

Portaria nº 845 de 06 de Novembro de 2002.

O Secretário de Assistência à Saúde, no uso de suas atribuições legais,

Considerando a necessidade de estabelecer Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica, que contenha critérios de diagnóstico e tratamento, observando ética e tecnicamente a prescrição médica, racionalize a dispensação dos medicamentos preconizados para o tratamento da doença, regulamente suas indicações e seus esquemas terapêuticos e estabeleça mecanismos de acompanhamento de uso e de avaliação de resultados, garantindo assim a prescrição segura e eficaz;

Considerando a Consulta Pública a que foi submetido o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica, por meio da Consulta Pública GM/MS nº 01, de 23 de julho de 2002 - Anexo IX, que promoveu sua ampla discussão e possibilitou a participação efetiva da comunidade técnico científica, sociedades médicas, profissionais de saúde e gestores do Sistema Único de Saúde na sua formulação;

Considerando as sugestões apresentadas ao Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais no processo de Consulta Pública acima referido, resolve:

Art. 1º - Aprovar o **PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - HIPERFOSFATEMIA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA - Carbonato de Cálcio, Acetato de Cálcio, Hidróxido de Alumínio, Cloridrato de Sevelamer**, na forma do Anexo desta Portaria.

§ 1º - Este Protocolo, que contém o conceito geral da doença, os critérios de inclusão/exclusão de pacientes no tratamento, critérios de diagnóstico, esquema terapêutico preconizado e mecanismos de acompanhamento e avaliação deste tratamento, é de caráter nacional, devendo ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos estados, do Distrito Federal e dos municípios, na regulação da dispensação dos medicamentos nele previstos.

§ 2º - As Secretarias de Saúde que já tenham definido Protocolo próprio com a mesma finalidade, deverão adequá-lo de forma a observar a totalidade dos critérios técnicos estabelecidos no Protocolo aprovado pela presente Portaria;

§ 3º - É obrigatória a observância deste Protocolo para fins de dispensação dos medicamentos nele previstos;

§ 4º - É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados para o tratamento da Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica, o que deverá ser formalizado através da assinatura do respectivo Termo de

Consentimento Informado, de acordo com o medicamento utilizado, conforme os modelos integrantes do Protocolo.

Art. 2º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, revogadas as disposições em contrário.

RENILSON REHEM DE SOUZA

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS HIPERFOSFATEMIA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Medicamentos: Carbonato de Cálcio, Acetato de Cálcio, Hidróxido de Alumínio, Cloridrato de Sevelamer

1. Introdução

A concentração plasmática de fosfato que, geralmente permanece normal nos estágios iniciais da insuficiência renal crônica (IRC), aumenta progressivamente nas fases mais avançadas da doença. Na fase inicial, há adaptação renal caracterizada por diminuição na reabsorção renal tubular de fósforo, causando assim aumento na fosfatúria nos néfrons remanescentes. Esse processo é basicamente mantido por aumento nos níveis de paratormônio (PTH). A medida que a taxa de filtração glomerular cai abaixo de aproximadamente 25 ml/minuto, esse mecanismo compensatório não é mais suficiente para manter os níveis de fosfato dentro da normalidade, surgindo então a hiperfosfatemia ^{1,2}.

Dentre as conseqüências da hiperfosfatemia citam-se o hiperparatireoidismo secundário, calcificações metastáticas, a osteíte fibrosa cística e a sua contribuição para a progressão da insuficiência renal. A retenção de fosfato é a causa do hiperparatireoidismo secundário da IRC. Este, quando não tratado, pode levar a uma morbidade significativa devido à dor, osteopenia, aumento do risco de fraturas e anemia. Postula-se ainda sua contribuição para hipertensão, doença vascular aterosclerótica, prurido e disfunção sexual^{3,4}. Em casos severos de hiperparatireoidismo não controlável com dieta, diálise e medicamentos, torna-se necessário o tratamento cirúrgico através da paratireoidectomia. Deve-se enfatizar ainda que a hiperfosfatemia é um fator determinante independente para o desenvolvimento e perpetuação do hiperparatireoidismo, uma vez que deixa as glândulas menos sensíveis aos efeitos supressivos do cálcio e da vitamina D ⁵.

A hiperfosfatemia também promove, junto com o cálcio, a deposição de cristais de fosfato de cálcio em tecidos moles (calcifilaxia), particularmente nas paredes de vasos e em regiões periarticulares. A ocorrência dessas calcificações extra-articulares é favorecida pela idade, hiperparatireoidismo secundário e a ingestão excessiva de cálcio, fosfato e vitamina D. Evidência epidemiológica recente tem mostrado

associação entre o produto cálcio-fósforo elevado, níveis elevados de fósforo e aumento de mortalidade ³. Essas associações têm sido atribuídas como sendo secundárias à calcificação das artérias coronárias com conseqüente doença cardíaca isquêmica, infarto miocárdico e parada cardíaca. Além disso, o produto cálcio-fósforo elevado pode causar alterações na microcirculação cardíaca, predispondo os pacientes a arritmias e morte súbita. Esses aspectos assumem relevância maior quando se observa que a parada cardíaca por causa desconhecida, infarto agudo do miocárdio e todas outras causas cardíacas, representam aproximadamente a metade de todas as causas de óbito em pacientes que estão em diálise crônica ⁶.

Atualmente está bem estabelecido na literatura que o controle da hiperfosfatemia através de dieta e medidas farmacológicas, juntamente com a administração de análogos da vitamina D, podem prevenir ou minimizar o hiperparatireoidismo secundário e a osteodistrofia renal ⁷⁻⁹.

O objetivo do tratamento é reduzir os níveis séricos de fósforo para valores situados entre 4,5 - 5,5 mg/dl para aqueles pacientes que estão em programas de diálise crônica, enquanto que naqueles que não estão em tratamento dialítico, os níveis desejáveis situam-se entre 3,5-4,5 mg/dl.

A redução da absorção gastrointestinal de fósforo é crucial para a prevenção da hiperfosfatemia e conseqüentemente do hiperparatireoidismo em pacientes com redução funcional de néfrons. Uma vez que o fósforo é proveniente da dieta (principalmente das proteínas), os pacientes com IRC avançada, em fase não dialítica, são usualmente colocados em programas de dieta com restrição proteica. Porém aqueles que estão na fase dialítica a restrição proteica deve ser evitada em função do desenvolvimento de desnutrição, ficando limitada ao controle dos excessos na ingestão de leite e derivados. No entanto, mesmo com dieta e tratamento dialítico, a maioria dos pacientes permanecem com balanço de fósforo positivo e necessitam fazer uso de quelantes do fósforo.

Os pacientes com doença renal crônica em estágio avançado são colocados em dietas com restrição de fósforo, nas quais a ingestão diária oscila entre 540 mg a 1000 mg. Entretanto esses pacientes devem ingerir um mínimo de 1g de proteína por quilograma de peso tornando-se difícil conseguir restringir a ingestão de fósforo para menos de 1000mg por dia. Considerando-se que aproximadamente 60-70% é absorvido, em torno de 4000-5000mg de fósforo entram no fluido extracelular semanalmente. A maioria dos pacientes hemodialisam 3 vezes por semana e, aproximadamente 800mg de fósforo são removidos por sessão. Com isso, a maioria dos pacientes bem nutrida apresenta um balanço de fósforo positivo.

Dieta com restrição de fósforo, além de ser de difícil execução, na grande maioria dos casos não é suficiente para manter a fosfatemia em níveis desejáveis, ou seja, abaixo de 5,5 mg/dl. Portanto, mais de 95% dos pacientes com IRC em fase avançada necessitam fazer uso de quelantes de fósforo junto com a dieta. Os medicamentos que contêm cálcio são atualmente os de primeira escolha e são representados pelo carbonato de cálcio e pelo acetato de cálcio. Ambos quelam o fósforo na luz intestinal, diminuindo a sua absorção no tubo digestivo. O principal problema associado aos esses medicamentos a base de cálcio é o de que eles freqüentemente resultam em episódios transitórios de hipercalcemia, exigindo que se reduza a dose de análogos da

vitamina D e que se ajuste a concentração de cálcio na solução de diálise ^{1,7,10,11}. O hidróxido de alumínio pode causar toxicidades neurológicas, esqueléticas e hematológicas em pacientes em diálise e, portanto, é raramente usado atualmente, exceto por curtos períodos de tempo.

O cloridrato de sevelamer é um polímero quelante de fósforo que não contém cálcio nem alumínio e vem sendo proposto como uma nova alternativa para o controle da hiperfosfatemia em pacientes com IRC em estágios avançados. Os estudos clínicos com essa droga foram restritos a pacientes em programa de hemodiálise. Estudos de fase II abertos, de titulação de dose e não comparados com pacientes em hemodiálise, demonstraram que o sevelamer é bem tolerado nessa população e reduz os níveis séricos de fósforo, bem como o produto cálcio x fósforo¹²⁻¹⁴. Chertow et al.¹⁵, realizaram estudo de fase II randomizado duplo cego e controlado contra placebo em 36 pacientes (12 no grupo placebo e 24 no ativo) com seguimento de 8 semanas onde observou-se bioequivalência entre o sevelamer e quelantes a base de cálcio na redução dos níveis de fósforo. Bleyer et al.¹⁶ em estudo de fase III randomizado cruzado e aberto, comparou o sevelamer com o acetato de cálcio em pacientes em 84 pacientes em hemodiálise com fósforo sérico maior do que 6mg/dl. Após um período de "washout" de 2 semanas, os pacientes foram randomizados para receberem sevelamer ou acetato de cálcio por 8 semanas seguido por 2 semanas de novo "washout" e após, mais 8 semanas com os medicamentos invertidos. As doses foram ajustadas para se obter a máxima redução nos níveis de fósforo. Tanto o sevelamer quanto o acetato de cálcio reduziram os níveis de fósforo em aproximadamente 2mg/dl ($p < 0,0001$). Durante o tratamento com sevelamer, 5% dos pacientes apresentaram pelo menos um episódio de calcemia $> 11\text{mg/dl}$, enquanto que no grupo dos que receberam acetato de cálcio, 22% o fizeram ($p < 0,05$). Os níveis de PTH diminuíram nos dois grupos, no entanto mais acentuadamente no grupo tratado com acetato de cálcio. O produto cálcio X fósforo diminuiu nos dois grupos sem, diferença estatística entre eles ($p = 0,66$). Quanto aos efeitos adversos, não houve diferença entre os dois grupos. Devido ao fato de o sevelamer diminuir os níveis de fósforo e não aumentar os de cálcio, há um racional para supor que o uso dessa droga possa evitar ou retardar calcificações extra-esqueléticas, principalmente em vasos. É bem estabelecido que indivíduos idosos com IRC e em hemodiálise apresentam uma alta prevalência de doença cardiovascular. Goodman et al. em estudo transversal publicado em 2000 no New England Journal of Medicine, observaram a presença de calcificações coronarianas, através de tomografia computadorizada com emissão de elétrons, em 39 pacientes jovens (entre 7 e 30 anos com média de 19 ± 7 anos) com IRC e em diálise quando comparados com indivíduos sadios da mesma faixa etária. Enquanto apenas 3 dos 60 controles apresentavam calcificações coronarianas, 14 entre 16 indivíduos do grupo em diálise apresentavam essa condição, sendo que todos eles tinham entre 20-30 anos. Dentre o grupo dos pacientes em diálise, os que apresentavam calcificações, além de serem mais velhos ($p < 0,001$), também apresentavam os valores médios de fósforo, produto cálcio X fósforo e ingestão de cálcio (sob a forma de quelantes de fósforo) superiores aos pacientes sem calcificações¹⁷. Chertow et al. em 2002, publicaram no Kidney International, um estudo multicêntrico randomizado comparando o sevelamer com quelantes à base de cálcio em pacientes em hemodiálise, e o impacto na redução da progressão das calcificações coronarianas e aórticas. Duzentos pacientes que, após um período de washout (suspensão de todos quelantes) de 2 semanas, apresentavam fósforo sérico maior ou igual a 5,5mg/dl foram randomizados para receber sevelamer

ou quelante à base de cálcio (acetato ou carbonato de cálcio) e seguidos por um período de 52 semanas. Nesse período foram submetidos a tomografia computadorizada com emissão de elétrons para avaliar a presença e o grau de calcificação aórtica e coronariana antes de iniciar o tratamento, em 26 e 52 semanas. A análise dos exames foram realizadas por um único aferidor, o qual não tinha conhecimento dos grupos. Os resultados mostraram que os pacientes do grupo que usou sevelamer não apresentaram progressão nas calcificações enquanto que aqueles que usaram quelantes à base de cálcio o fizeram de forma significativa¹⁸. Assim como no estudo de Bleyer, ocorreu uma redução nos valores do produto cálcio x fósforo, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0.12$). Embora existam dados na literatura relacionando a presença de calcificações vasculares com aumento no risco de eventos cardiovasculares e mortalidade,¹⁹⁻²³ não podemos chegar a essa conclusão a partir dos dados desse estudo. Possivelmente, estudos com maior seguimento poderão responder à essa importante questão.

2. Classificação CID 10 - N18.0 - Doença Renal em Estágio Final

- E83.3 - Distúrbios do Metabolismo do Fósforo

3. Diagnóstico

O diagnóstico da hiperfosfatemia é laboratorial, sendo que o ponto de corte utilizado é 5,5 mg/dl.

4. Critérios de Inclusão no Protocolo de Tratamento

4.1 - Critérios de inclusão para o uso de quelantes à base de cálcio (acetato ou carbonato)

- a** - apresentar IRC em fase não dialítica com níveis de fósforo acima de 4,5 mg/dl; ou
- b** - apresentar IRC em fase dialítica com níveis de fósforo acima de 5,5 mg/dl que não apresentem produto cálcio x fósforo maior que $55 \text{ m}^2/\text{dl}^2$ e/ou cálcio sérico $>10,5 \text{ mg/dl}$

4.2 - Critérios de inclusão para o uso de hidróxido de alumínio

- a** - apresentar no início do tratamento da hiperfosfatemia fósforo $> 5,5 \text{ mg/dl}$ com produto Cálcio x Fósforo maior que $55 \text{ m}^2/\text{dl}^2$, ou níveis séricos de cálcio acima de $10,5 \text{ mg/dl}$.
- b** - estar utilizando quelantes à base de cálcio (acetato ou carbonato), não tendo obtido controle adequado do fósforo ($< 5,5 \text{ mg/dl}$) e com níveis séricos de cálcio acima de $10,5 \text{ mg/dl}$ e/ou produto Cálcio x fósforo $>55 \text{ m}^2/\text{dl}^2$.

4.3 - Critérios de inclusão para o uso de Sevelamer

Serão incluídos no protocolo para o uso do sevelamer os pacientes que apresentarem todos os seguintes critérios:

- a** - pacientes com insuficiência renal crônica em programa regular de diálise há, pelo menos, 3 meses;
- b** - pacientes com fósforo sérico persistentemente maior ou igual a 6 mg/dl e/ou produto Cálcio x Fósforo maior do que $55 \text{ m}^2/\text{dl}^2$, (pelo menos 3 determinações a intervalos mensais), sem evidência de abuso dietético de fosfato em pacientes tratados com quelantes à base de cálcio e devidamente orientados em relação à

ingesta de produtos ricos em fosfatos.

c - Pacientes que tenham usado previamente quelantes à base de cálcio (acetato ou carbonato), e apresentado durante o seu uso níveis séricos de cálcio acima de 10,5 mg/dl em pelo menos 3 determinações mensais desde que as concentrações de cálcio no dialisato já tenham sido devidamente ajustadas ou, ter utilizado, sem sucesso, Hidróxido de Alumínio por um período limitado de 4 semanas como terapia de resgate para pacientes que não obtiveram controle adequado do fósforo;

d - Pacientes que tenham idade acima de 18 anos.

5. Critérios de Exclusão do Protocolo de Tratamento

Não será incluído no protocolo de tratamento o paciente que:

- não concordar com os termos do Consentimento Informado;
- apresentar qualquer uma das contraindicações aos medicamentos preconizados no protocolo.

6. Tratamento

6.1 - Dieta

Os pacientes devem ser orientados em relação ao consumo excessivo de alimentos ricos em fosfatos, especialmente leite e derivados. Recomenda-se a avaliação e aconselhamento com nutricionista.

6.2 - Fármacos

Os seguintes fármacos são usados no tratamento da hiperfosfatemia:

- acetato de cálcio;
- carbonato de cálcio;
- hidróxido de alumínio;
- cloridrato de sevelamer.

Nos pacientes em que os níveis de fósforo permanecem elevados apesar do uso de doses altas de quelantes à base de cálcio, a fim de se evitar hipercalcemia, pode-se fazer uso do hidróxido de alumínio por um período limitado (2-4 semanas). Trata-se de um quelante mais potente do que aqueles à base de cálcio, porém seu uso deve ser limitado devido aos seus efeitos tóxicos ao nível do sistema nervoso central, ossos e tecido hematopoiético.

Nos pacientes que persistem com níveis elevados de cálcio e fósforo, pode-se considerar a suspensão ou ajustes na dose de análogos da vitamina D (quando em uso) e/ou redução dos níveis de cálcio no dialisato. Após considerar-se essas variáveis, permanecendo o paciente hipercalcêmico e hiperfosfatêmico, pode-se indicar o uso do Hidrocloreto de Sevelamer. Esse fármaco deve ter sua utilização restrita para aqueles pacientes em hemodiálise, pois os estudos clínicos incluíram apenas esse grupo de pacientes.

6.3 - Esquemas de administração

- **Carbonato de cálcio:** recomenda-se utilizar 0,5 a 4 gramas de carbonato de cálcio

por via oral a cada refeição ajustado de acordo com os níveis de fósforo e cálcio;

- **Acetato de cálcio:** pacientes devem iniciar com uma dose de 1334 mg de acetato de cálcio (2 comprimidos de 667mg) junto com as três principais refeições, podendo essa dose ser aumentada gradualmente até reduzir o fósforo sérico para valores abaixo de 6 mg/dl (para pacientes em diálise) e 4,5mg/dl (para pacientes em fase pré-dialítica), desde que o paciente não desenvolva hipercalcemia. Usualmente a dose necessária situa-se entre 2001-2868 mg por refeição;
- **Hidróxido de alumínio:** recomenda-se utilizar 500-1800 mg 3-6x/dia, sendo preferencialmente utilizado junto com as refeições por um período de no máximo 4 semanas, controlando-se os níveis de fósforo e cálcio;
- **Cloridrato de sevelamer:** este fármaco está disponível em comprimidos de 400mg e 800mg ou cápsulas de 400mg. A dose inicial recomendada é de 800 a 1600 mg junto com as três principais refeições e deve ser ajustada de acordo com os níveis de fósforo, visando redução para valores abaixo de 5,5 mg/dl. É importante o seu uso via oral junto com as refeições, duas ou três vezes por dia. A dose pode ser aumentada ou diminuída em uma cápsula ou comprimido por refeição em intervalos de duas semanas.

Recomendações para titulação da dose:

Fósforo sérico	Dose de sevelamer
>6mg/dl	aumentar 1 comprimido/cápsula por refeição em intervalos de 2 semanas
3,5-6mg/dl	manter a dose vigente
<3,5mg/dl	diminuir 1 comprimido/cápsula por refeição

Contra-indicações para o uso de sevelamer: o sevelamer está contra-indicado em pacientes com hipofosfatemia e pacientes com obstrução intestinal e para aqueles com alguma reação de hiperssensibilidade à droga.

7. Monitorização

Deve ser feita através dos níveis de fósforo sérico. Como o sevelamer não contém cálcio nem álcalis, os níveis de cálcio e bicarbonato devem ser controlados periodicamente. Além disso, apesar dos estudos clínicos não terem demonstrado redução nos níveis de vitaminas D, E e K, a maioria dos pacientes (75%) estavam usando suplementos vitamínicos.

As dosagens do cálcio sérico e dos níveis de PTH também devem ser realizadas periodicamente, conforme regulamentação vigente - Portaria GM/MS 82/2000.

8. Benefícios Esperados com o Tratamento

- redução nos níveis séricos de fósforo abaixo de 6mg/dl (para pacientes em diálise) e 4,5mg/dl (para pacientes em fase pré-dialítica);
- diminuição dos episódios de hipercalcemia;

- redução no produto cálcio-fósforo;
- redução na progressão das calcificações vasculares (aórticas e coronarianas);
- controle do hiperparatireoidismo secundário;
- controle da osteodistrofia renal.

9. Consentimento Informado

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais benefícios e riscos deste tratamento que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado, de acordo com o modelo que faz parte deste Protocolo.

10. Referências Bibliográficas

- 1.** Mahmoud LA. Phosphate binders for control of phosphate retention in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 13: 701-08, 1999.
- 2.** Tilman BD. Renal osteodystrophy: management of hyperphosphatemia. *Nephrol Dial Transplant* 15 [suppl 5]: 32-33, 2000.
- 3.** 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* 31: 607-17, 1998.
- 4.** Llach F. Hyperphosphatemia in end-stage renal disease patients: pathophysiological consequences. *Kidney Int* 56: 31-37, 1999
- 5.** Hernandez A, Conception MT, Rodriguez M, Salido E, Torres A. High phosphorus diet increases prepro PTHm RNA independent of calcium and calcitriol in normal rats. *Kidney Int* 50: 1872-78, 1996.
- 6.** US Renal Data System 1999 USRDS 1999 Annual Data Report. Bethesda, Maryland, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- 7.** Llach F, Yudd M. The importance of hyperphosphatemia in the severity of hyperparathyroidism and its treatment in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 13[suppl 3] 57-61, 1998.
- 8.** Walling MW. Intestinal Ca and phosphate transport: differential responses of vitamin D metabolites. *Am J Physiol* 133: 3488, 1977.
- 9.** Slatopolsky E, Bricker NA. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney Int* 4: 141, 1973.
- 10.** Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med* 315:

157, 1986.

- 11.** Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K. Long term effects of calcium carbonate and 2.5Meq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int* 36: 897-903, 1989.
- 12.** Slatopolsky E, Burke SK, Maureen AD, and the Renagel Study Group. Renagel, a nonabsorbed calcium-and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int* 55: 299-307, 1999.
- 13.** Chertow G, Burke SK, Maureen AD, Slatopolsky E, for the Renagel Study Group. Long -term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2907-14, 1999.
- 14.** Golberg DI, Maureen AD, Slatopolsky E, Garret B, Gray J, Marbury T, Weinberg M, Wombolt D, Burke S. Effect of Renagel, a non-absorbed, calcium- and aluminum-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2303-10, 1998.
- 15.** Chertow G, Burke S, Lazarus JM, Stenzel KH, Wombolt D, Goldberg D, Bonventre JV, Slatopolsky E. Poly [allylamine Hydrochloride] (RenaGel): a Noncalcemic Phosphate Binder for the Treatment of Hyperphosphatemia in Chronic Renal failure. *Am J Kid Diseases* 29: 66-71, 1997
- 16.** Bleyer A, Burke S, Maureen D, Garret B, Sashi Kant K, Lynch D, et al. A Comparison of the Calcium-Free Binder Sevelamer Hydrochloride With Calcium Acetate in the Treatment of Hyperphosphatemia in Hemodialysis Patients. *Am J Kid Diseases* 33: 694-701, 1999.
- 17.** Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al.. Coronary artery calcifications in young adults with end stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478-83.
- 18.** Chertow LM, Burke SK, Aggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2002;62:245-52.
- 19.** Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron beam computed tomography. *Circulation* 101:850-55, 2000.
- 20.** Mautner SL, Mautner GC, Froehlich J, Feuerstein IM, Proschan MA, Roberts WC, et al. Coronary artery disease: Prediction with in vitro electron beam CT. *Radiology* 192:625-30,1994.
- 21.** Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 36:1253-1260,2000.

22. 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 86:495-98,2000.

23. 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 137:609-616,1980.

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Índice das PORTARIAS