

Uso do cloridrato de sevelamer e carbonato de cálcio na hiperfosfatemia de pacientes em hemodiálise

Use of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate in the control of hyperphosphatemia in patients in hemodialysis

Rogério Barbosa de Deus¹; William Malagutti²; Renato Ribeiro Nogueira Ferraz³

¹Médico, Titulado em Nefrologia – SBN e AMB. Mestre e Doutor em Nefrologia – Unifesp.

Nefrologista do Grupo Única Gestão – unidade Aclimação – São Paulo/SP.

²Enfermeiro – UMC/SP, Especialista em Administração Hospitalar – IPH/SP, Especialista em Educação em Enfermagem – ENSP/SP, Mestre em Administração e Comunicação – Universidade São Marcos. Coordenador do Curso de Especialização em Saúde Pública e Programa de Saúde da Família para Enfermeiros – UGF/SP.

³Biólogo, Mestre e Doutor em Nefrologia – Unifesp. Docente do curso de Medicina – Uninove/SP, Coordenador da Liga de Nefrologia da Faculdade de Medicina Nove de Julho – São Paulo/SP.

Endereço para correspondência

Rogério Barbosa de Deus
R. Luis Góes, no. 1844, apto. 25 – Vila Clementino
04043-200 – São Paulo – SP [Brasil]
rogério@nefro.epm.br

Resumo

Neste estudo, objetiva-se avaliar a efetividade do sevelamer e do carbonato de cálcio como quelantes de fósforo. Foram selecionados 31 pacientes (55±14 anos) submetidos à hemodiálise (HD) 3 vezes/semana 4 h/sessão, dos quais foram levantados resultados de exames em tempo zero e tempo final, divididos em três grupos: GI, em uso de carbonato de cálcio; GII, em uso do sevelamer; GIII, sem uso de quelantes. O GII apresentou tendência a maior número de sessões extras de HD e maior tempo em HD vs GI. O nível de cálcio tendeu a ser diferente no GII vs GI. Houve tendência a maior nível de fósforo inicial no GII vs GIII. Concluiu-se que o sevelamer apresenta grande valor terapêutico e é de suma importância para pacientes com DRC V em tratamento dialítico hipercalcêmicos. Há indícios de que, a longo prazo, o uso dessa substância traga benefícios na redução da morbidade associada à hemodiálise.

Descritores: Carbonato de cálcio; Doença renal crônica classe V; Hiperparatireoidismo secundário; Sevelamer.

Abstract

To evaluate the effectiveness of sevelamer and calcium carbonate as phosphate binder. **METHODS:** We selected 31 patients (55±14 years) who underwent haemodialysis (HD) 3 times / week 4 h / session, which were raised test results in zero time and end time, split into 3 groups: GI: in use of calcium carbonate; GII: in use of sevelamer; GIII: without the use of phosphate binders. The GII showed a trend for higher number of extra sessions of dialysis and longer HD versus GI. The level of calcium tended to be different in GII vs GI. There was a trend for higher initial level of phosphorus GII vs GIII. Sevelamer has great therapeutic value and is of paramount importance to CKD V patients on dialysis hypercalcemic. There is evidence that in the long term, the use of sevelamer bring benefits in reducing the morbidity associated with haemodialysis.

Key words: Calcium carbonate; Chronic Renal disease class V; Hyperphosphatemia; Sevelamer; Secondary hyperparathyroidism.

Introdução

Em indivíduos normais, a concentração sérica de fósforo é mantida numa faixa estreita, apesar do consumo variável de fósforo na dieta, seu conteúdo médio diário numa dieta ocidental é entre 1 a 1,8 g^{1,2}. Desta quantia, 70% são absorvidos pelo trato gastrointestinal e excretados pelos rins. Na doença renal crônica classe V (DRC V) o sistema para manutenção de balanço do fósforo é rompido, conforme o ritmo de filtração glomerular (RFG) de fósforo cai, há uma adaptação renal com declínio na reabsorção tubular de fósforo, causando fosfatúria^{3,4}.

Além de certo ponto (RFG < 25mL/min.), a elevação no nível de paratormônio (PTH) não consegue aumentar mais a fosfatúria, e ocorre hiperfosfatemia^{2,3,4} a qual, por sua vez, pode resultar primeiro em hiperparatireoidismo secundário (HPTs) que, se persistente, pode apresentar como consequência a osteodistrofia renal^{4,5,6,7}, e segundo, em osteíte fibrosa cística responsável por perda de massa óssea, com modestas reduções no RFG⁴. Por isso o manejo da doença, ou seja, o uso de quelantes e dieta, é importante principalmente para controlar a hiperfosfatemia. Se não for tratado, o HPTs pode levar a significativa morbidade^{1,5,6}, também tem sido postulada sua influência na hipertensão arterial, na doença vascular, no prurido e na disfunção sexual^{5,7}.

A redução da absorção do fósforo é crucial para prevenir a hiperfosfatemia e o HPTs que se desenvolvem em indivíduos com número diminuído de néfrons funcionais. Como o fósforo é absorvido na alimentação, pacientes com DRC V avançada são mantidos em dietas com restrição de fósforo. Entretanto, essa redução é usualmente insuficiente e a maioria dos pacientes usa quelantes para evitar a absorção^{1,2}, apesar disso a quantidade absorvida excede a removida pela diálise. Os benefícios dessa restrição visam balancear a ingestão de nutrientes em razão do risco de desnutrição. O mecanismo pelo qual o alto nível de fósforo sérico resulta em morte de indivíduo pode estar relacionado a um nível

também do elevado produto Ca x P, acima de 72 mg/dL, sendo essas concentrações associadas a um significante aumento no risco de morte⁸.

O PTH, produzido nas glândulas paratireoides, atua em três locais: ossos, rins e intestino. No osso, vai estimular a reabsorção da matriz óssea, fazendo com que o cálcio dessa matriz vá para a circulação sanguínea. Nos rins, a reabsorção tubular de cálcio é promovida pelo PTH em contrapartida com a excreção de fósforo, ou seja, ele estimula o aumento da reabsorção de cálcio enquanto promove a excreção de fósforo. No intestino, a diminuição do cálcio faz com que as paratireoides sejam obrigadas a produzir mais PTH, elevando então o nível do cálcio^{3,4}.

Um dos hormônios produzido pelo rim é o calcitriol, a forma ativa da vitamina D₃. Quando a taxa de filtração glomerular desce abaixo dos 60 ml/min e a produção de calcitriol diminui⁶, ocorre uma redução da absorção de cálcio no trato gastrointestinal. O rim deixa de excretar de forma eficaz o fósforo, originando o aumento de fósforo. A baixa absorção de cálcio e aumento do fósforo provocam a hipocalcemia que vai desencadear aumento de PTH.

A sobrevida de pacientes com DRC V é substancialmente reduzida. A doença cardiovascular é responsável por aproximadamente 50% das mortes. A associação de níveis elevados do produto Ca x P e do fósforo sérico aumenta a mortalidade e pode ser secundária a calcificação de artérias coronárias. Lesões ateroscleróticas calcificadas, particularmente em artérias coronarianas, são comuns e progressivas em pacientes com DRC V.

Sais de cálcio são quelantes efetivos de fósforo e se tornaram os principais produtos usados com essa finalidade durante a última década. Entretanto, uma porcentagem do cálcio ingerido é absorvida, causando maior risco de calcificação metastática, e apesar de sua eficácia, baixo custo e garantia de suplementação de cálcio, tem desvantagens, pois depende de pH gástrico, liga-se ao ferro oral e apresenta alta frequência de hipercalcemia e, com isso, elevação do produto Ca x P.

Há várias fontes de aporte excessivo de cálcio em pacientes em diálise: dieta, solução de diálise, quelantes de fósforo com base de cálcio e terapia com vitamina D25. Tem sido recomendado que se mantenha controle estrito do fósforo sérico entre 2,5 e 4,8 mg/dL e do produto Ca x P abaixo de 55 mg/dL para reduzir o risco de calcificação urêmica, doença cardiovascular e morte cardíaca^{8,9}. Além disso, recomenda-se utilizar banhos de diálise pobres em cálcio¹⁰.

Sevelamer (Renagel®) é um polímero catiônico (polialilamina-hidroclorada) livre de alumínio e cálcio e que se liga ao fósforo¹¹. Ele é ligado por múltiplas aminas espaçadas por moléculas de carbono. Essas aminas se tornam parcialmente carregadas de prótons no intestino e interagem com moléculas de ânion fósforo por meio da carga e da ligação com hidrogênio. *In vitro*, 1g de sevelamer liga 5 mmol de fósforo em pH 7. Sevelamer liga-se preferencialmente a ânions trivalentes, como fósforo e citrato, e também a ácidos biliares e aminoácidos conjugados carregados negativamente, os quais, como o fósforo, são abundantes no intestino durante as refeições.

Efetividade do sevelamer em pacientes em diálise

Em um estudo de titulação de dose, examinou-se a eficácia do sevelamer em pacientes com DRC V¹². Após período de duas semanas sem uso de quelantes, iniciou-se o uso desse quelante em doses de 0,5 a 1,5g, 3x/dia, às refeições, por oito semanas. Com sevelamer, o fósforo declinou e voltou aos níveis pré-washout, após quatro semanas e o PTHi caiu após seis semanas, apesar de o cálcio sérico estar mais baixo.

Um estudo aberto, randomizado e cruzado, foi realizado para avaliar a efetividade e a segurança do sevelamer em controlar a hiperfosfatemia em pacientes com DRC V¹³. Pacientes receberam sevelamer ou acetato de cálcio durante oito semanas. Houve um decréscimo similar nos valores de fósforo sérico no decorrer do estudo. Dos participantes, 22% desenvolveram hipercal-

cemia no grupo que recebeu acetato de cálcio, e 5%, no grupo sevelamer.

Em outro estudo, 172 pacientes em HD foram avaliados pré e pós-sevelamer¹⁴. Houve queda significativa do fósforo sérico após oito semanas de uso. Nesse estudo, o fósforo sérico diminuiu em 2,2±2,4 mg/dL, o cálcio aumentou em 0,3±0,9 mg/dL, o produto Ca x P diminuiu de 1,5±1,8 mmol/L (p<0,0001). Não houve alteração no nível de cálcio no fim do período de *washout* e no do tratamento. Níveis séricos das frações de colesterol: LDL caiu 30% e HDL aumentou 18% (p<0,0001).

Como o sevelamer diminui o fósforo sérico com pouco ou nenhum efeito sobre o cálcio, isto resulta num decréscimo do produto Ca x P, um dos benefícios mais importantes dessa substância ativa, pois está demonstrado que a elevação de tal produto aumenta o risco de morte⁸.

Objetivo

Avaliar o uso do cloridrato de sevelamer e carbonato de cálcio como quelantes de fósforo, em indivíduos masculinos com DRC V, submetidos à hemodiálise (HD), em unidade satélite da cidade de São Paulo, no ano de 2008.

Metodologia

Este estudo, observacional, retrospectivo, envolvendo pacientes masculinos em HD foi realizado em uma clínica satélite, ou seja, fora de hospital. A amostra constituiu-se de 31 pacientes com idade média de 55 ± 14 anos (média ± desvio padrão - X ± DP), submetidos à HD três vezes por semana, 4 horas/sessão, em máquina de proporção da marca Fresenius 4008B, com capilar de polissulfona e constante de ultrafiltração (Kuf), conforme superfície corporal, sendo acompanhados ao longo de 1 ano. Como critérios de inclusão, foram selecionados voluntários masculinos, maiores de 18 anos, com DRC V em programa regular de diálise há pelo menos 3

meses, apresentando fósforo sérico persistentemente, igual ou superior a 6 mg/dL, e/ou produto Ca x P menor que 55, e/ou cálcio sérico maior que 10,5 mg/dL ou cálcio iônico de 1,25 mg/dL. Nenhum indivíduo incluído no estudo fazia uso de drogas que pudessem interferir no metabolismo ósseo, não apresentavam amputação completa ou parcial de membros inferiores nem imobilização curta ou prolongada. Todos apresentavam adesividade ao tratamento dialítico com poucas faltas às sessões de HD. Eles eram monitorados por meio dos níveis de fósforo sérico e realizavam a hemodiálise por fístula arteriovenosa, localizada em membros superiores.

Avaliaram-se os prontuários e observaram-se os seguintes dados: tempo de diálise; número de sessões extras; ganho de peso interdialítico; quadro clínico; etiologia; resultados laboratoriais de janeiro de 2008, designado como tempo zero (T0) e em dezembro do mesmo ano, como tempo final (Tf); dosagens de cálcio, albumina, fósforo, fosfatase alcalina, transaminase glutâmico pirúvica (TGP), creatinina, uréia, PTHi e alumínio séricos. Além disso, realizou-se recordatório alimentar de três dias para avaliar a adesão à dieta orientada.

Os pacientes incluídos no estudo foram divididos em três grupos: GI em uso de carbonato de cálcio como quelante de fósforo (n= 9), idade média de 55 ± 12 anos ($X \pm DP$); GII usuários do sevelamer como quelante de fósforo (n=14), idade média de 48 ± 14 anos; GIII sem uso de quelantes (n=8) e idade média de 53 ± 13 anos. As doses utilizadas nos tratamentos foram as seguintes: de 800 mg a 1600 mg de cloridrato de sevelamer em conjunto com as três refeições, devendo a dose oral ser ajustada de acordo com o nível de fósforo, visando reduzi-lo para valores abaixo de 5,0 mg/dL; de 0,5 g a 4 g de carbonato de cálcio, por via oral, a cada refeição, também sendo ajustado pelos níveis séricos de fósforo, quando necessário. Utilizaram-se testes estatísticos paramétricos e não paramétricos, dependendo da abordagem estatística e da disposição dos dados do programa Sigma Stat usado no trabalho.

Nenhuma informação que pudesse identificar os participantes deste estudo foi divulgada. Esta pesquisa foi registrada no Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), sob o nº 287647, estando de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde quanto aos seus aspectos éticos e legais.

Resultado e discussão

Deve-se enfatizar que a hiperfosfatemia é um fator determinante e independente para o desenvolvimento e perpetuação do HPTs e também promove, junto com o cálcio, a deposição de cristais em tecidos moles (calcifilaxia). Evidência epidemiológica recente mostrou associação entre o produto Ca x P elevado, níveis elevados de fósforo e aumento de mortalidade⁸.

Chertow et al.¹⁶ em 2002, em um estudo randomizado que envolvia mais de um centro de tratamento dialítico, compararam o sevelamer com os quelantes à base de cálcio em HD, e analisaram o impacto na redução da progressão das calcificações coronarianas e aórticas.

Na Tabela 1, observamos que não houve diferença na distribuição das etiologias nos três grupos do estudo e que as levantadas não influenciam na ação dos quelantes.

Quanto aos efeitos adversos, não houve diferença entre os dois grupos. Pelo fato do sevelamer diminuir os níveis de fósforo e não aumentar os de cálcio é possível sugerir que o uso dessa droga possa evitar ou retardar calcificações extraesqueléticas, principalmente em vasos, ressaltando que os benefícios esperados com o tratamento com sevelamer incluem a redução do fósforo sérico sem alterar os níveis de cálcio sérico, redução do produto Ca x P e dos efeitos deletérios cardiovasculares e controle do HPTs. Existem dados na literatura relacionando a presença de calcificações vasculares com aumento no risco de eventos cardiovasculares e mortalidade^{17,18}; portanto, há necessidade evidente desse controle do fósforo.

Tabela 1: Etiologia da insuficiência renal crônica dos pacientes analisados

| Etiologia | Número de pacientes (n=31) | | |
|----------------------------------|----------------------------|------------|------------|
| | GI (n=9) | GII (n=14) | GIII (n=8) |
| Nefroesclerose hipertensiva (NH) | 4 | 8 | 4 |
| Nefropatia diabética (ND) | 4 | 3 | 3 |
| Glomerulonefrite crônica (GNC) | 1 | 1 | 0 |
| Indeterminada | 0 | 2 | 1 |

Podemos observar, na Tabela 2, uma tendência a maior tempo de HD no grupo GII, que explicaria os altos valores séricos de fósforo nesse grupo e, o fato de ser o grupo em uso do sevelamer que, conforme apresentado na literatura, é um potente quelante de fósforo. Os grupos mostraram que o tratamento dialítico proposto, observado pelo Kt/v, está de acordo com o aceito na literatura. O uso da dieta nos pacientes é considerado importante fator no controle do fósforo. Verificou-se que não houve diferença entre os grupos que utilizaram dieta orientada por nutricionista (isto pôde ser observado também pelo ganho de peso interdialítico). (Teste Mann Whitney e "t" Student).

Em geral, um pequeno aumento do cálcio sérico foi observado com o uso isolado de sevelamer, embora com menor risco de hipercalemia, quando comparado com a utilização de acetato de cálcio. Sevelamer foi menos efetivo que o acetato de cálcio na supressão do PTH, e em diversos casos deve ser usado em combinação

com vitamina D e/ou suplementação de cálcio. Houve um decréscimo contínuo e significativo do produto Ca x P, e em longo prazo, diminuição do LDL colesterol e aumento do HDL¹⁵.

Na Tabela 3 observamos que, quando comparados os valores de fósforo sérico entre os grupos, os do GII tenderam a ser maiores considerando os do GIII, e os de cálcio sérico tenderam a ser maiores que os valores do grupo sem quelantes, ou seja, o GI, e mais baixos, no GIII. Os valores de PTH e da albumina sérica mostraram-se menores nos grupos GI e GII (Teste Mann Whitney). Vale ressaltar que não há dosagem de alumínio no GIII, o que impossibilita a avaliação desse metal como produtor ou adjuvante de doença relacionada ao descontrole cálcio e fósforo.

A maioria desses estudos é de curto período de intervenção. Apenas um teve a duração de cerca de um ano de seguimento, não teve grupo controle concorrente e houve perda de seguimento de número substancial de pacientes. Algumas vantagens do uso do sevelamer são:

Tabela 2: Características do tratamento hemodialítico aplicado (n=31)

| | GI (n=9) | GII (n=14) | GIII (n=8) |
|-------------------------------|-----------|------------|------------|
| Idade (anos) | 55 ± 12* | 48 ± 14 | 53 ± 13 |
| Orientação de dieta** | 01 | 03 | 02 |
| Tempo em HD (meses) | 24 ± 15 | 37 ± 16a | 28 ± 19 |
| Via de HD (FAV ou cateter) | FAV | FAV | FAV |
| Ganho interdialítico (kg) | 2,8 ± 0,7 | 2,9 ± 1,0 | 2,6 ± 1,3 |
| Número de sessões/semana | 03 | 03 | 03 |
| Número de faltas no período | 03 | 01 | 02 |
| Número de sessões extras | 0 | 1,3 ± 0,7a | 0,8 ± 0,3 |
| Diurese residual > 500 mL/dia | 03 | 04 | 03 |
| KT/v | 1,3 ± 0,8 | 1,2 ± 0,8 | 1,2 ± 0,9 |
| Internações no período | nenhuma | Nenhuma | Nenhuma |

HD: hemodiálise, * valores descritos em X±DP, **feita por nutricionista, expresso em número de pacientes. FAV: fístula arteriovenosa. Duração da sessão: 4 horas para todos os pacientes deste estudo. a: tendência vs GI.

Tabela 3: Quadro laboratorial com período observacional de 12 meses

| Dosagens séricas | GI (n=9) | GII (n=14) | GIII (n=8) |
|------------------------------------|-------------|------------------------|------------------------|
| Cálcio inicial (iônico) | 1,18 ± 0,1* | 1,20 ± 0,1 | 1,15 ± 0,1 |
| Cálcio final (iônico) | 1,22 ± 0,1 | 1,3 ± 0,1 | 1,4 ± 0,4 ^a |
| Fósforo inicial (mg/dL) | 5,2 ± 1,0 | 7,3 ± 1,5 ^b | 4,4 ± 0,8 ^a |
| Fósforo final (mg/dL) | 4,9 ± 1,6 | 6,0 ± 1,7 ^b | 3,8 ± 0,8 ^a |
| Fosfatase alcalina inicial (mg/dL) | 74 ± 17 | 94 ± 55 | 72 ± 47 |
| Fosfatase alcalina final (mg/dL) | 84 ± 22 | 95 ± 57 | 93 ± 39 |
| PTH inicial (pg/mL) | 309 ± 220 | 323 ± 152 | 248 ± 109 |
| PTH final (pg/mL) | 319 ± 202 | 278 ± 207 ^b | 122 ± 75 ^c |
| Creatinina inicial (mg/dL) | 9,3 ± 2,5 | 10,8 ± 3,3 | 8,3 ± 3,9 |
| Creatinina final (mg/dL) | 9,7 ± 2,6 | 10,5 ± 3,1 | 9,6 ± 3,7 |
| Uréia inicial (mg/dL) | 163 ± 39 | 163 ± 20 | 153 ± 45 |
| Uréia final (mg/dL) | 152 ± 30 | 313 ± 159 | 139 ± 43 |
| Albumina inicial (mg/dL) | 4,2 ± 0,3 | 3,9 ± 0,5 | 4,0 ± 0,3 |
| Albumina final (mg/dL) | 4,3 ± 0,3 | 4,2 ± 0,4 | 3,9 ± 0,2 ^c |
| TGP inicial (mg/dL) | 16 ± 7 | 23 ± 12 | 20 ± 5 |
| TGP final (mg/dL) | 18 ± 6 | 18 ± 8 | 21 ± 13 |
| Alumínio (mcg/L) | 8,9 ± 4,6 | 10,8 ± 3,0 | ----** |

Duração da sessão: 4 horas para todos os pacientes deste estudo.* valores descritos em X±DP.**só há um valor numérico. PTH: paratormônio. TGP: transaminase glutâmico pirúvica. ^a: tendência vs GI, ^b: tendência vs GII, ^c: significativo p<0.002.

1) evitar a exposição ao alumínio; 2) permite o início do uso de calcitriol, sem risco de hipercalemia; 3) a redução de dose ou parada do uso de sais de cálcio pode evitar as complicações da terapia com cálcio.

Conclusão

Sevelamer apresenta grande valor terapêutico e é, atualmente, de suma importância para pacientes com DRC V, principalmente aqueles que realizam algum tipo de tratamento dialítico e estejam cursando com hiperfosfatemia, que apresentem efeitos colaterais decorrentes do uso de outros quelantes, como aqueles que contém alumínio, e que mostrem também sintomatologia exuberante e alterações laboratoriais relacionadas a calcifilaxia, alterações ósseas e acentuação de comorbidades. É também de uso importante nos indivíduos que apresentem ou cursem com elevadas taxas de cálcio sérico.

Em nosso estudo, por se tratar de um grupo pequeno, foi possível observar a importância

da manutenção dos níveis de cálcio sérico nos grupos GI e GII, também verificamos que não houve uma melhor resposta do carbonato de cálcio como quelante, quando comparado com o sevelamer. Há indícios de que, em longo prazo, o uso do sevelamer comparado a outros quelantes, traga benefícios na redução dessa morbidade e com particular ênfase à redução dos custos cardiovasculares. O uso do sevelamer é uma importante forma de controle de fósforo em indivíduos com DRC V, os quais, sem esse cuidado, desenvolvem perda óssea significativa em curto espaço de tempo, o que piora sua qualidade de vida e pode ocasionar aparecimento de comorbidades de difícil e caro tratamento em razão dos poucos centros com setor especializado para tratar desse mal em paciente com falência renal e em tratamento dialítico.

A realização de novas pesquisas, com foco no binômio tratamento-morbidade oferecido por essa droga bem como seus benefícios, poderá contribuir para a redução de comorbidades em pacientes renais crônicos, melhorando a

qualidade de seu tratamento dialítico, além de aumentar sua sobrevida.

Referências

- Sesso R, Ferraz MB. Avaliação crítica do sevelamer no tratamento da hiperfosfatemia em pacientes com insuficiência renal crônica. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49(1):103-8.
- Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1992;19:303-17.
- Slatopolsky E, Lopez-Hilker Delmez J, Dusso A, Brown A, Martin KJ. The parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure. *Kidney Int.* 1986;29(Suppl):S41-S7.
- Slatopolsky E, Bricker NS. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal diseases. *Kidney Int.* 1993;4:141-5.
- Piraino B, Chen T, Cooperstein L, Segre G, Puschett J. Fractures and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. *Clin Nephrol.* 1988;30:57-62.
- Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoetin in uremia. *N Engl J Med.* 1993;328:171-5.
- Massary SG, Goldstein DA. Role of parathyroid hormone in uremic toxicity. *Kidney Int.* 1988;8 (Suppl):S39-S42.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998;31:607-17.
- Block GA. Prevalence and clinical consequences of elevated Ca x P product in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2000;54:318-24.
- Hsu CH. Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in chronic renal failure? *Am J Kidney Dis.* 1997;29:641-9.
- Burke SK, Slatopolsky EA, Goldberg DI. Renagel, a novel calcium- and aluminium-free phosphate binder, inhibits phosphate absorption in normal volunteers. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:1640-4.
- Goldberg DI, Dillon MA, Slatopolsky EA, Garrett B, Gray JR, Marbury T, et al. Effect of Sevelamer, a non-absorbed, calcium-and aluminium-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:2303-10.
- Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, Garrett B, Kant KS, Lynch D, et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:694-701.
- Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA, The Sevelamer Study Group. Sevelamer, a nonabsorbed calcium- and aluminium-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int.* 1999;55:299-307.
- Avram MM, Goldwasser P, Burrell DE, Artignani A, Fein PA, Mittman N. The uremic dyslipidemia: a cross sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis.* 1992;20:324-35.
- Chertow LM, Burke SK, Aggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62:245-52.
- Wong ND, Hsu JC, Detrano RC, Diamond G, Eisenberg H, Gardin JM. Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events. *Am J Cardiol.* 2000;86:495-98.
- Margolis JR, Chen JT, Kong Y, Peter RH, Behar VS, Kisslo JA. The diagnostic and Prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases. *Radiology.* 1980;137:609-16.

