020.

OLIVEIRA, Cássia Cristian; BATISTA, Thaís Resende; RIOS, Danyelle Romana Alves. Avaliação do conteúdo de hemoglobina do reticulócito em pacientes anêmicos sob tratamento dialítico. *RBAC*, v. 52, n. 1, p. 11-7, 2020.

RIBEIRO, Wanderson Alves; DE OLIVEIRA JORGE, Brenda; DE SENA QUEIROZ, Raíssa. Repercussões da hemodiálise no paciente com doença renal crônica: uma revisão da literatura. *Revista Pró-UniverSUS*, v. 11, n. 1, p. 88-97, 2020.

SILVA, FSL; Cruz FC et al. Mortalidade por doença renal crônica no Brasil: revisão integrativa. *Braz J Hea Rev.* 2021;4(5):19900-10. doi: 10.34119/bjhrv4n5-117.

TATLISU, MA et al. The Association of TWEAK with Coronary Artery Calcification in Patients with Chronic Kidney Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2022 Sep;119(3):436-445. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20210599. PMID: 35703664; PMCID: PMC9438529.

VARELA, Alexandre Manoel; PECOITS FILHO, Roberto F. S.. Interações entre a doença cardiovascular e a doença renal crônica. *Braz. J. Nephrol.*, v. 28, n. 2 suppl. 1, p. 22-28, Jun. 2006. https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v28n3s2a07.pdf