

**RODRIGO REIS ABRITA**

**PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES DO METABOLISMO MINERAL E  
ÓSSEO EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM  
TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA – UM ESTUDO EM CENTROS DE  
NEFROLOGIA DA AMICEN**

**Orientadora: Profa. Dra. Natália Maria da Silva Fernandes**

**Orientador: Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos**

**Juiz de Fora  
2015**

**RODRIGO REIS ABRITA**

**PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES DO METABOLISMO MINERAL E  
ÓSSEO EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM  
TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA – UM ESTUDO EM CENTROS DE  
NEFROLOGIA DA AMICEN**

**Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Curso de Mestrado do Programa de  
Pós-Graduação em Saúde: área de  
concentração em Saúde Brasileira da  
Faculdade de Medicina da Universidade  
Federal de Juiz de Fora**

**Orientadora: Profa. Dra. Natália Maria da Silva Fernandes**

**Orientador: Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos**

**Juiz de Fora  
2015**

**RODRIGO REIS ABRITA**

**PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES DO METABOLISMO MINERAL E  
ÓSSEO EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM  
TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA – UM ESTUDO EM CENTROS DE  
NEFROLOGIA DA AMICEN**

**Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Curso de Mestrado do Programa de  
Pós-Graduação em Saúde: área de  
concentração em Saúde Brasileira da  
Faculdade de Medicina da Universidade  
Federal de Juiz de Fora.**

**DATA: 13/08/2015**

**Banca Examinadora:**

**PROFa. DRa. MELANI RIBEIRO CUSTÓDIO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**DR. GUSTAVO FERNANDES FERREIRA  
SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE JUIZ DE FORA**

**PROFa. DRa. DANIELLE GUEDES ANDRADE EZEQUIEL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**

**PROF. DR. MARCUS GOMES BASTOS  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**

**Juiz de Fora  
2015**

## **AGRADECIMENTOS**

### **À Deus,**

Agradeço cada dia da minha existência, mesmo os tropeços, derrotas e vitórias, fazendo-me enxergar o verdadeiro significado de viver. Concedendo-me proteção e coragem para continuar acreditando nos meus ideais.

### **À Profa. Dra. Natália Maria da Silva Fernandes,**

Minha orientadora, pesquisadora brilhante, professora de inteligência rara, a qual admiro não somente por exemplo de profissionalismo médico, mas pela mulher guerreira que sempre demonstrou ser, fazendo de nossos sonhos os seus; proporcionando carinho, paciência orientação e dedicação sempre e principalmente na realização deste estudo ao qual tenho orgulho de concluir. Pessoa a qual sempre fará parte da minha família.

### **Ao Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos,**

Pelo apoio e orientação na minha caminhada profissional. Por ensinar que aprendizado é sempre um caminho para conseguir objetivos melhores na vida.

### **À minha esposa Renata,**

Minha companheira querida, meu grande amor, que com seu carinho me apoiou, incentivou e sempre me ajudou com muita paciência, dedicação e amor. Minha maior vitória.

### **Aos meus pais, Antônio e Cleusa**

Infinitos agradecimentos, e pedidos de desculpas pelos momentos de intolerância e que, sempre com paciência e amor superaram meus erros e tropeços. Mesmo nas dificuldades acreditaram e me proporcionaram chegar até aqui, sempre me apoiando desde o primeiro dia da minha vida.

### **Ao meu filho Matheus,**

Que mesmo distante, sempre torce com muito amor para meu sucesso. Você é um dos grandes motivos dessa conquista.

**Ao meu irmão Ronaldo,** que a seu modo sempre me apoiou e confiou no meu sucesso.

**Aos enteados Caio e Ana Laura**, por entenderem os momentos difíceis que passamos e pela confiança depositada em mim.

**Aos coautores Beatriz e Neimar**, pelo apoio e por serem tão presentes no desenvolvimento deste estudo.

**Aos amigos Alyne Schreider, Paulo Suassuna, Márcia Franco, Edson Magacho, Hélydy Sanders, Moises Carminatti, Wander Barros, Priscylla Vieira, Fernando César, Miriam Piazzi, Alexandre Pessoa, Rodrigo Gomes e muitos outros**, pelos momentos que dividimos juntos, tornando essa trajetória menos árdua e difícil. Percebi que o aprendizado é uma construção diária cujo componente principal é o afeto. Obrigado por sempre me apoiarem.

**Aos Enfermeiros, Residentes, Pós-graduandos, e Funcionários do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário da UFJF**, por que sempre me incentivaram e compreenderam a necessidade e sentido de equipe

**Aos Colegas Nefrologistas, Enfermeiros e funcionários dos 11 centros de nefrologia da AMICEN**, pelo apoio, colaboração e contribuição ativa neste estudo.

**À AMICEN (diretoria)**, pelo apoio neste estudo.

**À AMGEN BRASIL**, pelo apoio logístico neste estudo.

**À Fundação IMEPEN**, pelo apoio na realização deste estudo.

**Aos pacientes**, expresso aqui minha gratidão e solidariedade, que embora no anonimato, contribuíram fundamentalmente para que este estudo se tornasse possível.

## RESUMO

**Introdução:** A doença renal crônica (DRC) dialítica é um problema de saúde pública crescente em todo o mundo, inclusive no Brasil, onde segundo dados do Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2013 estimava-se 100.397 pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) com a prevalência 499 pacientes por milhão. Na fisiopatologia da doença renal crônica, observa-se a presença de complicações e comorbidades (anemia, hiperfosfatemia, acidose metabólica crônica, dentre outros). Uma das comorbidades relacionadas à DRC, que se destaca é o Distúrbio Mineral e Ósseo (DMO-DRC), que consiste em uma síndrome que engloba as alterações clínicas, bioquímicas (relativas ao cálcio, fósforo, paratormônio e vitamina D) e ósseas (relativas à remodelação, mineralização e volume ósseo), além das relacionadas a calcificações extra ósseas e aos distúrbios cardiovasculares. Não são do nosso conhecimento, estudos nacionais que avaliem as alterações do metabolismo mineral e ósseo, o uso de quelantes de fósforo (carbonato de cálcio, acetato de cálcio e sevelamer), o uso de vitamina D e análogos (calcitriol e alfacalcidol), uso de ativadores seletivos dos receptores de vitamina D (paricalcitol) e o uso de calcimiméticos (cinacalcete) na população com DRC em hemodiálise e diálise peritoneal. **O objetivo** primário deste estudo foi avaliar a prevalência das alterações no metabolismo mineral ósseo e o uso de drogas relacionadas em uma população de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise e diálise peritoneal. Como objetivo secundário, avaliar as metas de controle dos parâmetros bioquímicos sugeridos pelas diretrizes do KDIGO. **Pacientes e Métodos:** Estudo transversal com 1134 pacientes pertencentes a 11 centros de nefrologia da Associação Mineira dos Centros de Nefrologia (AMICEN) no período de julho/novembro de 2013, maiores de 18 anos, com um mínimo de 3 meses em diálise, com pelo menos uma dosagem de PTHi em 2013. Realizada uma análise descritiva e a população foi separada por níveis de PTHi (as faixas de PTHi foram baseadas no KDOKI, KDIGO e estudo argentino de Douthat et al) para comparação de dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais entre os

grupos. Para determinar as variáveis que influenciaram no nível de PTHi foi realizada uma análise de regressão linear. **Resultados:** A idade média foi  $53,7 \pm 14,4$  anos, 55,6% masculino, 48% brancos. A principal etiologia foi nefropatia hipertensiva (40,9%). Havia 1071 pacientes em hemodiálise e 63 em dialise peritoneal. A prevalência de PTHi <150 pg/ml foi 23,4% e >600 pg/ml foi 27,1%. Comparando os grupos de PTHi, quanto maior a idade, menor o nível ( $60,4 \pm 14,9$  vs  $51,4 \pm 13,2$ ,  $p < 0,0001$ ). Doença renal diabética apresentavam maior prevalência de PTHi <150 pg/ml (27,6%) e menor prevalência de PTH >1000 pg/ml (2,4%). O carbonato de cálcio foi usado por 50,5% e 14,7% usavam quelantes não cálcicos. Mais de 40% utilizavam vitamina D, análogos ou ativadores seletivos de receptor, calcimimético foi utilizado em 3,5%. A hiperfosfatemia estava presente em 35,8% e a hipofosfatemia em 13,5%. Na regressão linear houve uma associação negativa significativa entre o PTHi, idade e diabetes mellitus. O tempo de terapia apresentou uma associação significativamente positiva com os níveis de PTHi. O tipo de terapia não apresentou significância estatística. **Conclusão:** A prevalência de pacientes fora da meta do PTHi baseado no KDIGO foi 50,5%. Alta prevalência de hiperfosfatemia e baixo uso de vitamina D e ativadores seletivos assim como calcimiméticos. Estes dados chamam a atenção para necessidade de maior aderência às diretrizes e políticas públicas para fornecimento de medicações relacionadas à DMO-DRC.

## ABSTRACT

**Introduction:** The dialytic chronic kidney disease (CKD) is a growing public health problem worldwide, including Brazil, according to Brazilian Chronic Dialysis Survey 2013 it was estimated 100,397 patients on renal replacement therapy (RRT) with the prevalence 499 patients per million. In CKD, there are a complications and comorbidities (anemia, hyperphosphatemia, chronic metabolic acidosis, among others). One of the comorbidities associated to CKD is the mineral and bone disorder (CKD-MBD), a syndrome, which encompasses clinical, biochemical (calcium, phosphate, parathyroid hormone, and vitamin D related) and bone abnormalities (bone remodeling, mineralization, and bone volume related), in addition to the comorbidities associated with extra-skeletal calcification and cardiovascular disturbances. As far, we know there are not national studies assessing changes mineral and bone metabolism, the use of phosphate binders (calcium carbonate, calcium acetate and sevelamer), the use of vitamin D and analogues (calcitriol and alfacalcidol), use vitamin D selective receptor activators (paricalcitol) and the use of calcimimetic (cinacalcet) in individuals with CKD in hemodialysis and peritoneal dialysis. **The primary aim** of this study was to evaluate the prevalence, biochemical profile, and drugs associated with CKD-MBD in these patients. The secondary aim was to compare the KDIGO targets with our results. **Patients and methods:** Cross-sectional study between July/November 2013 from 11 nephrology centers of AMICEN, with 1134 patients over 18 years, on *dialysis* for >3 months, with at least a PTHi dosage in 2013. The population was divided in groups, based on intact parathyroid hormone (PTHi) levels (based KDOQI, KDIGO classification and Douthat et al), and socio-demographic, clinical and laboratorial data was compared between the groups. Linear regression analysis was performed to determine the variables that influence the PTHi level. **Results:** The mean age was 57.3±14.4 years, 55.6% males, and 48% White. The main etiology was hypertensive nephropathy (40.9%). There were 1071 patients on hemodialysis and 63 on peritoneal dialysis. The prevalence of

PTHi<150 pg/mL was 23.4% and PTHi>600pg/mL was 27.1%. Comparison of the PTHi groups showed that PTHi levels decrease with increasing age ( $60.4\pm 14.9$  vs  $51.4\pm 13.2$ ,  $p < 0.0001$ ). Diabetic renal disease patients presented a higher prevalence of PTHi<150 pg/mL (27.6%) and a lower prevalence of PTH > 1000 pg/mL (2.4%). Calcium carbonate was used by 50.5% of the patients, 14.7% used non-calcium-based binders. Over 40% of the patients used vitamin D and 3.5% used calcimimetics. Hyperphosphatemia was observed in 35.8%. Linear regression analysis showed a significant negative association between the PTHi, age and diabetes mellitus and a significant positive association between the therapy duration and the PTHi levels.

**Conclusion:** The prevalence of patients outside the PTHi target, based on KDIGO, was 50.5%. High prevalence of hyperphosphatemia and a low use of vitamin D and selective activators as well as calcimimetics. These data draw attention to the need for a stronger compliance with public policies and guidelines regarding the supply of drugs associated with CKD-MBD.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Prevalência estimada de pacientes em diálise no Brasil, por região, 2011-2013.....	17
<b>Figura 2:</b> Evolução no número de pacientes com doença renal crônica, por modalidade, nos Estados Unidos, de 1980-2012.....	18
<b>Figura 3:</b> Prevalência de pacientes com DRC em TRS na América Latina.....	19
<b>Figura 4:</b> Categorias de Taxa de filtração glomerular (TFR) e albuminúria .....	21
<b>Figura 5:</b> Algoritmo terapêutica para tratamento do hiperparatireoidismo secundário à DRC.....	39
<b>Figura 6:</b> Mecanismos implicados na patogênese da doença óssea adinâmica.....	42
<b>Figura 7:</b> Mesorregiões de Minas Gerais onde encontram-se os 18 Centros de Nefrologia da AMICEN; Nome dos 11 centros de nefrologia que participaram do estudo.....	56

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Estadiamento da Doença Renal Crônica.....	20
<b>Tabela 2:</b> Diferenças histomorfométricas no DMO-DRC.....	29
<b>Tabela 3:</b> Metas preconizadas pelas diretrizes KDOQI (2003) e KDIGO (2009) .....	34
<b>Tabela 4:</b> Suplementação com ergocalciferol (vitamina D <sub>2</sub> ) ou colecalciferol (vitamina D <sub>3</sub> ) com base nos níveis séricos de 25 hidroxivitamina D.....	37

## **LISTA DE SIGLAS**

AMICEN – Associação Mineira de Centros de Nefrologia

CaR – Receptor de Cálcio da glândula paratireoide

CKD – Chronic Kidney Disease

DMO-DRC - Distúrbio Mineral Ósseo relacionado a Doença Renal Crônica

DOA - Doença óssea adinâmica

DOPPS – Dialysis Outcome and Practice Patterns Study

DP – Diálise Peritoneal

DPAC/DPA- Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua/ Diálise Peritoneal Automatizada

DRC - Doença Renal Crônica

EVOLVE – Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Event

FGF-23 – Fator de Crescimento de Fibroblasto 23

FGRF – Receptor de Fator de Crescimento de Fibroblasto

HD - Hemodiálise

HPTS - Hiperparatireoidismo secundário

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante a insulina ou Somatomedina-C

KDIGO – Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD

KDOQI - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

Kt/V – Medida de adequação da hemodiálise

NKF – National Kidney Foundation

OPG - osteoprotegerina

PMP – por milhão de pessoas

PTH – Paratormônio

PTHi – Paratormônio intacto

RANK – Receptor ativador do fator nuclear kappa beta

RANKL – Ligante do Receptor ativador do fator nuclear kappa beta

RLDTR – Registro Latino-Americano de Diálise e Transplante

SBN – Sociedade Brasileira de Nefrologia

SLANH – Sociedade Latino-Americana de Nefrologia e Hipertensão

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

TGF-B – Fator de transformação do crescimento beta

TRS – Terapia Renal Substitutiva

VDR – Receptor de Vitamina D da glândula paratireoide

## SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	14
2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	17
2.1- Epidemiologia da doença renal crônica.....	17
2.2- Distúrbio Mineral ósseo na Doença Renal Crônica .....	22
2.2.1- Metabolismo ósseo normal .....	22
2.2.2 – Fisiopatologia do Distúrbio Mineral Ósseo relacionado a DRC .....	27
2.2.2.1- Fisiopatologia e tratamento do Hiperparatireoidismo Secundário (Osteíte Fibrosa) .....	30
2.2.2.2 – Fisiopatologia e Tratamento da Doença Óssea Adinâmica.....	39
2.2.2.3 – Fisiopatologia e Tratamento da Osteomalacia .....	42
2.2.3 - Epidemiologia do Distúrbio Mineral ósseo na Doença Renal Crônica .....	46
3 – JUSTIFICATIVA.....	52
4- OBJETIVO.....	53
5- PACIENTES E MÉTODOS .....	54
5.1- Desenho do estudo.....	54
5.2- Local do Estudo.....	54
5.3- Pacientes .....	55
5.4- Variáveis analisadas .....	55
6- ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	57
7- RESULTADOS .....	58
8- CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	63
9- BIBLIOGRAFIA .....	64
10 – ANEXO 1 - QUADRO SÍNTESE DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DA EPIDEMIOLOGIA DO DISTÚRBO MINERAL ÓSSEO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA ..	77
10 – ANEXO 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	91
10 – ANEXO 3: CARTA Nº 0212/CONEP/CNS .....	93

## 1- INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) dialítica é um problema de saúde pública crescente em todo o mundo, inclusive no Brasil, onde segundo dados Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2013 estimava-se 100.397 pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) com a prevalência 499 pacientes por milhão (SESSO et al., 2014).

Na fisiopatologia da doença renal crônica, observa-se a presença de várias complicações e comorbidades com anemia, hiperfosfatemia, acidose metabólica crônica, dentre outros.

Uma das comorbidades relacionadas à DRC, que se destaca é o Distúrbio Mineral e Ósseo (DMO-DRC), que consiste em uma síndrome que engloba as alterações clínicas, bioquímicas (relativas ao cálcio, fósforo, Paratormônio e vitamina D) e ósseas (relativas à remodelação, mineralização e volume ósseo), além das relacionadas a calcificações extras ósseas e aos distúrbios cardiovasculares (MOE, S. et al., 2006). O termo Osteodistrofia Renal, que era bastante utilizado, passou a definir as alterações na histologia óssea avaliadas por biópsia (MOE, S. et al., 2006).

Com base na remodelação óssea, a osteodistrofia renal é classificada como *doença óssea de alta remodelação* (hiperparatireoidismo secundário ou osteíte fibrosa) e como *doença de baixa remodelação* (representado pela osteomalacia e pela doença óssea adinâmica). Além destas, existe a doença mista, que apresenta características de alta e baixa remodelação, que atualmente é classificada também como de *alta remodelação*. Associado ao DMO-DRC, os pacientes com DRC podem também desenvolver osteoporose (MOE, S. et al., 2006).

Estudos internacionais como o de Tangri et al, que avaliaram as metas para controle de cálcio, fósforo e PTH, proposto pelo KDOQI, sobre a mortalidade, em 7046 pacientes incidentes em diálise no Reino Unido entre janeiro de 2002 e dezembro de 2004, encontrou 2234 pacientes com PTH menor 150 pg/ml e 627 pacientes com PTH maior que 600 pg/ml (TANGRI et al., 2011). Jeloka et al, avaliaram 68 pacientes em hemodiálise, sendo o

hipoparatiroidismo mais frequente (46%) que o hiperparatiroidismo (28%) (JELOKA et al., 2012).

O DOPPS (Dialysis Outcome and Practice Patterns Study), reporta em 2012, uma prevalência de 17,4% de PTH > 600 pg/ml no Reino Unido, de 17,7 % nos Estados Unidos e de 1,0 % no Japão. Já quando se analisa o hipoparatiroidismo (PTH < 150 pg/ml), a prevalência no Reino Unido, Estados Unidos e Japão foram respectivamente, 32,0%, 16,6% e 65,8% (DOPPS, 2013)

Estudos nacionais existentes avaliaram pacientes que foram submetidos à biópsia óssea, como o estudo de Araújo SM et al. Este estudo demonstrou a prevalência de DMO-DRC em pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil e no Uruguai. Foram avaliados 2340 pacientes renais crônicos em hemodiálise e diálise peritoneal, submetidos à biópsia óssea mostrando um aumento de prevalência de 32,3% de hiperparatiroidismo secundário entre os anos de 1985-1990 para 44% entre os anos de 1997-2001 (ARAUJO et al., 2003). Segundo dados do Censo Brasileiro de Paratiroidectomia publicado em 2011, a prevalência de hiperparatiroidismo secundário foi de 10,7%, baseando-se em níveis de PTH maiores que 1000 pg/ml, quando já há uma indicação para paratiroidectomia (OLIVEIRA et al., 2011).

Diaz Lopez et al, em artigo publicado em 1998, avaliando a epidemiologia da osteodistrofia renal em 1209 biópsias ósseas realizadas em 5 países ibero-americanos (Brasil, Uruguai, Argentina, Portugal e Espanha), demonstrou diferenças entre os países na prevalência das diferentes formas de osteodistrofia, possivelmente devido à presença de intoxicação alumínica e a nutrição, que parecia desempenhar um papel importante em alguns países como o Brasil. O hiperparatiroidismo foi mais frequente em pacientes em diálise na Espanha e Portugal (66 e 70%, respectivamente), enquanto que lesões mistas e de baixa remodelação acometiam menos de 14 %. Nos países da América do Sul, ocorria uma alta prevalência de doença mista e doenças de baixa remodelação (37 e 51%, respectivamente) nos pacientes em

diálise (DIAZ LOPEZ et al., 1998).

Estudo publicado em 2011 e realizado em clínicas de hemodiálise na Argentina, Chile, Colômbia, Venezuela, México e Brasil (CORES Study) avaliou 16.173 pacientes abordando o impacto dos níveis de cálcio, fósforo e PTH na mortalidade e concluiu que níveis séricos diminuídos ou elevados de todas as variáveis aumentaram o risco de morte (NAVES-DIAZ et al., 2011).

Estudo de Fernandes et al, demonstrou em uma população de 3226 pacientes incidentes e prevalentes em diálise peritoneal (DPAC/DPA) no Brasil, uma prevalência de 36% com PTH menor de 150 pg/ml (FERNANDES et al., 2008).

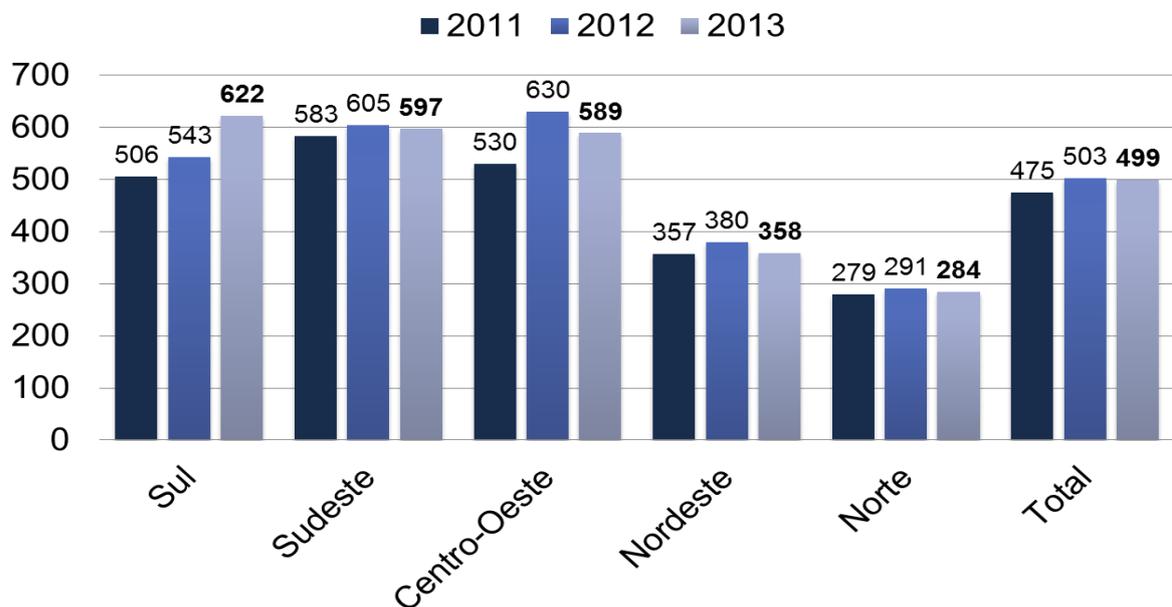
Não são do nosso conhecimento, estudos nacionais que avaliaram as alterações do metabolismo mineral e ósseo, uso de quelantes de fósforo (carbonato de cálcio, acetato de cálcio e sevelamer), uso de análogos da vitamina D (alfacalcidol e calcitriol), uso de ativadores seletivos dos receptores de vitamina D (paricalcitol), uso de calcimiméticos (cinacalcete) na população com DRC em hemodiálise e diálise peritoneal. Portanto o objetivo deste estudo é avaliar a prevalência das alterações no metabolismo mineral ósseo e o uso de drogas relacionadas em uma população de pacientes com doença renal crônica dialítica (hemodiálise e diálise peritoneal).

## 2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1- Epidemiologia da doença renal crônica

A doença renal crônica (DRC) é considerada hoje um problema de saúde pública em todo o mundo, afetando 5 a 10 % da população mundial (EKNOYAN et al., 2004), com elevada morbimortalidade e alto custo para o seu tratamento. A prevalência e a incidência da doença renal crônica dialítica, vem aumentando aos longos dos anos no Brasil, conforme relatório do Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2013, da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Ao analisar as tendências de 2011 a 2013, foi evidenciado um aumento de 3% no número absoluto de pacientes entre estes 3 anos (em 2011, 91.314 pacientes para 100.397 em 2013). Na Figura 1, demonstra as taxas de prevalência, que permaneceram estáveis neste período, sendo em 2011, 475 por milhão de pacientes (pmp) e em 2013, 499 por milhão de pacientes (SESSO et al., 2014).

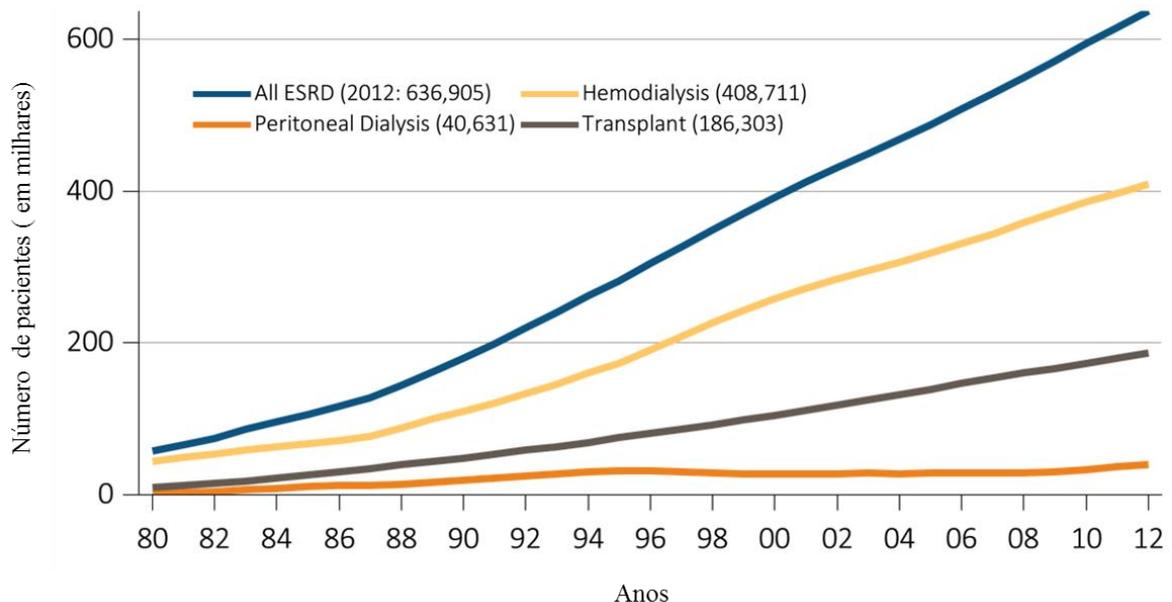
Figura 1: Prevalência estimada de pacientes em diálise no Brasil, por região, 2011-2013:



Fonte: Sesso RC et al. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2013 – Análise das tendências entre 2011 e 2013. J. Bras. Nefrol. 2014;36(4):476-481

Nos EUA, no final de dezembro de 2012, o número da população renal crônica em diálise atingiu 449.342 (Figura 2), aumentando 57,4% em relação ao ano 2000. A prevalência atingiu 1943 pmp, levando-se em consideração pacientes em hemodiálise, diálise peritoneal e transplantados renais. Houve um aumento de 1,4% em relação à 2011, porém quando analisado somente a população em diálise, este aumento foi de 3,8% entre 2011 e 2012 (USRDS, 2014).

Figura 2: Evolução no número de pacientes com doença renal crônica, por modalidade, nos Estados Unidos, de 1980-2012:

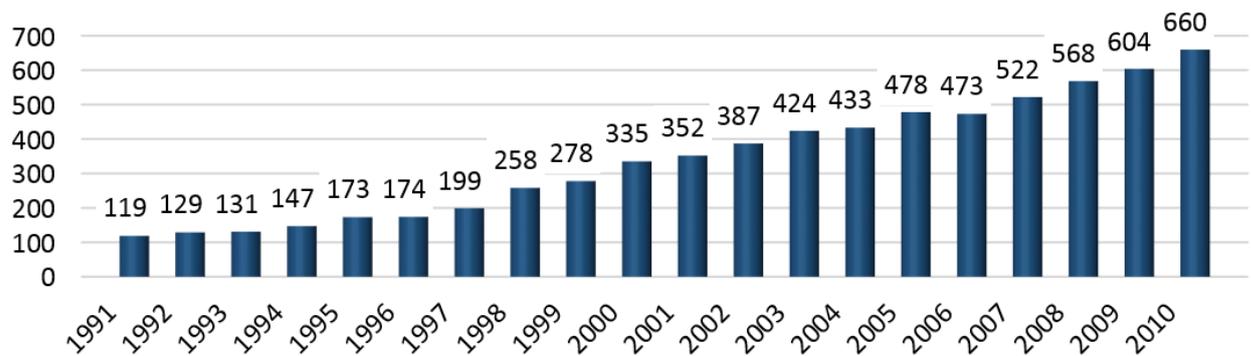


Fonte: US Renal Data System 2014 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2015;66(1) (suppl 1): S1-S306.

Na América Latina, segundo o Registro Latino Americano de Diálise e Transplante (RLDTR), houve um aumento progressivo na prevalência de pacientes com DRC em TRS (incluindo hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal) de 119 pmp em 1991, 335 pmp em 2000, 478 pmp em 2005 e 660 pmp em 2010 (Figura 3). No entanto, a situação é bem distinta entre países, o que parece estar associado à diferenças socioeconômicas, como o produto interno bruto, a expectativa de vida ao nascimento e na cobertura dos serviços de saúde. Assim, em 2010, a prevalência foi maior em países como Porto Rico (1355,2 pmp), Chile (1136,7 pmp), Uruguai (1031,1 pmp), México (974,9 pmp) e Argentina (777,8 pmp); entre 300

e 600 pmp na Venezuela, Peru, Cuba, Equador, Costa Rica, Colômbia, Brasil e Panamá; e substancialmente menor nos demais países (CUSUMANO; GONZALEZ BEDAT, 2008; PECOITS-FILHO et al., 2015).

Figura 3: Prevalência de pacientes com DRC em TRS na América Latina:



Fonte: Pecoits-filho R, Rosa-diez G, Gonzalez-bedat M, Marinovich S, Fernandez S, Lugon J, et al. Tratamento substitutivo da função renal na doença renal crônica: uma atualização do Registro Latino-Americano de Diálise e Transplante. *J. Bras. Nefrol.* 2015;37(1):9-13

Os principais fatores relacionados a este aumento tanto na prevalência como na incidência da DRC está relacionado ao aumento crescente de pacientes diagnosticados, principalmente após introdução dos critérios de estadiamento proposto pela KDOQI – National Kidney Foundation publicado em 2002. Além disso, aumento da prevalência de pacientes portadores de diabetes mellitus e hipertensão arterial, principais causas da DRC e ao aumento de expectativa de vida da população, principalmente no Brasil (PAIM et al., 2011).

Em 2002, a National Kidney Foundation (NKF) através do programa Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI), publicou uma diretriz sobre DRC que compreendia avaliação, classificação e estratificação de risco. Nesta publicação, uma nova estrutura conceitual para o diagnóstico de DRC foi proposta e aceita mundialmente nos anos posteriores. A definição é baseada em três componentes: (1) um componente anatômico ou estrutural (marcadores de dano renal); (2) um componente funcional (baseado na TFG) e (3) um

componente temporal. Portanto, seria portador de DRC qualquer indivíduo que, independente da causa, apresentasse TFG  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  ou a TFG  $> 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso (por ex: proteinúria e/ou hematúria) presente há pelo menos 3 meses (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002).

O KDOQI também sugeriu que a DRC deveria ser classificada em estágios baseados na taxa de filtração glomerular. A proteinúria (ou albuminúria) foi apresentada como marcador de dano renal, já que é mais frequentemente utilizada para esse fim; mais outros marcadores de dano renal também podem ser empregados, tais como outras alterações na urina (hematúria glomerular), imagens ultrassonográficas anormais (por exemplo, cistos na doença renal policística do adulto) ou alterações histopatológicas vistas em biópsias renais como por exemplo, alterações glomerulares com ou sem envolvimento túbulo intersticial (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011; NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002).

Esse sistema de classificação da DRC foi importante por padronizar a terminologia e facilitar a comunicação entre os profissionais de saúde envolvidos no cuidado ao paciente (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011). Na tabela 1, o estadiamento da DRC proposto pela KDOQI 2002 e posteriormente modificada em 2008 pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2008):

Tabela 1: Estadiamento da Doença Renal Crônica

Estágio	Taxa de filtração glomerular (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Proteinúria
1	$\geq 90$	Presente
2	60-89	Presente
3A	45-59	Presente ou ausente
3B	30-44	Presente ou ausente
4	15-29	Presente ou ausente
5	$< 15$	Presente ou ausente

Fonte: Bastos, MG and Kirsztajn, GM; J Bras Nefrol 2011;33(1):93-108

No início de 2013, uma nova versão das diretrizes sobre a doença renal crônica, foi elaborada pelo KDIGO (Figura 4), com a recomendação de classificar a doença baseada na causa, na categoria da taxa de filtração glomerular (TFG) e na albuminúria. Foi mantida a orientação de se estimar a TFG a partir da creatinina sérica, como o melhor método diagnóstico, para a classificação e acompanhamento da progressão da DRC. A TFG (em ml/mim/1,73 m<sup>2</sup>) foi dividida nas categorias G1, G2, G3a, G3b, G4 e G5. A albuminúria ou proteinúria foi categorizada em A1, A2 e A3, terminologia que substituiu as nomenclaturas normoalbuminúria, microalbuminúria e macroalbuminúria, respectivamente (KIRSZTAJN et al., 2014). Nesta nova classificação, podemos observar, como exemplo, que um paciente com doença renal crônica na categoria G5A1, tem menor chance de evoluir para doença renal crônica diálitica que um paciente na categoria G4A3.

Figura 4: Categorias de Taxa de filtração glomerular (TFR) e albuminúria que reflete o risco de progressão da DRC por intensidade da cor: verde (baixo risco), amarelo (moderado risco), laranja (risco alto), vermelho e vermelho escuro (risco muito alto):

				Categorias albuminúria persistente		
				A1	A2	A3
				NORMAL OU LEVEMENTE AUMENTADA	MODERADAMENTE AUMENTADA	SEVERAMENTE AUMENTADA
				< 30 mg/g	30-300 mg/g	> 300 mg/g
Categorias taxa de filtração glomerular (TFG) (ml/mim/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	NORMAL OU ALTO	>90			
	G2	LEVEMENTE DIMINUIDO	60-90			
	G3a	LEVE A MODERADAMENTE DIMINUIDO	45-59			
	G3b	MODERADAMENTE A SEVERAMENTE DIMINUIDO	30-44			
	G4	SEVERAMENTE DIMINUIDO	15-29			
	G5	INSUFICIÊNCIA RENAL	<15			

Fonte: Adaptado KDIGO 2012: Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Kidney Int (suppl)* 2013; 3:1-150

## **2.2- Distúrbio Mineral ósseo na Doença Renal Crônica**

### **2.2.1- Metabolismo ósseo normal**

O tecido ósseo é uma forma especial de tecido conjuntivo, constituídos por células e por uma matriz extracelular, que possui a característica única de mineralização. Isto confere a este tecido uma dureza extrema, permitindo desempenhar várias funções de sustentação e proteção. Além disso, é um órgão metabolicamente ativo. A matriz óssea representa o maior reservatório de íons minerais do organismo, principalmente de cálcio e fósforo, participando ativamente da homeostase dos níveis séricos de cálcio. Existe um equilíbrio entre as funções de suporte estrutural e de reserva metabólica no tecido ósseo, porém no caso de existir uma alteração deste equilíbrio, a função estrutural é sempre sacrificada em favor da metabólica (JUDAS et al., 2012).

O tecido ósseo é uma estrutura organizada e extremamente dinâmica. Sofre processos de modelagem e remodelagem, realizado por diversas células, que são responsáveis pela constante formação, reabsorção, reparação e manutenção da microarquitetura óssea. As principais células do tecido ósseo são os osteoblastos, osteócitos e osteoclastos. Durante o desenvolvimento e crescimento, o esqueleto é esculpido para alcançar a sua forma e tamanho, por remoção de osso a partir de um local de deposição, este processo é chamado de modelagem. Após o esqueleto atingir a maturidade, a regeneração continua na forma de uma substituição periódica de osso velho por novo no mesmo local (FROST, 1973).

Dividimos o tecido ósseo em 3 componentes: matriz orgânica (osteóide), minerais e células. O colágeno tipo 1 representa mais de 90% do osteóide, sendo que o restante consiste em outras proteínas como a osteocalcina, osteonectina e osteopontina (DESSAUER, 1997). Em geral, a maior parte do esqueleto se encontra em repouso. Entretanto, um sinal, ainda não bem estabelecido, inicia o processo de remodelação com o recrutamento na medula óssea de

precursores dos osteoclastos. Estas células geram íons de hidrogênio, lactato e enzimas proteolíticas, cavando uma lacuna de reabsorção. A seguir, osteoblastos começam o processo de preenchimento dessa com a matriz protéica, que posteriormente será mineralizada (TURNER; ROBLING, 2004).

A remodelação é regulada por fatores locais e sistêmicos, incluindo forças elétricas, mecânicas, hormônios (PTH, hormônios da tireóide, vitamina D, estrógeno, andrógenos, cortisol, calcitonina, hormônio do crescimento), fatores do crescimento (IGF-1) e citocinas. Em um ciclo de remodelação típico, a reabsorção leva 7 a 10 dias e a formação 2 a 3 meses. Aproximadamente 25% do osso esponjoso é renovado a cada ano, ao passo que apenas 3% do osso cortical é trocado nesse período (WATTS, 1999).

O osso é composto de uma matriz de colágeno nos quais o cálcio e fosfato são depositados na forma de hidroxiapatita. A matriz também contém proteínas não-colágenas que são fundamentais para regular a mineralização. A osteocalcina e a proteína gla da matriz (MGP), tem alta afinidade pelo cálcio, são ativadas levando a formação de ácido gama-carboxiglutâmico (gla) e este processo é vitamina K dependente. A osteocalcina também participa da ativação dos osteoclastos (NEVE; CORRADO; CANTATORE, 2013; ROBEY, 1996).

A formação óssea é iniciada pelos osteoblastos, que tem origem mesenquimatosa, localizam-se na superfície óssea, sintetizam colágeno tipo 1 e outras proteínas, como a osteocalcina, que combinam-se extracelularmente para formar o osteóide, substrato orgânico, sobre qual a mineralização ocorre (CALVO; EYRE; GUNDBERG, 1996). Os osteócitos constituem o estágio final de diferenciação dos osteoblastos, localizam-se na superfície da matriz óssea e são responsáveis por traduzir a força mecânica imposta ao osso em sinais bioquímicos que regulam o remodelamento ósseo. Os osteoblastos sintetizam a matriz de tecido conjuntivo. Os precursores dos osteoblastos são células-tronco mesentéricas

pluripotentes que também dão origem a células do estroma de medula óssea, condrócitos, células musculares e adipócitos. Os osteoblastos são funcionalmente e morfológicamente heterogêneos. Durante as fases rápidas de formação de osso, podem agrupar-se em forma de coluna, com abundante retículo endoplasmático e sintetizam colágeno rapidamente. Quando as taxas de formação óssea são mais lentas, eles são mais planos e menos metabolicamente ativos (LIU, F.; MALAVAL; AUBIN, 1997).

Já a reabsorção óssea é função dos osteoclastos (MANOLAGAS; PARFITT, 2010). Os osteoclastos são células grandes multinucleadas, que tem origem hematopoiética e também se localizam na superfície óssea. Os osteoclastos são células multinucleadas terminalmente diferenciadas, os únicos capazes de digerir matriz óssea calcificada. Eles são formados pela fusão de precursores mononucleares da linhagem monócito-macrófago (ROODMAN, 1996). O receptor ativador do fator nuclear kappa beta ( RANKL) e do fator de estimulação de colônias de macrófagos (M-CSF) são duas citocinas, que são essenciais para o desenvolvimento, função e sobrevivência dos osteoclastos (BOYLE; SIMONET; LACEY, 2003; TAKAYANAGI et al., 2002)

Os precursores de osteoclastos apresentam em sua superfície, o receptor ativador do fator nuclear kappa beta ( RANK). Já os osteoblastos expressam o ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa beta ( RANKL) e também a osteoprotegerina ( OPG). O sistema RANK-RANKL-OPG controla a diferenciação dos osteoclastos. O RANKL liga-se ao RANK e estimula a formação de osteoclastos maduros. Já a OPG funciona com um inibidor competitivo para o RANKL, impedindo sua interação com RANK, conseqüentemente inibindo a maturação dos osteoclastos (ROGERS; EASTELL, 2005).

Existem reguladores locais e sistêmicos que influenciam o nascimento, a função e morte das células ósseas. Os principais reguladores sistêmicos são os hormônios reguladores de cálcio (PTH e calcitriol), hormônio do crescimento/IGF-I, glucocorticóides, hormônios tireoidianos e

hormônios sexuais. Outros fatores, tais como IGF, tem efeitos sistêmico e local, e outros, apenas efeitos locais, especialmente as prostaglandinas, TGF- beta, proteínas morfogenéticas ósseas e citocinas (SANTOS et al., 2005).

O paratormônio é o mais importante regulador da homeostase do cálcio . Ele mantém as concentrações séricas de cálcio, estimulando a reabsorção óssea, aumentando a reabsorção tubular renal de cálcio e aumento da produção de calcitriol renal. Estimula a formação óssea, quando administrado de forma intermitente, mas inibe a síntese de colágeno em altas concentrações (DEMPSTER et al., 1993; DOBNIG; TURNER, 1997). Ele estimula a reabsorção de osso quando liberado, um processo mediado pelos osteoclastos. Também estimula a expressão de genes nestas células e aumenta a produção de vários fatores locais, incluindo IL - 6 , o IGF-1, uma proteína de ligação a IGF e as prostaglandinas (GRACITELLI et al., 2002).

O calcitriol aumenta absorção do cálcio e fósforo à nível intestinal, favorecendo assim a mineralização óssea. Em concentrações elevadas, em condições de deficiência em cálcio e fosfato, estimula a reabsorção óssea, ajudando assim a manter o fornecimento destes íons para outros tecidos. Também estimula a expressão do RANKL e inibe a expressão do OPG (DUSSO; BROWN; SLATOPOLSKY, 2005; HOLICK, M. F., GARABEDIAN M., 2006).

Os esteróides sexuais (estrógenos e andrógenos) parecem ter efeitos importantes sobre a homeostase óssea. O estrogênio age diretamente sobre a linhagem das células osteoclásticas e osteoblásticas, e influencia o desenvolvimento do esqueleto, em ambos os sexos. No final da puberdade, os estrógenos diminuem a remodelação óssea através da inibição da reabsorção óssea e são necessárias para o fechamento epifisário em ambos os sexos (MARTIN-MILLAN et al., 2010; NAKAMURA et al., 2007).

A calcitonina inibe os osteoclastos e portanto, a reabsorção óssea em doses farmacológicas . No entanto, seu papel fisiológico é mínimo no esqueleto humano adulto. Seus

efeitos farmacológicos são transitórios, provavelmente por causa da baixa regulação dos receptores. Como resultado, é apenas transitoriamente eficaz no tratamento de hipercalcemia devido a reabsorção óssea excessiva (FINDLAY; SEXTON, 2004).

O sistema GH/IGF-1 e IGF-2 (hormônios do crescimento) são importantes para o crescimento do esqueleto, especialmente para o crescimento nas placas finais cartilaginosas e na formação óssea endocondral (PERRINI et al., 2010).

O TGF - beta pode inibir a reabsorção do osso e estimular a formação óssea (LIEBERMAN; DALUISKI; EINHORN, 2002).

Os glucocorticóides causam inibição da formação óssea, levando à osteoporose induzida e isto pode ser devido a aceleração da apoptose de osteoblastos e osteócitos (WEINSTEIN et al., 1998).

Os hormônios tireoidianos estimulam a formação e reabsorção óssea. Assim, o turnover ósseo é aumentada no hipertireoidismo, e perda de osso pode ocorrer (ABE et al., 2003; MUNDY et al., 1976).

As citocinas, produzidas por células ósseas e células hematopoiéticas e vasculares adjacentes, têm múltiplas ações regulatórias no esqueleto. Muitos destes fatores tem sido implicados na perda óssea associada a ooforectomia em roedores (KIMBLE; BAIN; PACIFICI, 1997).

Prostaglandinas, leucotrienos e o óxido nítrico podem ser cruciais nas respostas rápidas das células ósseas à inflamação e às forças mecânicas. As prostaglandinas têm efeitos bifásicos sobre a formação e reabsorção óssea, mas os efeitos dominantes in vivo são estimuladores da formação óssea (KAWAGUCHI et al., 1995). A produção de prostaglandina podem ser aumentados por carga por impacto e por citocinas inflamatórias. O óxido nítrico pode inibir a função dos osteoclastos (MODDER et al., 2010), enquanto os leucotrienos estimulam a

reabsorção óssea (GARCIA et al., 1996).

Os fatores de crescimento de fibroblastos (FGF) são uma outra família de proteínas que estão envolvidas no desenvolvimento do esqueleto. No metabolismo ósseo, se destaca o Fator de Crescimento 23 (FGF-23), uma proteína de 32 kilodaltons composta por 251 aminoácidos, expressado principalmente no tecido ósseo em osteócitos e osteoblastos, porém outros tecidos também podem expressá-lo como timo, linfonodos, núcleo talâmico ventro lateral e vasos da medula óssea. Tem suas principais funções sobre o metabolismo de fósforo, diminuindo a reabsorção tubular de fósforo e a inibindo a 1 alfa hidroxilase, enzima responsável na síntese de calcitriol. Para que o FGF-23 exerça suas ações é necessário que se ligue a um dos quatro receptores da família de receptores de FGF (FGFR). Nesta ligação é necessário cofatores como os proteoglicanos heparan-sulfato e a proteína klotho, que é uma proteína de membrana tipo 1, com 1014 aminoácidos, expressados principalmente nos túbulos renais proximais, na glândula paratiroide e no plexo coriáide do cérebro. Após a ligação do klotho com os FGFR, ocorre uma conversão desses receptores no sentido de aumentar a sua afinidade para ligação com o FGF-23 (OLIVEIRA; MOYSES, 2010). Produção excessiva do FGF-23 resulta em hipofosfatemia, redução de níveis de calcitriol, elevação dos níveis de PTH e prejuízo na mineralização óssea. Por outro lado, a deficiência de FGF-23 resulta em hiperfosfatemia, elevação dos níveis de calcitriol, supressão do PTH e calcificação de tecidos moles (LIU, S.; QUARLES, 2007).

### **2.2.2 – Fisiopatologia do Distúrbio Mineral Ósseo relacionado a DRC**

Distúrbios na homeostase do cálcio, fósforo, calcitriol, paratormônio, FGF-23 e Klotho, ocorrem precocemente em pacientes com DRC e contribuem para a fisiopatologia das doenças ósseas que acometem estes pacientes, e eram chamados tradicionalmente de osteodistrofia renal. Na conferência sobre controvérsias em relação DMO-DRC, em 2003, da National Kidney Foundation (NKF), o termo osteodistrofia renal foi proposto como uma constelação de

distúrbios ósseos presente ou exacerbados pela doença renal crônica que levam à fragilidade óssea e fraturas, metabolismo mineral anormal e manifestações extra esqueléticas. Porém esta definição, não conseguiu ganhar aceitação em todo o mundo. Em função da necessidade um maior consenso internacional, foi criado em 2003, a KDIGO, fundação sem fins lucrativos regida por um conselho internacional de administração com a missão declarada de “melhorar o cuidado e os resultados dos pacientes com doença renal crônica em todo o mundo, promovendo a coordenação, colaboração e integração de iniciativas para desenvolver e implementar orientações à prática clínica”. Em 2005, na segunda conferência de controvérsias da KDIGO sobre "Definição, Avaliação e Classificação de Osteodistrofia Renal”, realizada em Madri, modificou-se a denominação para “distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica” e recomendou que o termo osteodistrofia renal fosse exclusivamente utilizado para as alterações na histologia óssea avaliadas por biópsia (MOE, S. et al., 2006).

O DMO-DRC é definida como um distúrbio sistêmico do metabolismo mineral e ósseo causado pela doença renal crônica, manifestado por um ou combinação dos seguintes componentes: anormalidades do cálcio, fósforo, paratormônio e metabolismo da vitamina D; anormalidades na remodelação óssea, mineralização e volume ósseo; calcificação extra esquelética. A fisiopatologia deste distúrbio é complexa e utilizam mecanismos de feedback entre rins, intestinos, ossos e sistema vascular (MOE, S. et al., 2006).

A biópsia óssea com dupla marcação pela tetraciclina, com análise quantitativa do tecido ósseo conhecida como histomorfometria é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico da osteodistrofia renal (MALLUCHE; LANGUB; MONIER-FAUGERE, 1999). A histomorfometria permite analisar a estrutura do tecido, fornecendo informações sobre a remodelação, mineralização e volume ósseos (FREEMONT; MALLUCHE, 2005; PARFITT et al., 1987). Todavia, por se tratar de um método propedêutico invasivo, de alto custo e que requer centros especializados para sua realização, a biópsia óssea não é recomendada como

parte da avaliação de rotina na DRC (MARTIN et al., 2004). No entanto, em algumas situações clínicas específicas, a realização da biópsia óssea deve ser considerada em pacientes com DRC estágio 3 a 5: fraturas atraumáticas, dor óssea persistente, hipofosfatemia e/ou hipercalcemia não explicadas, suspeita de intoxicação alumínica, antes da paratireoidectomia e antes de terapia com bisfosfonatos (BARRETO; LUCCA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2011). Na tabela 2, abaixo, mostramos diferenças histomorfométricas no DMO-DRC:

Tabela 2: Diferenças Histomorfométricas no DMO-DRC:

	<b>Osteíte fibrosa</b>	<b>Doença óssea adinâmica</b>	<b>Osteomalacia</b>
<b>Volume trabecular ósseo</b>	Normal ou alto	Normal ou baixo	Normal, alto ou baixo
<b>Volume osteóide</b>	Normal ou alto	Normal ou baixo	Alto ou muito alto
<b>Espessura do osteóide</b>	Normal ou alto	Normal ou baixo	Alto ou muito alto
<b>Superfície do osteóide</b>	Normal ou alto	Normal ou baixo	Alto
<b>Número de osteoblastos</b>	Muito alto	Baixo	Baixo
<b>Taxa de formação óssea</b>	Muito alta	Baixa ou imensurável	Baixa ou imensurável
<b>Intervalo de Mineralização</b>	Normal	Normal	Prolongada
<b>Reabsorção óssea</b>	Muito alto	Normal ou baixa	Baixa
<b>Número de osteoclastos</b>	Muito alto	Baixo	Baixo ou normal, mas pode ser alto
<b>Fibrose da medula</b>	Presente	Presente	Presente

Fonte: GOODMAN, W. G. Renal Osteodystrophy: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options In: **Principles of Bone Biology, 3rd Edition**: 2008 Elsevier inc, volume two, 2008. cap. 68, p.1479-1510.

### **2.2.2.1- Fisiopatologia e tratamento do Hiperparatireoidismo Secundário (Osteíte Fibrosa)**

O hiperparatireoidismo secundário (HPTS), se caracteriza por elevados níveis séricos de paratormônio, hiperplasia das glândulas paratireóides e uma doença óssea de alto remanejamento (SAMPAIO; LUGON; BARRETO, 2008).

Anormalidades na regulação dos receptores da vitamina D e no receptor sensível à cálcio (CaR) nas glândulas paratireóides, retenção de fósforo com hiperfosfatemia, hipocalcemia, resistência óssea à ação do paratormônio e as fosfatoninas tem sido implicados na fisiopatologia do hiperparatireoidismo secundário (CUNNINGHAM; LOCATELLI; RODRIGUEZ, 2011; MARTIN; GONZALEZ, 2007; SILVER; KILAV; NAVEH-MANY, 2002).

Estas alterações resultam no aumento da síntese e secreção do paratormônio com consequente hiperplasia das glândulas paratireóides, tornando-se um ciclo vicioso. O HPTS, tem como uma de suas graves complicações, a associação com a calcificação extra óssea, principalmente a vascular, importante fator relacionado a morbidade e mortalidade nos pacientes renais crônicos em TRS. Inicia-se nas fases precoces da DRC, quando a função renal diminui para menos de  $60/\text{mim}/\text{m}^2\text{SC}$  e parece estar relacionado inicialmente à deficiência de vitamina D, anormalidades nos receptores de cálcio (CaR) e nos receptores de vitamina D (VDR) das glândulas paratireóides (ADRAGAO et al., 2004).

A retenção de fósforo na DRC com consequente hiperfosfatemia também desempenha um papel importante na gênese do HPTS. Inicia-se também nas fases precoces da DRC, e direta ou indiretamente é responsável pela elevação do paratormônio. Induz hipocalcemia diretamente pela reação físico química com o fósforo à nível sérico; está relacionado a aumento da resistência óssea à ação do PTH e leva à inibição da 1 alfa hidroxilase renal, enzima essencial na produção da vitamina D ativa (1,25-dihidroxitamina D ou calcitriol). A hiperfosfatemia também estimula a produção do hormônio FGF-23 pelos osteócitos, o qual inibe também a 1 alfa hidroxilase, diminuindo a produção de calcitriol à nível renal. A hiperfosfatemia estimula

diretamente a liberação de paratormônio, porém ainda não foi descrito um receptor específico. Também pode influenciar a expressão dos receptores VDR e do CaR, possivelmente, como consequência de sua ação sobre o aumento do tamanho das glândulas paratireóides (BROWN et al., 1999; OLIVEIRA; MOYSES, 2010; SILVER; NAVEH-MANY, 2013).

O cálcio sérico, é o estímulo fisiológico primário que regula a secreção de paratormônio. A sua redução na corrente sanguínea determina a hipersecreção do PTH e a proliferação de células paratireóides. A não estimulação do CaR pelo cálcio leva a uma maior liberação de PTH. Com a consequente correção dos níveis séricos de cálcio, o CaR é estimulado e a liberação de PTH é inibida (BROWN et al., 1999; SAMPAIO et al., 2008).

A deficiência de vitamina D é altamente prevalente entre os pacientes renais crônicos, tanto em tratamento conservador, diálise e também em transplantados renais. Níveis séricos de 25-hidroxivitamina D abaixo de 30ng/ml associam-se a progressão e gravidade do hiperparatireoidismo. As causas são principalmente baixa exposição a luz solar, baixa ingestão de alimentos ricos ou enriquecidos com vitamina D e em pacientes com proteinúria (principalmente em nefropatas diabéticos ou glomerulopatas), o que leva a diminuição de proteína carreadora da vitamina D, ocasionando uma menor produção hepática de calcidiol ou 25-hidroxivitamina D, com consequente hipocalcemia e estimulação da produção de paratormônio (BOUDVILLE; HODSMAN, 2006; GONZALEZ et al., 2004).

Mais recentemente, mais uma substância tem sido implicada na gênese do DMO-DRC. Em 1997, Makoto Kuro-o e colaboradores identificaram uma nova proteína com efeito antienvelhecimento que denominaram de Klotho em homenagem a Deusa mitológica de mesmo nome responsável por tecer o fio da vida. Os animais que não expressavam esta proteína apresentavam envelhecimento precoce, menor estatura, atrofia cutânea, calcificação vascular, hiperfosfatemia, altos níveis séricos de FGF-23, osteopenia, enfisema pulmonar e mortalidade precoce. Este fenótipo em muito lembra o do paciente com DRC dialítica (KURO-O et al.,

1997).

A posteriori, identificaram que a proteína Klotho é expressa sobretudo nos túbulos renais, na forma de uma proteína de membrana de 1014 aminoácidos, fixada por uma pequena porção transmembrana e em íntima relação com o receptor do FGF-23, desempenhando o papel de correceptor por aumentar em muito a afinidade do FGF-23 ao seu receptor e assim amplificar a sua função fosfatúrica (KOVESDY; QUARLES, 2013; KURO-O, 2010).

Desta forma, atualmente tem sido proposta uma nova sequência fisiopatológica do hiperparatireoidismo secundário à DRC que seria: com a diminuição da massa de néfrons funcionantes e com eles a diminuição do número de receptores de FGF-23 ligados ao Klotho, há uma tendência a diminuição da excreção de fósforo e conseqüente acúmulo que é, por sua vez, rapidamente compensado com a elevação dos níveis séricos de FGF-23 e aumento da fosfatúria através do aumento da fração de excreção de fósforo por néfron remanescente, mantendo os níveis séricos de fósforo normais até os estágios mais avançados da DRC. Além do aumento da fosfatúria, o FGF-23 inibe a 1 alfa hidroxilase renal, reduzindo os níveis séricos de calcitriol e, conseqüentemente, a absorção intestinal de fósforo e cálcio. Uma menor absorção de cálcio no intestino predispõe o organismo a hipocalcemia que, por sua vez, é rapidamente compensada pela maior secreção de PTH levando a reabsorção óssea e aumentando a reabsorção de cálcio no túbulo renal. O aumento da reabsorção óssea libera na corrente sanguínea, além do cálcio necessário para a correção da calcemia, muito fósforo que estimula ainda mais a liberação de FGF-23, levando à amplificação do processo. Por fim devido à queda progressiva dos níveis séricos de calcitriol, potente inibidor da proliferação das células das glândulas paratireóides, ocorre progressiva hipertrofia e hiperplasia das mesmas, com redução do número de receptores de cálcio, culminando em um estado autônomo e instalando-se um ciclo vicioso de amplificação contínua do processo e resultando em grande morbidade e mortalidade para o paciente (EVENEPOEL et al., 2010; HU; KURO-O; MOE, 2013;

KOIZUMI; KOMABA; FUKAGAWA, 2013).

Na doença renal crônica, em todas as categorias da doença, a principal causa de mortalidade é a doença cardiovascular e como o DMO-DRC está relacionado a calcificação vascular e valvar, fator fortemente associado com morbimortalidade cardiovascular, esta complicação é de suma importância. A terapia do DMO-DRC é geralmente focada na correção bioquímica e hormonal no esforço de limitar suas consequências. Os objetivos do tratamento são a redução dos elevados níveis séricos de fósforo, a manutenção do cálcio sérico em níveis normais e tratamento dos níveis anormais de paratormônio. Na tentativa de manter este controle bioquímico, várias diretrizes baseadas em evidências foram publicadas por entidades nefrológicas. Em 2003, a National Kidney Foundation (NKF), publicou “KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease”, onde preconizava metas ideais para cálcio sérico, fósforo sérico, produto cálcio x fósforo e PTHi (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2003). Posteriormente, novas diretrizes foram publicadas. Em 2009, a KDIGO, que é uma entidade global que desenvolve e implementa diretrizes baseadas em evidências na doença renal, publicou o “Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)”, modificando as metas dos parâmetros bioquímicos. Nesta nova diretriz, os níveis de fósforo devem ser mantidos na faixa normal do método em pacientes com DRC categoria G3-5. Nos pacientes em diálise é sugerido a redução dos níveis elevados de fósforo para próximo da faixa normal. Já o cálcio, o ideal nas categorias G3-5 e nos pacientes em diálise, é manter o seu nível sérico na faixa normal do método. Em relação aos níveis de paratormônio ainda há uma controvérsia importante. Em pacientes renais crônicos nas categorias G3-5, o nível ideal ainda é desconhecido. Nos pacientes em terapia dialítica é sugerido manter os níveis aproximadamente de 2 a 9 vezes o limite superior do normal do método utilizado para dosagem (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES,

2009). Esta ampliação na meta para o paratormonio no KDIGO em relação ao KDOQI, foi devido a alguns artigos publicados com o de Barreto et al, em 2008, que demonstrou que os níveis preconizados de PTHi recomendados pelo KDOQI não preveniam a doença de baixa remodelação em pacientes em hemodiálise. Neste estudo, 97 pacientes em hemodiálise submetidos a uma primeira biópsia óssea, 58 tinham histologia de doença de baixa remodelação, 36 pacientes com doença de alta remodelação e 3 pacientes com histologia óssea normal. Destes, 22 pacientes que tinha PTHi nas metas estabelecidas pelo KDOQI (150-300 pg/ml), somente 2 apresentavam histologia óssea normal na biópsia óssea. Doença de baixa remodelação foi achado histológico mais encontrado nos pacientes nesta faixa de PTHi. Estes pacientes foram acompanhados e tratados por 1 ano, mantendo as metas dos parâmetros bioquímicos recomendados pelas diretrizes do KDOQI e nova biópsia óssea realizada após este período, demonstraram alta prevalência de doença de baixa remodelação na faixa considerada ideal de PTHi pelo KDOQI, sugerindo revisão nesta meta (BARRETO, F. C. et al., 2008).

Na tabela 3, podemos visualizar as metas preconizadas por estas duas diretrizes:

Tabela 3: Metas preconizadas pelas diretrizes KDOQI (2003) e KDIGO (2009):

<b>Parâmetros/Metas</b>	<b>KDOQI</b>	<b>KDIGO</b>
Cálcio	8,4 – 9,5 mg/dl	Faixa normal do método
Fósforo	3,5 – 5,5 mg/dl	Faixa normal do método
Produto Cálcio × Fósforo	< 55	Não se aplica
Paratormonio (PTHi)	150 – 300 pg/ml	2 a 9 vezes o limite superior do normal ( 130 – 600 pg/ml)

Fonte: NKF (Am J Kidney Dis 2003; 42: S1- S201) e Kidney Disease: Improving Global Outcomes, C. K. D. M. B. D. Work Group (Kidney Int Suppl, n. 113, p. S1-130, Aug 2009)

Mais recentemente, em 2013, baseados nas diretrizes internacionais, a Sociedade Latino Americana de Nefrologia e Hipertensão (SLANH) publicou “Clinical Practice Guidelines for

the Prevention, Diagnosis, Evaluation and Treatment of Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease (CKD-MBD) in Adults” (BELLORIN-FONT et al., 2013) e, no mesmo ano, a SBN através do seu comitê dos DMO-DRC, publicou no Jornal Brasileiro de Nefrologia o “Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica” (CUSTODIO et al., 2013).

A importância de manter os níveis de paratormônio nesta faixa de recomendação é a correlação de aumento da mortalidade em pacientes renais crônicos em diálise com níveis reduzidos ou elevados do hormônio (KALANTAR-ZADEH et al., 2006; NAVES-DIAZ et al., 2011; STEVENS et al., 2004).

Os principais sintomas que ocorrem nos pacientes renais crônicos com HPTS são dores ósseas e articulares, mialgia e fraqueza muscular. Podem ocorrer também fraturas, deformidades ósseas, prurido, tumor marrom e rupturas de tendões até calcifilaxia (CUSTODIO et al., 2013).

O tratamento do hiperparatireoidismo divide-se em tratamento não farmacológico e tratamento farmacológico. O tratamento não farmacológico é baseado na dieta com controle da ingestão proteica dos pacientes, evitando a hiperfosfatemia, que é um fator importante no HPTS. Em pacientes em diálise em geral a necessidade proteica é alcançada com 1,0 a 2,0 g de proteína/kg/dia e recomenda-se que do total de proteínas, 50% devem ser de proteínas de alto valor biológico. O planejamento nutricional deve ser individualizado. Outra conduta não farmacológica é a adequação da terapia renal substitutiva, visando controle adequado do fósforo e também do cálcio sérico. Em alguns casos, em que o paciente apresente hiperfosfatemia, mesmo com dieta e uso correto de quelantes, a prescrição de sessões de hemodiálise mais frequentes ou prolongadas podem contribuir para redução dos níveis de fósforo (KUHLMANN, 2010). A utilização de soluções de diálise com balanço neutro de cálcio (3,0%) são importantes para prevenção da hipercalcemia (CUSTODIO et al., 2013).

O tratamento farmacológico do HPTS baseia-se no uso de quelantes de fósforo para controle da hiperfosfatemia e manutenção da calcemia (carbonato de cálcio, acetato de cálcio, cloridrato de sevelamer e carbonato de lantânio, ainda não disponível no Brasil). A utilização de quelantes de fósforo a base de cálcio (carbonato e acetato de cálcio), pode resultar em episódios transitórios de hipercalcemia, aumentando o risco de calcificação vascular com aumento do risco cardiovascular (RUSSO et al., 2007). O cloridrato de sevelamer é um quelante de fósforo, que não contém cálcio, e é indicado para pacientes em TRS, onde exista contraindicação para uso de quelantes à base de cálcio. Sua utilização é importante em pacientes com presença de calcificações vasculares e/ou de partes moles, pois atenua a progressão em pacientes em hemodiálise (CHERTOW et al., 2002).

Outra importante abordagem no HPTS é a reposição dos estoques de vitamina D corporal, representado pela 25-hidroxivitamina D ou colecalciferol. Por definição, deficiência de 25-hidroxivitamina D é quando o nível está abaixo de 5 ng/ml e insuficiência de 25 hidroxivitamina D entre 15-30 ng/ml. A hipovitaminose D é altamente prevalente entre pacientes com doença renal crônica. Analisando 120 pacientes com doença renal crônica categoria G2 à G5, foi observado por Figuiredo-Dias et al, 55% de insuficiência de 25-hidroxivitamina D e 20% de deficiência, sendo que diabetes mellitus e pacientes com IMC  $\geq$  30, foram fatores independentes para hipovitaminose D nestes pacientes, mesmo após ajuste para sexo, cor da pele e estação do ano (FIGUIREDO-DIAS et al., 2012). Além do papel estabelecido na homeostase mineral e na função musculo-esquelética, a vitamina D tem efeitos extraesqueléticos pleiotrópicos, incluindo a modulação da função endotelial e imunológica às respostas inflamatórias e a regulação do ciclo celular (HOLICK, M. F., 2007). Tem sido preconizado a suplementação com ergocalciferol ou colecalciferol para pacientes renais crônicos nas categorias G3 a G5, com hipovitaminose D (CARVALHO et al., 2012). Na tabela 4, uma dose sugerida para suplementação para hipovitaminose D em pacientes com DRC:

Tabela 4: Suplementação com ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) ou colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) com base nos níveis séricos de 25 hidroxivitamina D

Nível sérico (ng/ml)	Dose de ergocalciferol ou colecalciferol	Tempo de suplementação
< 5	50.000 UI/semana/12 semanas. Após 50.000 UI/mês	6 meses e repetir dosagem de 25 hidroxivitamina D
5-15	50.000 UI/semana/04 semanas. Após 50.000 UI/mês	6 meses e repetir dosagem de 25 hidroxivitamina D
16-30	50.000 UI/mês	6 meses e repetir dosagem de 25 hidroxivitamina D

Fonte: CARVALHO, A. B. et al. [Guidelines on bone mineral disorder in chronic kidney disease--addendum chapter 2]. **J Bras Nefrol**, v. 34, n. 2, p. 199-205, Jun 2012.

O uso de calcitriol (1,25 di-hidroxicolecalciferol ou vitamina D ativa) e análogos, uso de ativadores seletivos dos receptores de vitamina D como o paricalcitol e calcimiméticos, como o cinacalcete, são outras opções de tratamento no HPTS, visando manter os níveis de PTHi recomendados para pacientes renais crônicos em TRS. A recomendação mais recente é evitar valores de PTHi abaixo de 2 vezes ou acima de 9 vezes o limite superior do ensaio laboratorial do PTH (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, 2009), porém o controle de níveis séricos de PTH acima de 300 pg/ml ou com tendência a elevação podem ser controlados utilizando estas drogas (CUSTODIO et al., 2013; NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2003). A combinação de calcimiméticos e calcitriol ou outros análogos da vitamina D também podem ser usados para redução dos níveis de PTH. A seleção de uma destas classes de medicamentos é baseada nos níveis séricos de cálcio e fósforo. Em pacientes com níveis elevados de PTHi, porém com hipercalcemia ou hiperfosfatemia, o uso de calcitriol ou análogos devem ser reduzidos ou suspenso. Nestes pacientes a utilização de calcimiméticos deve ser considerada. Os calcimiméticos atuam no receptor de cálcio (CaR) das células paratireóides (principal regulador da secreção do PTH), reduzindo a liberação e

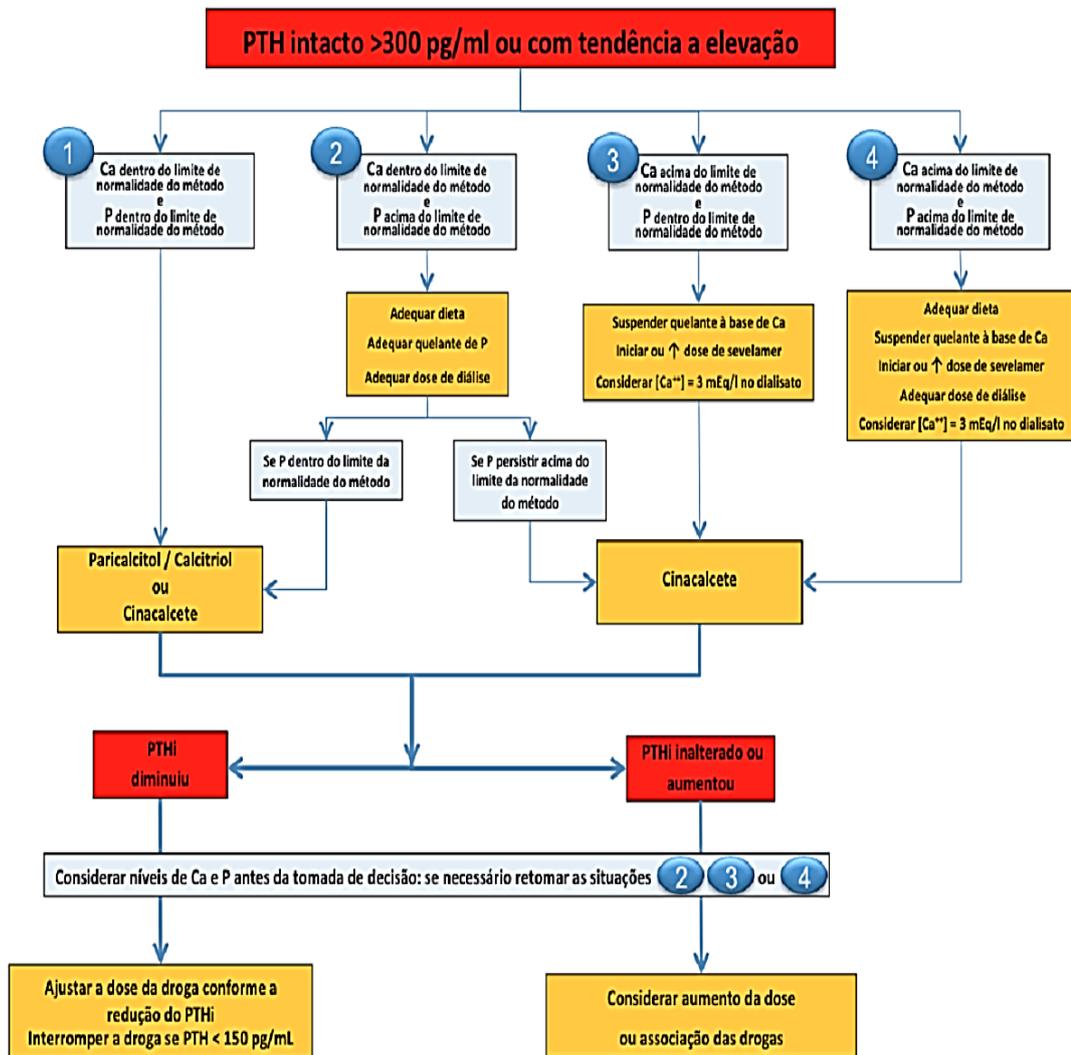
controlando os níveis de cálcio e fósforo. Vários estudos mostram eficácia terapêutica na melhora do controle dos níveis de PTHi, cálcio e fósforo (FUKAGAWA et al., 2008; MESSA et al., 2008; MOE, S. M. et al., 2005), principalmente quando associado com vitamina D (FISHBANE et al., 2008).

O paricalcitol, considerado um ativador mais seletivo dos receptores de vitamina D (VDR) que o calcitriol, pois diminui a secreção de PTH com menos hipercalcemia e hiperfosfatemia, além de controlarem mais rapidamente os níveis de PTH comparados ao calcitriol (LINDBERG et al., 2001; LLACH; YUDD, 2001; LUND et al., 2010; SPRAGUE et al., 2003).

Em pacientes com DRC categoria G5 em diálise com HPTS severo, que tenham falhado na resposta terapêutica farmacológica, tem-se a indicação de paratireoidectomia (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, 2009).

Em artigo publicado no Jornal Brasileiro de Nefrologia da Sociedade Brasileira de Nefrologia, intitulado “Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica”, sugeriu-se um algoritmo (Figura 5) com esquema terapêutico para o tratamento de HPTS (CUSTODIO et al., 2013):

Figura 5: Algoritmo terapêutico para tratamento do Hiperparatireoidismo Secundário à DRC:



Obs. Se as alternativas de tratamento falharem considerar PTX

Fonte: Clinical protocol and therapeutic guidelines for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol*, v. 35, n. 4, p. 308-22, Dec 2013

### 2.2.2.2 – Fisiopatologia e Tratamento da Doença Óssea Adinâmica

A doença óssea adinâmica (DOA) relacionada a doença renal crônica, também conhecida como doença aplásica, foi inicialmente descrita em 1983, em pacientes dialisados que apresentavam fraturas e hipercalcemia, que submetidos a biópsia óssea não apresentava sinais clássicos de osteíte fibrosa ou de osteomalacia.

Para o diagnóstico de DOA, é necessário a realização de biópsia óssea e a presença de taxa baixa ou normal de formação óssea, redução ou ausência de osteoblastos e osteoclastos, associado a baixos níveis de paratormônio e/ou sinais de baixa atividade do paratormônio são necessários para a confirmação diagnóstica (CANNATA-ANDIA, 1998; CANNATA ANDIA, 2000).

Níveis séricos de paratormônio abaixo de 150 pg/ml são preditores de DOA, porém, níveis entre 150-450 pg/ml, também são associados à esta patologia. (BARRETO, F. C. et al., 2008).

A prevalência de DOA, tem aumentado durante as últimas 3 décadas. Sherrard, DJ et al analisando 259 biópsias renais de pacientes em hemodiálise e dialise peritoneal em Toronto, demonstrou um aumento de incidência da DOA, principalmente em pacientes em diálise peritoneal. DOA acometeu cerca de metade (49,4%) dos pacientes biopsiados (SHERRARD et al., 1993). Ao analisar os efeitos do sevelamer e carbonato de cálcio em 119 pacientes em hemodiálise, submetidos no início do tratamento à biópsia óssea, a DOA foi a anormalidade óssea mais frequente (59%) (FERREIRA et al., 2008). Em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador, também tem sido observado um aumento na prevalência. Em um estudo feito na Macedônia, com realização de biópsia óssea em 84 pacientes antes do início da diálise, a DOA foi a doença óssea mais prevalente (23%), sendo o hiperparatireoidismo secundário encontrado em apenas 9% dos pacientes (SPASOVSKI et al., 2003).

A fisiopatologia ainda não está bem esclarecida, porém redução na atividade osteoblástica e na formação óssea são os principais marcadores. Estas mudanças podem ser diretamente ocasionadas por efeitos inibidores específicos de fatores sistêmicos sobre a função osteoblástica ou modificações indiretas na atividade osteoblástica mediada por mecanismos dependentes do paratormônio (HRUSKA; TEITELBAUM, 1995).

Muitos são os fatores que levam a doença óssea adinâmica: sobrecarga de cálcio

(oral/dieta e dialisato), terapia com calcitriol levando a supressão do paratormônio, imobilização e intoxicação alumínica. Nestes casos, com o tempo pode haver uma melhora na atividade osteoblástica, podendo ser considerada reversível (HERCZ et al., 1993).

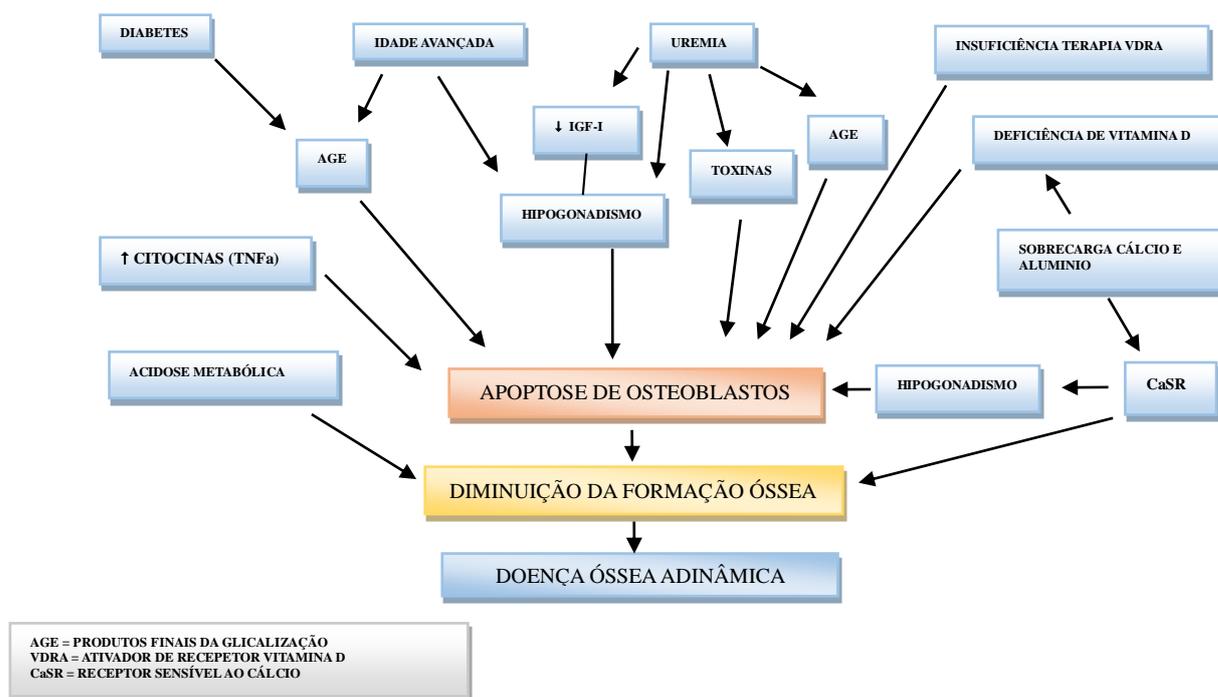
Em outras situações, a atividade osteoblástica persiste reduzida, com diminuição na formação óssea, não podendo ser restaurada com as intervenções terapêuticas disponíveis: indivíduos idosos, osteoporose corticoide induzida, osteoporose por deficiência de estrogênio, hipoparatiroidismo induzido cirurgicamente (paratireoidectomia total) e diabetes mellitus (GOODMAN WG, 1999). Outros fatores relacionados a DOA, são diálise peritoneal e desnutrição (ANDRESS, 2008; SHERRARD et al., 1993).

As consequências clínicas da DOA, são alta prevalência de fraturas ósseas e calcificação vascular com aumento do risco de mortalidade (NAVES-DIAZ et al., 2011; PANICHI et al., 2010).

O tratamento da DOA baseia-se em evitar a intoxicação alumínica associada, reduzir as possíveis causas de supressão importante do paratormônio, evitando uso de doses elevadas de calcitriol, quelantes de fósforo à base de cálcio e solução de diálise com alto cálcio. Além disso deve-se monitorizar o estado nutricional dos pacientes, evitando dietas com baixa proteínas evitando a desnutrição e restrição excessiva de fósforo, principalmente em idosos (ANDRESS, 2008).

Na Figura 6, os mecanismos que diminuem a formação óssea na DRC, levando a doença óssea adinâmica (ANDRESS, 2008):

Figura 6: Mecanismos implicados na patogênese da doença óssea adinâmica:



Fonte: ANDRESS, D. L. Adynamic bone in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*, v. 73, n. 12, p. 1345-54, Jun 2008.

### 2.2.2.3 – Fisiopatologia e Tratamento da Osteomalacia

A osteomalacia foi um tipo comum de doença óssea renal no passado, porém este distúrbio tem sido menos frequente atualmente. A osteomalacia relacionada a doença renal crônica é considerada uma doença de baixa remodelação (baixo turnover) e caracteriza-se por um defeito na mineralização óssea, com diminuição da deposição de cálcio e/ou fósforo na matriz osteóide (GOODMAN, 2008).

Sua fisiopatologia ainda não está totalmente elucidada, e na doença renal crônica, vários fatores podem estar implicados neste defeito de mineralização, principalmente a deficiência de vitamina D (pela reduzida formação da 1,25 di-hidroxicolecalciferol pelos rins; a insuficiência e/ou deficiência da vitamina D pela baixa exposição solar e baixa ingestão de alimentos ricos ou enriquecidos de vitamina D), intoxicação por alumínio para tratamento de hiperfosfatemia e no

banho de diálise, a hipofosfatemia e acidose metabólica. Há uma crescente prevalência de deficiência de vitamina D em muitos países, que quando grave (25-hidroxivitamina D < 10 ng/mL) com consequente deficiência nutricional de vitamina D, leva a osteomalácia. No entanto a osteomalacia tornou-se incomum com a adoção da osmose reversa para tratamento da água para hemodiálise, redução dos medicamentos derivados de alumínio, bem como a administração de análogos de vitamina D. Outras patologias (tumores, síndrome de Fanconi, síndrome disabsortivas relacionadas a cirurgia de by-pass gastrointestinal e doença celíaca, drogas para tratamento da Hepatite B e HIV) podem causar osteomalacia, resultante de hipocalcemia, hipofosfatemia ou diretamente inibindo o processo de mineralização (AL-SHOHA et al., 2009; CLARKE et al., 1995; KIM DU; SUNG; MIN, 2013; KOENIG et al., 2014; SOMMER et al., 2007)

Tem sido descrito a indução de osteomalacia por medicamentos como o sacarato de óxido de ferro utilizado no tratamento de anemia, principalmente em países como o Japão. A fisiopatologia ainda é incerta, porém parece estar relacionado a elevação do FGF-23, levando a hipofosfatemia, sendo esta, o principal mecanismo. Os níveis de 1,25 hidroxivitamina D, também encontram-se reduzidos, o que pode também está relacionado a indução de osteomalacia por esta droga, porém ainda não é certa sua correlação com a elevação do FGF-23. Como o objetivo de avaliar os efeitos do sacarato de óxido de ferro, sobre o FGF-23 e sobre metabolismo ósseo, Takeda et al, avaliaram 27 pacientes em hemodiálise, que utilizaram sacarato de óxido de ferro para tratamento da anemia e demonstrou que houve aumento nos níveis de FGF-23, porém este aumento não induziu hipofosfatemia e nem redução de 1,25-hidroxivitamina D, na ausência de funcionamento renal, mas resultou em supressão transitória do PTH, possivelmente, agindo diretamente na glândula paratireóide (SATO; SHIRAKI, 1998; TAKEDA et al., 2011; YAMAMOTO et al., 2012; YAMAMOTO et al., 2013).

A osteomalacia pode ser assintomática ou apresentar-se radiologicamente como

osteopenia. Pode haver sintomatologia clínica, independente da doença de base, como dor difusa, artralguas, fraqueza muscular e dificuldade de deambulação e fraturas (BASHA et al., 2000; BHAN; RAO; RAO, 2010)

O diagnóstico é feito através da biópsia óssea e as características histomorfométricas da osteomalácia já foram mostradas na tabela 2 (GOODMAN, 2008).

O tratamento baseia-se na reversão da patologia de base que leva a osteomalácia e na correção de hipofosfatemia, hipocalcemia e principalmente da deficiência de vitamina D (MAC-WAY et al., 2014).

#### **2.2.2.4 – Fisiopatologia e Tratamento da Intoxicação por alumínio**

A hiperfosfatemia é um importante consequência clínica nos estágios finais da DRC, e a necessidade do seu controle é baseado na evidência epidemiológica que a mesma é um fator de risco tanto para o hiperparatireoidismo secundário, como também para doença cardiovascular, sendo um preditor de mortalidade em pacientes submetidos a hemodiálise (BLOCK et al., 1998; BLOCK et al., 2004; GANESH et al., 2001). No controle da hiperfosfatemia, o uso de quelantes de fósforo tem um papel importante no tratamento. O hidróxido de alumínio, por ser um potente quelante, foi muito utilizado no passado, porém devidos as manifestações hematológicas e neurológicas relacionados a intoxicação por este metal, houve uma redução na sua utilização, dando preferência para utilização de quelantes à base de cálcio, sevelamer e carbonato de lantânio (CANNATA-ANDIA; FERNANDEZ-MARTIN, 2002).

O alumínio é um metal de excreção predominantemente renal, sendo que a toxicidade assume importância nos pacientes com DRC. As formas de contaminação por este metal ocorrem por via oral (uso de quelantes à base de alumínio) e parenteral, através da água utilizada no preparo do dialisato, contribuindo para várias formas de DMO-DRC (DIAZ LOPEZ et al.,

1998). Além disso, uso de utensílios de cozinha à base de alumínio (LIN et al., 1997) e certas formulações de medicamentos, podem ser fontes de exposição ao metal (BOHRER et al., 2007).

Os principais sintomas e sinais de intoxicação alumínica são a anemia hipocrômica e microcítica, a neurotoxicidade aguda (agitação, confusão mental, mioclonias e convulsão), a encefalopatia dialítica (distúrbios de marcha e fala, apraxia motora, alucinações auditivas e visuais) e a doença óssea relacionada ao alumínio, principalmente osteomalacia e doença óssea adinâmica (BARRETO; ARAUJO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2011).

A menor utilização de quelantes à base de alumínio, melhora dos sistemas de purificação da água para dialisato (osmose reversa) e uso de dialisadores de alto fluxo, tem resultado em uma redução importante na incidência de intoxicação por alumínio em pacientes em hemodiálise (JAFFE; LIFTMAN; GLICKMAN, 2005), porém ainda representa um problema mundial, pois exposição à baixos níveis de alumínio ainda permanecem comum (CANNATA-ANDIA, 2001).

Para o diagnóstico de intoxicação, a dosagem sérica de alumínio pode ser útil para revelar uma exposição aguda a este metal, porém seu significado real e eficácia são questionáveis por não refletir a carga tecidual com precisão. O teste da desferroxamina, interpretado de acordo com níveis de PTH e estoque de ferro, apresenta boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da intoxicação pelo alumínio (BARRETO; ARAUJO; et al., 2011). Ele deverá ser realizado nos pacientes que apresentam as seguintes situações clínicas: presença de sinais e sintomas de intoxicação alumínica, início de tratamento farmacológico para HPTS, antes de paratireoidectomia e em pacientes com exposição recente ao alumínio (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2003). Porém o diagnóstico de certeza ainda é a realização da biópsia óssea nos pacientes com intoxicação alumínica (MOE, S. et al., 2006).

A prevenção à exposição ao alumínio é mais importante parte do tratamento para intoxicação. O risco de exposição crônica, mesmo em pequenas doses, deve ser sempre

considerado nos pacientes com DRC. Evitar uso de quelantes de fósforo a base de alumínio, controle da qualidade da água com utilização de tratamentos mais modernos, garantindo uma alta qualidade da água na hemodiálise (FERNANDEZ-MARTIN et al., 1998), são os fatores mais importante para esta prevenção. Outro objetivo no tratamento é a mobilização do metal do tecido para corrente sanguínea, utilizando a desferroxamina, uma droga de excelente ação mobilizadora e quelante de alumínio depositado nos tecidos (ACKRILL et al., 1980), que serão eliminados da corrente sanguínea através da membranas utilizadas na hemodiálise e pela membrana peritoneal nos pacientes em diálise peritoneal. A dose preconizada para uso é de 5 mg/kg/semana por um período variável de 3 meses a um ano (CONSENSUS CONFERENCE, 1993).

### **2.2.3 - Epidemiologia do Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica**

Em 27/07/2013, foi feita uma busca na base de dados do PubMed e do Jornal Brasileiro de Nefrologia, com as palavras “bone disease and kidney disease” e foram encontradas 20.691 citações de artigos. Posteriormente em 20/06/2015, foi refeita esta mesma busca e foram encontradas 22.479 citações. Destas foram avaliados artigos que abordavam epidemiologia clínica e laboratorial do distúrbio mineral ósseo em pacientes submetidos a terapia renal substitutiva (diálise peritoneal e hemodiálise), e que fossem escritos em língua inglesa, francesa, espanhola ou italiana. Excluídos aqueles que não apresentavam resumo; fossem estudos de revisão; estudos experimentais; realizados apenas em pacientes pré-dialíticos ou transplantados renais; genéticos ou que avaliassem marcadores não avaliados na prática clínica usual. Do total inicialmente avaliado, 60 artigos contemplavam o escopo da pesquisa (Anexo 10.1).

Inicialmente as publicações abordavam o tema distúrbio mineral e ósseo (DMO) ainda como uma patologia de múltiplos aspectos clínicos e laboratoriais a serem entendidos. Um

grande número destes abordava o padrão da doença óssea apresentada, como artigo publicado em 1983 por BONER G et al, que avaliou através de biópsia óssea 42 pacientes em HD na tentativa de descrever os padrões histológicos mais prevalentes e encontrou 67% com “osteodistrofia renal” sendo 7% com osteíte fibrosa (BONER et al., 1983). Piraino MB et al, em 1986 avaliou 13 pacientes em HD e encontrou 54% deste com osteíte fibrosa (PIRAINO et al., 1986). Em DP, Hutchison AJ et al, avaliou 34 biópsias ósseas de pacientes em DPAC e apesar de 50% terem osteíte fibrosa, 15% já apresentam doença óssea adinâmica (HUTCHISON et al., 1991). Estudos da época (década de 80 e 90) apresentavam distintos padrões de prevalência porque não havia um consenso sobre os padrões do DMO-DRC e as indicações de biópsia eram diversas (HURAIIB et al., 1993; HUTCHISON et al., 1991; NILSSON et al., 1985; PEI et al., 1993; PIRAINO et al., 1986; SHERRARD et al., 1993).

Posteriormente na tentativa de realizar métodos diagnósticos menos invasivos, vários estudos tentam determinar marcadores séricos capazes de definir o tipo de DMO-DRC (DEVITA et al., 1992; ODA et al., 1995; PEI et al., 1992). Neste momento vários estudos correlacionam dados de biópsia óssea e marcadores clínicos, ainda na tentativa de encontrar métodos menos invasivos para diagnóstico e abordagem terapêutica, como estudo de Canavese em 1998, que avaliou a correlação de biópsia óssea e achados laboratoriais em 80 pacientes em HD e concluiu que a biópsia óssea deveria ser considerado padrão ouro para diagnóstico de DMO-DRC (CANAVESE et al., 1998).

Estudos que avaliam a prevalência dos vários padrões de DMO e fatores relacionados a esta, permeiam a literatura desde a primeira publicação encontrada por nós nesta revisão (BONER et al., 1983). Avaliando fatores relacionados a DMO-DRC, em 1997 foram analisados 612 paciente em HD e observado que o principal marcador de HPTS foi o fósforo, que negros apresentavam níveis de cálcio mais baixo e níveis de PTH mais elevados quando comparados aos brancos e que diabéticos tende a apresentar níveis de PTH mais baixos (SALEM, 1997). A

correlação de diabetes mellitus com níveis mais reduzidos de PTH, também foi observada por Pei et al, que avaliou 256 paciente em HD e PD (PEI et al., 1993). No Brasil, Duarte et al, em 1998 avaliou 200 pacientes em HD e pré diálise e concluiu que fosfatase alcalina foi um bom marcador de doença de baixa remodelação e que as manifestações clínicas da DMO-DRC correlacionaram-se com tempo de diálise e tipo de lesões ósseas encontradas nas biópsias (DUARTE et al., 1998). Diaz Lopez et al, em um total de 1209 biópsias ósseas em pacientes renais crônicos, principalmente em hemodiálise demonstrou diferenças geográficas. HPTS era mais frequente em Portugal e Espanha, enquanto nos países da América Latina, mostrava uma alta prevalência de doença mista e doenças de baixo remodelação. Estas diferenças poderiam ser explicadas pela maior porcentagem de intoxicação alumínica e estado nutricional dos pacientes (DIAZ LOPEZ et al., 1998). Estes mesmos dados foram mostrados também em artigo publicado em 2000 (JORGETTI et al., 2000).

Ainda na década de 90, um estudo com 2248 pacientes em HD e DP nos Estados Unidos da América com o objetivo de avaliar a evolução da DMO-DRC, durante 13 anos (1983 a 1995), concluiu que não houve modificação na percentagem de pacientes submetidos a biópsia óssea (MONIER-FAUGERE; MALLUCHE, 1996).

Comparando HD e DP, vários autores encontraram níveis mais baixos de PTH em DP em relação à HD (DIAZ CORTE; RODRIGUEZ; et al., 2000; MEREU et al., 2004).

Em 2000, Diaz Corte et al, publicaram um estudo com 10724 pacientes em HD, e observaram que não havia homogeneidade com a avaliação das práticas padrão de prevenção, diagnóstico e tratamento da DMO-DRC (DIAZ CORTE; NAVES; et al., 2000). Com o objetivo de desenvolver protocolos de tratamento de DMO-DRC, Johnson em 2002, avaliou 288 pacientes em HD e observou que o principal problema encontrado foi inadequado controle do fósforo em todos os protocolos testados (JOHNSON et al., 2002).

Após a publicação do KDOQI em 2003, estudos que avaliam a aderência as metas

(ARENAS et al., 2006; CANNATA-ANDIA et al., 2008; FERNANDES et al., 2008), impacto de estar nas metas e sua relação com desfechos mortalidade por todas as causas e morbidades, notadamente cardiovasculares começam a surgir na literatura (BARRETO, D. V.; BARRETO FDE, C.; CARVALHO, A. B.; et al., 2008; BLOCK et al., 2004; FLOEGE et al., 2011; JOHANSEN; CHERTOW, 2007; KALANTAR-ZADEH et al., 2010; LEHMKUHL A, 2009; NAVES-DIAZ et al., 2011; NOORDZIJ et al., 2005; PANICHI et al., 2010; TANGRI et al., 2011; TENTORI et al., 2008; URENA et al., 2003; WALD et al., 2008). Estudo com dados do DOPPS em 2004 com 15.815 pacientes em HD, referiu apenas que o controle do metabolismo mineral é importante e tem relação com desfecho, porém não especifica esta relação (YOUNG et al., 2004).

Associação entre DMO-DRC e calcificação vasculares, foram avaliados por Barreto et al no Brasil em 2008 e Jeloka et al na Índia em 2012. Esta associação vem se tornando um desfecho cada vez mais estudado no contexto da DMO-DRC (BARRETO, D. V.; BARRETO FDE, C.; CARVALHO, A. B.; et al., 2008; BARRETO, D. V.; BARRETO FDE, C.; DE CARVALHO, A. B.; et al., 2008; JELOKA et al., 2012).

Naves-Dias et al em 2011, no Cores Study, avaliaram 16.173 pacientes em HD na América latina, incluindo o Brasil, concluiu que níveis baixos e elevados de cálcio, fósforo e PTH foram associados com mortalidade (NAVES-DIAZ et al., 2011). Desta forma, meta-análise, realizada em 327.344 pacientes com DRC, não encontrou associação entre níveis de cálcio e PTH com mortalidade (por todas as causas e cardiovascular), porém níveis elevados de fósforo aparentemente estão associados com a maior mortalidade (PALMER et al., 2011).

Estudos de prevalência do DMO, mostram que o tratamento da hiperfosfatemia é o principal problema (KONG et al., 2012) e as práticas padrão tanto para a avaliação clínica, bioquímica e tratamento da DMO-DRC ainda são muito diferentes entre os diversos países (BORZYCH et al., 2010; FERNANDEZ-MARTIN et al., 2013). Isto é confirmado também no

estudo EVOLVE, realizado em 22 países que demonstrou que o Brasil é um dos países que apresentam maior prevalência de HPTS grave (CHERTOW et al., 2012).

O controle da DMO-DRC está associado com melhor controle de outras variáveis bioquímicas como a hemoglobina, como demonstrado por Kimata et al, com dados de 12.089 pacientes em HD do DOPPS (KIMATA et al., 2005).

Já considerando a nova classificação de DMO-DRC, estudos de prevalência mostram aumento do HPTS, com diminuição da intoxicação alumínica (ARAUJO et al., 2003). Porém, avaliando o padrão histológico, Malluche et al em 2011, observaram que doença de baixa remodelação foi mais frequente que o esperado (MALLUCHE; MAWAD; MONIER-FAUGERE, 2011). Este achado foi observado em estudo menor com 48 pacientes em HD. (SANTOSO; YOGIANTORO; TOMINO, 2003). Outras variáveis associadas à diferença do tipo de DMO-DRC são idade (KISS et al., 2013), cor negra (DISKIN et al., 2011; KALANTAR-ZADEH et al., 2010), além de diabetes mellitus (FERNANDES et al., 2008), tipo de diálise (LUGON et al., 2001; MATOS; SAMPAIO; LUGON, 2008; MEREU et al., 2004) e uso de vitamina D (FEHMI et al., 2009).

Com relação a prevalência de paratireoidectomia, houve diminuição da taxa de PTX independente da característica do paciente e isto pode ser atribuído a melhora da terapêutica clínica como demonstrado em estudo com 779.734 pacientes em HD e DP do USRDS (KESTENBAUM; SELIGER; et al., 2004). O mesmo autor, avaliou a relação entre PTX e sobrevida em 4.558 pacientes da mesma base de dados e concluiu que PTX foi associada com alta mortalidade a curto prazo e baixa mortalidade a longo prazo (KESTENBAUM; ANDRESS; et al., 2004). O Censo Brasileiro de Paratireoidectomia em 2011, realizado com 32.264 pacientes em HD, concluiu que a prevalência de hiperparatireoidismo grave foi elevada e 10,7% apresentaram dosagem de paratormônio maior que 1000 pg/ml, onde já existe indicação de paratireoidectomia (OLIVEIRA et al., 2011).

Países subdesenvolvidos como Nigéria, Senegal e Burkina Faso, ainda tem grandes dificuldades diagnósticas e terapêutica no manuseio da DMO-DRC, em função de suas condições econômicas (COULIBALY et al., 2013; ODENIGBO et al., 2006; SECK et al., 2012).

Na Argentina, um estudo avaliando 1210 pacientes em 25 centros de dialise em 2010, demonstrou uma alta prevalência de HPTS e uma alta proporção de pacientes fora das metas dos marcadores laboratoriais preconizados pelo KDIGO (DOUTHAT et al., 2013).

Concluindo, o DMO-DRC é uma complicação prevalente, grave, associado a morbimortalidade e ainda necessita maiores elucidações tanto epidemiológicas quanto terapêuticas.

### **3 – JUSTIFICATIVA**

Não há uma ampla avaliação da prevalência de alterações do metabolismo mineral ósseo em populações em hemodiálise e diálise peritoneal no Brasil. O resultado do presente estudo poderá ter implicações na conduta clínica e na divisão de recursos financeiros pelo gestor de saúde, com fins a focar os principais problemas encontrados.

#### **4- OBJETIVO**

Avaliar a prevalência das alterações no metabolismo mineral ósseo e o uso de drogas relacionadas ao tratamento em uma população de pacientes com doença renal crônica em terapia renal substitutiva (hemodiálise e diálise peritoneal).

Avaliar as metas de controle dos parâmetros bioquímicos sugeridos pelas diretrizes do KDIGO.

## **5- PACIENTES E MÉTODOS**

### **5.1- Desenho do estudo**

Estudo transversal, em pacientes com doença renal crônica em terapia renal substitutiva (Hemodiálise/Diálise Peritoneal) em centros de nefrologia da Associação Mineira de Centros de Nefrologia (AMICEN), que foram consideradas instituições co-participantes.

### **5.2- Local do Estudo**

Instituição proponente: NIEPEN/Hospital Universitário-UFJF

Instituições co-participantes: Centros de Nefrologia da Associação Mineira de Centros de Nefrologia (AMICEN)

A AMICEN é uma associação de 19 centros de nefrologia/terapia renal substitutiva (TRS) espalhada pelas regiões leste, sul, nordeste, centro-oeste e metropolitana de Belo Horizonte, em Minas Gerais que incluem (Figura 7): Serviço Ubaense de Nefrologia (Ubatuba), Clínica de Tratamento Nefrológico Ltda (Conselheiro Lafayete), Renalclin Clínica de Doenças Renais Ltda (São João Del Rei), Hemodiálise do Hospital de Cataguases (Cataguases), Pró Renal Centro de Nefrologia Ltda (Barbacena), Centro de Tratamento de Doenças Renais (Juiz de Fora), Nefroclínica Circuito das Águas Ltda (São Lourenço), Centro de Hemodiálise do Hospital Nossa Senhora das Dores (Ponte Nova), Hemodiálise da Santa Casa de Misericórdia de Lavras (Lavras), Núcleo de Medicina Especializada S/C Ltda do Hospital Philadelphia (Teófilo Otoni), Renal Clínica de Doenças Renais (Itaúna), Clínica Médica Uni-Rim TRS Ltda (João Monlevade), Centro Nefrológico Formiguense (Formiga), Hemodiálise da Casa de Caridade de Muriaé (Muriaé), Nefroclin Ltda (Juiz de Fora), Centro Nefrológico de Viçosa (Viçosa), Nefrosul Ltda (Varginha), Unidade de Nefrologia Hospital São João de Deus (Divinópolis) e Fundação IMEPEN (Juiz de Fora).

### 5.3- Pacientes

**Crêterios de Inclusão:** Foram incluídos 1134 pacientes prevalentes de 11 centros de nefrologia da AMICEN, que disponibilizaram os prontuários, que se submetiam a hemodiálise e diálise peritoneal, com mais de 3 meses em terapia, maiores de 18 anos, com pelo menos uma dosagem de PTHi no ano de 2013 e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 10.2).

**Crêterios de não inclusão:** menores de 18 anos, com menos de 3 meses em diálise, que não tinham dosagem de PTHi no ano de 2013 e que não assinarem o TCLE.

### 5.4- Variáveis analisadas

**Dados sócio demográficos:** idade, sexo, cor (conforme IBGE), renda (conforme IBGE), escolaridade (conforme IBGE).

**Dados Clínicos:** etiologia da DRC, comorbidades associadas, concentra o de cálcio no banho de diálise e Kt/V

**Dados Laboratoriais:** hemoglobina (g/dL), ureia (mg/dL), creatinina (mg/dL), potássio (mEq/L), TGP (U/L), albumina (g/dL), ferro ( $\mu$ g/dL),  ndice de Satura o de Transferrina-IST (%), ferritina (ng/mL), colesterol total (mg/dL), triglicérides (mg/dL), cálcio total sérico (mg/dL), fósforo sérico (mg/dL), fosfatase alcalina (U/L), paratormônio intacto-PTHi (pg/mL) e alumínio ( $\mu$ g/L)

**Medicamentos/terapêutica:** uso de quelantes de fósforo (carbonato de cálcio, acetato de cálcio e sevelamer), uso de análogos da vitamina D (alfacalcidol e calcitriol), uso de ativadores seletivos dos receptores de vitamina D (paricalcitol), uso de calcimiméticos (cinacalcete) e números de paratireoidectomias.

Os dados clínicos, laboratoriais e sobre uso de medicamentos relacionados ao DMO-

DRC, foram retirados dos prontuários médicos (NEFRODATA®) no período de julho a novembro de 2013

O projeto apresentou como instituição proponente o NIEPEN apoiado pela Fundação IMEPEN e o Hospital Universitário de UFJF, na qual o pesquisador principal tem vínculo (de acordo com carta no 0212/CONEP/CNS de 21 de outubro de 2012 – anexo 10.3), e como co-participantes os Centros de Nefrologia da AMICEN.

O trabalho foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da UFJF sob o número: 21702913.9.0000.5147.

Figura 7: Mesorregiões de Minas Gerais onde encontram-se os 19 Centros de Nefrologia da AMICEN (área destacada de vermelho); Nome dos 11 centros de nefrologia que participaram do estudo:



## 6- ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi inicialmente realizada uma análise descritiva dos dados expressos com média  $\pm$  desvio padrão, mediana (variação interquartil) ou percentagem conforme a característica da variável. A população foi separada por níveis de PTHi (menor que 150 pg/ml; 150-300 pg/ml; 300-600 pg/ml; 600-1000 pg/ml e acima de 1000 pg/ml) e a seguir os dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais foram comparados entre os grupos através de ANOVA, qui-quadrado ou Mann Whithney. Realizamos uma comparação entre tipo de terapia (HD/PD) x variáveis laboratoriais e diabetes mellitus (sim/não) x mesmas variáveis, utilizando teste t Student ou qui-quadrado. Para determinar as variáveis que influenciaram no nível de PTHi, foi realizada uma análise de regressão linear utilizando como variável dependente a dosagem de PTHi e variáveis preditoras no modelo 1: idade, diabetes mellitus, tempo de terapia e tipo de terapia. No modelo 2 incluídos o uso de vitamina D e análogos e uso de calcimimético. Utilizado intervalo de confiança de 95%, com  $p < 0,05$  e software utilizado foi SSPS 15.0, IBM.

## **7- RESULTADOS**

Os resultados parciais do estudo foram apresentados em formato de pôster no XXVII Congresso Brasileiro de Nefrologia e VI Congresso Luso-Brasileiro de Nefrologia realizado em Belo Horizonte-MG em setembro de 2014 (página 59) e em formato de tema livre 11º Congresso Mineiro de Nefrologia e 2º Simpósio Mineiro de Transplante Renal realizado em Ouro Preto-MG em maio de 2015 (página 60).

Os resultados finais do estudo são apresentados em forma de artigo, que foi submetido à publicação no periódico Clinical Journal of the American Society of Nephrology (CJASN): Manuscript ID: CJASN-0721-07-15 (página 61-62).



## Prevalência de uso de medicamentos para DMO-DRC em pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal na microrregião de Juiz de Fora – MG: um estudo transversal em 454 pacientes



Rodrigo Reis Abrita, Beatriz dos Santos Pereira, Natália Maria da Silva Fernandes

Hospital Universitário, NIEPEN (Núcleo Interdisciplinar de Ensino e Pesquisa em Nefrologia) da Universidade Federal de Juiz de Fora e Fundação IMEPEN

### Introdução

O distúrbio mineral ósseo relacionado à doença renal crônica (DMO-DRC) apresenta uma alta prevalência e está associado à morbimortalidade, principalmente cardiovascular nesta população. Dados sobre abordagem medicamentosa são escassos em nosso meio.

### Objetivo

Avaliar a abordagem medicamentosa para o distúrbio mineral ósseo em pacientes renais crônicos submetidos a terapia renal substitutiva ( hemodiálise e diálise peritoneal)

### Material e Métodos

Estudo transversal em 454 pacientes submetidos a hemodiálise e diálise peritoneal em três centros da cidade de Juiz de Fora MG, com mais de 3 meses em terapia, maiores de 18 anos.

Foram avaliadas variáveis sociodemográficas e medicamentos utilizados para DMO-DRC (através de análise de prontuários com base nos dados de julho de 2013).

Realizado análise descritiva dos dados que são apresentados como média (+desvio padrão), mediana ou porcentagem.

### Resultados

Tabela 1: Tipo de terapia renal substitutiva ( n % )

Hemodiálise	DPA	DAC
406 ( 89,4%)	45 (9,9%)	3 ( 0,7%)

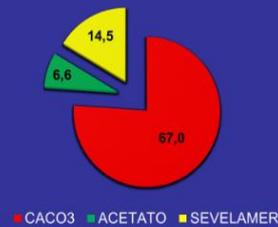


Tabela 2: Dados dos pacientes ( n: 454)

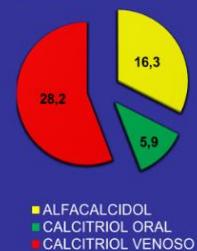
	Média ( desvio padrão)	Variação ( mediana*)
Idade ( anos )	58,3 ( ± 14,4 )	18-92
Tempo em diálise ( meses)	60,6 ( ± 44)	5-258
Escolaridade ( anos )	7,48 ( ± 4,5 )	0-16
Renda pessoal	R\$ 1335,65 ( ± 2093,70)	*( R\$ 678,00)



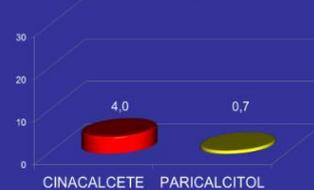
USO DE QUELANTES DE FÓSFORO (%)



USO DE VIT. D E ANÁLOGOS D (%)



USO DE CALCIMÉTICO E ATIVADOR SELETIVO RECEPTOR VIT D (%)



### Conclusão

Há uma baixa utilização de quelante de fósforo não cálcico e principalmente de calcimético e ativador seletivo do receptor de vitamina D, drogas que não estão incluídas nos protocolos do Ministério da Saúde e da SES-MG, quando comparados a literatura internacional.



## CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho Realidade do Distúrbio Mineral Ósseo relacionado a Doença Renal Crônica (DMO-DRC) em uma população de 1134 pacientes em diálise: Um estudo transversal de autoria de Rodrigo Reis Abrita, Beatriz dos Santos Pereira, Neimar da Silva Fernandes, Renata Silva Almeida Abrita, Marcus Gomes Bastos, Natália Maria da Silva Fernandes, e Grupo da Amicen foi apresentado no formato tema livre durante o 11º Congresso Mineiro de Nefrologia realizado no período de 20 a 23 de maio de 2015, instalado no Centro de Artes e Convenções da UFOP, em Ouro Preto, Minas Gerais.

**Belo Horizonte, 23 de maio de 2015.**

  
 Profª. Dra. Hélydy Sanders Pinheiro  
 Presidente do 11º Congresso Mineiro de Nefrologia

  
 Dr. José de Resende Barros Neto  
 Presidente da Sociedade Mineira de Nefrologia

Realização



Apoio



04/07/2015

ScholarOne Manuscripts

Clinical Journal of the American Society of Nephrology

---

## Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*.

Manuscript ID: CJASN-0721-07-15

Title: Prevalence and practices patterns of the chronic kidney disease-mineral and bone disorder in 1134 patients on dialysis

Authors: Abrita, Rodrigo  
Pereira, Beatriz  
Fernandes, Neimar  
Abrita, Renata  
Bastos, Marcus  
Fernandes, Natalia  
On Behalf, AMICEN

Date Submitted: 04-Jul-2015



Print



Return to Dashboard

---

© Thomson Reuters | © ScholarOne, Inc., 2014. All Rights Reserved.

ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.

ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.

[@ScholarOneNews](#) | [System Requirements](#) | [Privacy Statement](#) | [Terms of Use](#)



**Prevalence and practices patterns of the chronic kidney disease-mineral and bone disorder in 1134 patients on dialysis**

Journal:	<i>Clinical Journal of the American Society of Nephrology</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Articles
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Abrita, Rodrigo; Federal University of Juiz de Fora, Medicine Pereira, Beatriz; Federal University of Juiz de Fora, Medicine Fernandes, Neimar; Federal University of Juiz de Fora, Medicine Abrita, Renata; Federal University of Juiz de Fora, Medicine Bastos, Marcus; Federal University of Juiz de Fora, Nephrology Fernandes, Natalia; Federal University of Juiz de Fora, Nephrology On Behalf, AMICEN; Associação Mineira de Centros de Nefrologia,
Keywords:	chronic kidney disease, mineral metabolism, Vitamin D, phosphate binders, parathyroid hormone

SCHOLARONE™  
Manuscripts

## **8- CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Este estudo foi importante na aproximação da Associação Mineira de Centros de Nefrologia (AMICEN) com a Universidade Federal de Juiz de Fora, visto o grande número de pacientes submetidos à terapia renal substitutiva (hemodiálise e dialise peritoneal) nos 18 centros, que pode tornar esta parceria produtiva no que diz respeito a novos estudos relacionados a um grande problema de saúde pública no Brasil e no mundo, que é a Doença Renal Crônica.

Nosso estudo demonstrou que o Distúrbio Mineral e Ósseo relacionado a doença renal crônica é uma complicação ainda sem controle adequado e chama atenção para maior necessidade de aderência as diretrizes e implementação de políticas públicas que garantam o fornecimento de todas as medicações disponíveis para o tratamento.

## 9- BIBLIOGRAFIA

ABE, E. et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. **Cell**, v. 115, n. 2, p. 151-62, Oct 17 2003.

ACKRILL, P. et al. Successful removal of aluminium from patient with dialysis encephalopathy. **Lancet**, v. 2, n. 8196, p. 692-3, Sep 27 1980.

ADRAGAO, T. et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 19, n. 6, p. 1480-8, Jun 2004.

AL-SHOHA, A. et al. Osteomalacia with bone marrow fibrosis due to severe vitamin D deficiency after a gastrointestinal bypass operation for severe obesity. **Endocr Pract**, v. 15, n. 6, p. 528-33, Sep-Oct 2009.

ANDRESS, D. L. Adynamic bone in patients with chronic kidney disease. **Kidney Int**, v. 73, n. 12, p. 1345-54, Jun 2008.

ARAUJO, S. M. et al. The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: an overview. **Kidney Int Suppl**, n. 85, p. S54-6, Jun 2003.

ARENAS, M. D. et al. Application of NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease: changes of clinical practices and their effects on outcomes and quality standards in three haemodialysis units. **Nephrol Dial Transplant**, v. 21, n. 6, p. 1663-8, Jun 2006.

BARRETO, D. V. et al. Association of changes in bone remodeling and coronary calcification in hemodialysis patients: a prospective study. **Am J Kidney Dis**, v. 52, n. 6, p. 1139-50, Dec 2008.

BARRETO, D. V. et al. Phosphate binder impact on bone remodeling and coronary calcification--results from the BRiC study. **Nephron Clin Pract**, v. 110, n. 4, p. c273-83, 2008.

BARRETO, F. C.; ARAUJO, S. M.; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. [Aluminium intoxication in chronic kidney disease]. **J Bras Nefrol**, v. 33 Suppl 1, p. 21-5, Apr 2011.

BARRETO, F. C. et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. **Kidney Int**, v. 73, n. 6, p. 771-7, Mar 2008.

BARRETO, F. C.; LUCCA, L. J.; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. [Bone biopsy in chronic kidney disease]. **J Bras Nefrol**, v. 33, n. 2, p. 225-6, Apr-Jun 2011.

BASHA, B. et al. Osteomalacia due to vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption. **Am J Med**, v. 108, n. 4, p. 296-300, Mar 2000.

BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. **J Bras Nefrol**, v. 33, n. 1, p. 93-108, Mar 2011.

BELLORIN-FONT, E. et al. Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease (CKD-MBD) in adults. **Nefrologia**, v. 33 Suppl 1, p. 1-28, 2013.

BHAN, A.; RAO, A. D.; RAO, D. S. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 39, n. 2, p. 321-31, table of contents, Jun 2010.

BLOCK, G. A. et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. **Am J Kidney Dis**, v. 31, n. 4, p. 607-17, Apr 1998.

BLOCK, G. A. et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. **J Am Soc Nephrol**, v. 15, n. 8, p. 2208-18, Aug 2004.

BOHRER, D. et al. Drugs as a hidden source of aluminium for chronic renal patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 22, n. 2, p. 605-11, Feb 2007.

BONER, G. et al. Renal osteodystrophy in end-stage renal failure patients in Israel. **Isr J Med Sci**, v. 19, n. 7, p. 608-13, Jul 1983.

BORZYCH, D. et al. The bone and mineral disorder of children undergoing chronic peritoneal dialysis. **Kidney Int**, v. 78, n. 12, p. 1295-304, Dec 2010.

BOUDVILLE, N. C.; HODSMAN, A. B. Renal function and 25-hydroxyvitamin D concentrations predict parathyroid hormone levels in renal transplant patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 21, n. 9, p. 2621-4, Sep 2006.

BOYLE, W. J.; SIMONET, W. S.; LACEY, D. L. Osteoclast differentiation and activation. **Nature**, v. 423, n. 6937, p. 337-42, May 15 2003.

BROWN, A. J. et al. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate. **Kidney Int**, v. 55, n. 4, p. 1284-92, Apr 1999.

CALVO, M. S.; EYRE, D. R.; GUNDBERG, C. M. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. **Endocr Rev**, v. 17, n. 4, p. 333-68, Aug 1996.

CANAVESE, C. et al. Correlations between bone histopathology and serum biochemistry in uremic patients on chronic hemodialysis. **Int J Artif Organs**, v. 21, n. 8, p. 443-50, Aug 1998.

CANNATA-ANDIA, J. B. Hypokinetic azotemic osteodystrophy. **Kidney Int**, v. 54, n. 3, p. 1000-16, Sep 1998.

\_\_\_\_\_. Reconsidering the importance of long-term low-level aluminum exposure in renal failure patients. **Semin Dial**, v. 14, n. 1, p. 5-7, Jan-Feb 2001.

CANNATA-ANDIA, J. B.; FERNANDEZ-MARTIN, J. L. The clinical impact of aluminium overload in renal failure. **Nephrol Dial Transplant**, v. 17 Suppl 2, p. 9-12, 2002.

CANNATA-ANDIA, J. B. et al. Current management of secondary hyperparathyroidism: a

- multicenter observational study (COSMOS). **J Nephrol**, v. 21, n. 3, p. 290-8, May-Jun 2008.
- CANNATA ANDIA, J. B. Adynamic bone and chronic renal failure: an overview. **Am J Med Sci**, v. 320, n. 2, p. 81-4, Aug 2000.
- CARVALHO, A. B. et al. [Guidelines on bone mineral disorder in chronic kidney disease--addendum chapter 2]. **J Bras Nefrol**, v. 34, n. 2, p. 199-205, Jun 2012.
- CHERTOW, G. M. et al. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. **Kidney Int**, v. 62, n. 1, p. 245-52, Jul 2002.
- CHERTOW, G. M. et al. Baseline characteristics of subjects enrolled in the Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) trial. **Nephrol Dial Transplant**, v. 27, n. 7, p. 2872-9, Jul 2012.
- CLARKE, B. L. et al. Osteomalacia associated with adult Fanconi's syndrome: clinical and diagnostic features. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 43, n. 4, p. 479-90, Oct 1995.
- CONSENSUS CONFERENCE. Diagnosis and treatment of aluminium overload in end-stage renal failure patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 8 Suppl 1, p. 1-4, 1993.
- COULIBALY, G. et al. [Management of end-stage kidney failure: a challenge for the countries of sub-Saharan Africa example of mineral and bone disorders in Burkina Faso]. **Med Sante Trop**, v. 23, n. 2, p. 193-6, May 1 2013.
- CUNNINGHAM, J.; LOCATELLI, F.; RODRIGUEZ, M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 6, n. 4, p. 913-21, Apr 2011.
- CUSTODIO, M. R. et al. [Clinical protocol and therapeutic guidelines for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease]. **J Bras Nefrol**, v. 35, n. 4, p. 308-22, Dec 2013.
- CUSUMANO, A. M.; GONZALEZ BEDAT, M. C. Chronic kidney disease in Latin America: time to improve screening and detection. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 3, n. 2, p. 594-600, Mar 2008.
- DEMPSTER, D. W. et al. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. **Endocr Rev**, v. 14, n. 6, p. 690-709, Dec 1993.
- DESSAUER, A. Analytical requirements for biochemical bone marker assays. **Scand J Clin Lab Invest Suppl**, v. 227, p. 84-9, 1997.
- DEVITA, M. V. et al. Assessment of renal osteodystrophy in hemodialysis patients. **Medicine (Baltimore)**, v. 71, n. 5, p. 284-90, Sep 1992.
- DIAZ CORTE, C. et al. [Renal osteodystrophy in Spain. Multicenter survey. (I). Collaborative Centers of the Multicenter Study on Renal Osteodystrophy]. **Nefrologia**, v. 20, n. 3, p. 234-43, May-Jun 2000.

DIAZ CORTE, C. et al. [Bone metabolic markers and use of vitamin D in dialysis. Multicenter survey. (II). Collaborative Centers of the Multicenter Study on Renal Osteodystrophy]. **Nefrologia**, v. 20, n. 3, p. 244-53, May-Jun 2000.

DIAZ LOPEZ, J. B. et al. Epidemiology of renal osteodystrophy in Iberoamerica. **Nephrol Dial Transplant**, v. 13 Suppl 3, p. 41-5, 1998.

DISKIN, C. J. et al. Can the combination of calcium and parathormone levels above K/DOQI guidelines be used as a marker of adynamic bone disease in African Americans? **Int Urol Nephrol**, v. 43, n. 4, p. 1127-32, Dec 2011.

DOBNIG, H.; TURNER, R. T. The effects of programmed administration of human parathyroid hormone fragment (1-34) on bone histomorphometry and serum chemistry in rats. **Endocrinology**, v. 138, n. 11, p. 4607-12, Nov 1997.

DOPPS. 2012 DOPPS Annual Report 2013. Disponível em: <  
<http://www.dopps.org/annualreport/>>. Acesso em: 07 de junho de 2015.

DOUTHAT, W. G. et al. High prevalence of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients on dialysis in Argentina. **Nefrologia**, v. 33, n. 5, p. 657-66, 2013.

DUARTE, M. E. et al. The spectrum of bone disease in 200 chronic hemodialysis patients: a correlation between clinical, biochemical and histological findings. **Sao Paulo Med J**, v. 116, n. 5, p. 1790-7, Sep-Oct 1998.

DUSSO, A. S.; BROWN, A. J.; SLATOPOLSKY, E. Vitamin D. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 289, n. 1, p. F8-28, Jul 2005.

EKNOYAN, G. et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. **Kidney Int**, v. 66, n. 4, p. 1310-4, Oct 2004.

EVENEPOEL, P. et al. Fibroblast growth factor-23 in early chronic kidney disease: additional support in favor of a phosphate-centric paradigm for the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 5, n. 7, p. 1268-76, Jul 2010.

FEHMI, H. et al. Absence of adynamic bone disease in African-Americans with CKD stage 5 after 3 years of vitamin D therapy guided by iPTH and the PTH-(1-84)/N-terminally truncated PTH fragments ratio. **Clin Nephrol**, v. 71, n. 3, p. 267-75, Mar 2009.

FERNANDES, N. et al. The Brazilian Peritoneal Dialysis Multicenter Study (BRAZPD) : characterization of the cohort. **Kidney Int Suppl**, n. 108, p. S145-51, Apr 2008.

FERNANDEZ-MARTIN, J. L. et al. Prevention of aluminium exposure through dialysis fluids. Analysis of changes in the last 8 years. **Nephrol Dial Transplant**, v. 13 Suppl 3, p. 78-81, 1998.

FERNANDEZ-MARTIN, J. L. et al. COSMOS: the dialysis scenario of CKD-MBD in Europe. **Nephrol Dial Transplant**, v. 28, n. 7, p. 1922-35, Jul 2013.

FERREIRA, A. et al. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal

osteodystrophy in hemodialysis patients. **J Am Soc Nephrol**, v. 19, n. 2, p. 405-12, Feb 2008.

FIGUIREDO-DIAS, V. et al. Risk factors for hypovitaminosis D in nondialyzed chronic kidney disease patients. **J Ren Nutr**, v. 22, n. 1, p. 4-11, Jan 2012.

FINDLAY, D. M.; SEXTON, P. M. Calcitonin. **Growth Factors**, v. 22, n. 4, p. 217-24, Dec 2004.

FISHBANE, S. et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 3, n. 6, p. 1718-25, Nov 2008.

FLOEGE, J. et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. **Nephrol Dial Transplant**, v. 26, n. 6, p. 1948-55, Jun 2011.

FREEMONT, T.; MALLUCHE, H. H. Utilization of bone histomorphometry in renal osteodystrophy: demonstration of a new approach using data from a prospective study of lanthanum carbonate. **Clin Nephrol**, v. 63, n. 2, p. 138-45, Feb 2005.

FROST, H. M. Metabolism of bone. **N Engl J Med**, v. 289, n. 16, p. 864-5, Oct 18 1973.

FUKAGAWA, M. et al. Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 23, n. 1, p. 328-35, Jan 2008.

GANESH, S. K. et al. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. **J Am Soc Nephrol**, v. 12, n. 10, p. 2131-8, Oct 2001.

GARCIA, C. et al. Leukotriene B4 stimulates osteoclastic bone resorption both in vitro and in vivo. **J Bone Miner Res**, v. 11, n. 11, p. 1619-27, Nov 1996.

GONZALEZ, E. A. et al. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. **Am J Nephrol**, v. 24, n. 5, p. 503-10, Sep-Oct 2004.

GOODMAN, W. G. Renal Osteodystrophy: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options In: JOHN P. BILEZIKIAN, L. G. R., T. JOHN MARTIN (Ed.). **Principles of Bone Biology, 3rd Edition**: 2008 Elsevier inc, v.volume two, 2008. cap. 68, p.1479-1510.

GOODMAN WG, C. J., SLATOPOLSKY E AND SALUSKY IB. **Renal osteodystrophy in adults and children- In: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism**

Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. 347-363

GRACITELLI, M. E. C. et al. Paratormônio e osteoporose: encontrando o fio da meada. Bases fisiológicas para utilização do PTH no tratamento da osteoporose. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, p. 215-220, 2002.

HERCZ, G. et al. Aplastic osteodystrophy without aluminum: the role of "suppressed" parathyroid function. **Kidney Int**, v. 44, n. 4, p. 860-6, Oct 1993.

HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. **N Engl J Med**, v. 357, n. 3, p. 266-81, Jul 19 2007.

HOLICK, M. F., GARABEDIAN M. **Vitamin D: photobiology, matabolism, mechanism of action and clinical applications. In Favus MJ: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.** 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006. p 106-104

HRUSKA, K. A.; TEITELBAUM, S. L. Renal osteodystrophy. **N Engl J Med**, v. 333, n. 3, p. 166-74, Jul 20 1995.

HU, M. C.; KURO-O, M.; MOE, O. W. Klotho and chronic kidney disease. **Contrib Nephrol**, v. 180, p. 47-63, 2013.

HURAI, S. et al. Pattern of renal osteodystrophy in haemodialysis patients in Saudi Arabia. **Nephrol Dial Transplant**, v. 8, n. 7, p. 603-8, 1993.

HUTCHISON, A. J. et al. Renal osteodystrophy in CAPD. **Adv Perit Dial**, v. 7, p. 237-9, 1991.

JAFFE, J. A.; LIFTMAN, C.; GLICKMAN, J. D. Frequency of elevated serum aluminum levels in adult dialysis patients. **Am J Kidney Dis**, v. 46, n. 2, p. 316-9, Aug 2005.

JELOKA, T. et al. Are we overconcerned about secondary hyperparathyroidism and underestimating the more common secondary hypoparathyroidism in our dialysis patients? **J Assoc Physicians India**, v. 60, p. 102-5, Feb 2012.

JOHANSEN, K. L.; CHERTOW, G. M. Chronic kidney disease mineral bone disorder and health-related quality of life among incident end-stage renal-disease patients. **J Ren Nutr**, v. 17, n. 5, p. 305-13, Sep 2007.

JOHNSON, C. A. et al. Analysis of renal bone disease treatment in dialysis patients. **Am J Kidney Dis**, v. 39, n. 6, p. 1270-7, Jun 2002.

JORGETTI, V. et al. Different patterns of renal osteodystrophy in Iberoamerica. **Am J Med Sci**, v. 320, n. 2, p. 76-80, Aug 2000.

JUDAS, F. et al. Estrutura e dinâmica do tecido ósseo. 2012. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10400.4/1346>>.

KALANTAR-ZADEH, K. et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. **Kidney Int**, v. 70, n. 4, p. 771-80, Aug 2006.

KALANTAR-ZADEH, K. et al. Impact of race on hyperparathyroidism, mineral disarrays, administered vitamin D mimetic, and survival in hemodialysis patients. **J Bone Miner Res**, v. 25, n. 12, p. 2724-34, Dec 2010.

KAWAGUCHI, H. et al. The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism. **Clin Orthop Relat Res**, n. 313, p. 36-46, Apr 1995.

KESTENBAUM, B. et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis

patients. **Kidney Int**, v. 66, n. 5, p. 2010-6, Nov 2004.

KESTENBAUM, B. et al. Parathyroidectomy rates among United States dialysis patients: 1990-1999. **Kidney Int**, v. 65, n. 1, p. 282-8, Jan 2004.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, C. K. D. M. B. D. W. G. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). **Kidney Int Suppl**, n. 113, p. S1-130, Aug 2009.

KIM DU, H.; SUNG, D. H.; MIN, Y. K. Hypophosphatemic osteomalacia induced by low-dose adefovir therapy: focus on manifestations in the skeletal system and literature review. **J Bone Miner Metab**, v. 31, n. 2, p. 240-6, Mar 2013.

KIMATA, N. et al. Mineral metabolism and haemoglobin concentration among haemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). **Nephrol Dial Transplant**, v. 20, n. 5, p. 927-35, May 2005.

KIMBLE, R. B.; BAIN, S.; PACIFICI, R. The functional block of TNF but not of IL-6 prevents bone loss in ovariectomized mice. **J Bone Miner Res**, v. 12, n. 6, p. 935-41, Jun 1997.

KIRSZTAJN, G. M. et al. [Fast reading of the KDIGO 2012: guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice]. **J Bras Nefrol**, v. 36, n. 1, p. 63-73, Jan-Mar 2014.

KISS, I. et al. Age-dependent parathormone levels and different CKD-MBD treatment practices of dialysis patients in Hungary--results from a nationwide clinical audit. **BMC Nephrol**, v. 14, p. 155, 2013.

KOENIG, K. F. et al. Recurrent bone fractures due to tenofovir-induced renal phosphate wasting. **Scand J Infect Dis**, v. 46, n. 3, p. 221-4, Mar 2014.

KOIZUMI, M.; KOMABA, H.; FUKAGAWA, M. Parathyroid function in chronic kidney disease: role of FGF23-Klotho axis. **Contrib Nephrol**, v. 180, p. 110-23, 2013.

KONG, X. et al. Mineral and bone disorder in Chinese dialysis patients: a multicenter study. **BMC Nephrol**, v. 13, p. 116, 2012.

KOVESDY, C. P.; QUARLES, L. D. Fibroblast growth factor-23: what we know, what we don't know, and what we need to know. **Nephrol Dial Transplant**, v. 28, n. 9, p. 2228-36, Sep 2013.

KUHLMANN, M. K. Phosphate elimination in modalities of hemodialysis and peritoneal dialysis. **Blood Purif**, v. 29, n. 2, p. 137-44, 2010.

KURO-O, M. Klotho. **Pflugers Arch**, v. 459, n. 2, p. 333-43, Jan 2010.

KURO-O, M. et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. **Nature**, v. 390, n. 6655, p. 45-51, Nov 6 1997.

LEHMKUHL A, M. A., MACHADO MO. Estudo da Prevalência de Óbitos de Pacientes com

Doença Renal Crônica Associada à Doença Mineral Óssea. **J Bras Nefrol**, v. 31, n. 1, p. 10-17, 2009.

LIEBERMAN, J. R.; DALUISKI, A.; EINHORN, T. A. The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications. **J Bone Joint Surg Am**, v. 84-A, n. 6, p. 1032-44, Jun 2002.

LIN, J. L. et al. Aluminum utensils contribute to aluminum accumulation in patients with renal disease. **Am J Kidney Dis**, v. 30, n. 5, p. 653-8, Nov 1997.

LINDBERG, J. et al. A long-term, multicenter study of the efficacy and safety of paricalcitol in end-stage renal disease. **Clin Nephrol**, v. 56, n. 4, p. 315-23, Oct 2001.

LIU, F.; MALAVAL, L.; AUBIN, J. E. The mature osteoblast phenotype is characterized by extensive plasticity. **Exp Cell Res**, v. 232, n. 1, p. 97-105, Apr 10 1997.

LIU, S.; QUARLES, L. D. How fibroblast growth factor 23 works. **J Am Soc Nephrol**, v. 18, n. 6, p. 1637-47, Jun 2007.

LLACH, F.; YUDD, M. Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. **Am J Kidney Dis**, v. 38, n. 5 Suppl 5, p. S45-50, Nov 2001.

LUGON, J. R. et al. Effects of in-center daily hemodialysis upon mineral metabolism and bone disease in end-stage renal disease patients. **Sao Paulo Med J**, v. 119, n. 3, p. 105-9, May 3 2001.

LUND, R. J. et al. Differential effects of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients. **Am J Nephrol**, v. 31, n. 2, p. 165-70, 2010.

MAC-WAY, F. et al. Osteomalacia induced by vitamin D deficiency in hemodialysis patients: the crucial role of vitamin D correction. **J Bone Miner Metab**, v. 32, n. 2, p. 215-9, Mar 2014.

MALLUCHE, H. H.; LANGUB, M. C.; MONIER-FAUGERE, M. C. The role of bone biopsy in clinical practice and research. **Kidney Int Suppl**, v. 73, p. S20-5, Dec 1999.

MALLUCHE, H. H.; MAWAD, H. W.; MONIER-FAUGERE, M. C. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. **J Bone Miner Res**, v. 26, n. 6, p. 1368-76, Jun 2011.

MANOLAGAS, S. C.; PARFITT, A. M. What old means to bone. **Trends Endocrinol Metab**, v. 21, n. 6, p. 369-74, Jun 2010.

MARTIN-MILLAN, M. et al. The estrogen receptor-alpha in osteoclasts mediates the protective effects of estrogens on cancellous but not cortical bone. **Mol Endocrinol**, v. 24, n. 2, p. 323-34, Feb 2010.

MARTIN, K. J.; GONZALEZ, E. A. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. **J Am Soc Nephrol**, v. 18, n. 3, p. 875-85, Mar 2007.

MARTIN, K. J. et al. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in

renal osteodystrophy. **Am J Kidney Dis**, v. 43, n. 3, p. 558-65, Mar 2004.

MATOS, J. P. S.; SAMPAIO, E. A.; LUGON, J. R. Modalidade de Diálise e o Controle do Hiperparatireoidismo Secundário. **J Bras Nefrol**, v. 30, n. (1 Suppl 1) nº 1 p. 23-26, 2008.

MEREU, M. C. et al. [The treatment of osteodystrophy in dialyzed uremic patients: results of the first Sardinian audit]. **G Ital Nefrol**, v. 21, n. 4, p. 362-70, Jul-Aug 2004.

MESSA, P. et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 3, n. 1, p. 36-45, Jan 2008.

MODDER, U. I. et al. Relation of serum serotonin levels to bone density and structural parameters in women. **J Bone Miner Res**, v. 25, n. 2, p. 415-22, Feb 2010.

MOE, S. et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). **Kidney Int**, v. 69, n. 11, p. 1945-53, Jun 2006.

MOE, S. M. et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. **Kidney Int**, v. 67, n. 2, p. 760-71, Feb 2005.

MONIER-FAUGERE, M. C.; MALLUCHE, H. H. Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2248 patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 11 Suppl 3, p. 111-20, 1996.

MUNDY, G. R. et al. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. **J Clin Invest**, v. 58, n. 3, p. 529-34, Sep 1976.

NAKAMURA, T. et al. Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. **Cell**, v. 130, n. 5, p. 811-23, Sep 7 2007.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **Am J Kidney Dis**, v. 39, n. 2 Suppl 1, p. S1-266, Feb 2002.

\_\_\_\_\_. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. **Am J Kidney Dis**, v. 42, n. 4 Suppl 3, p. S1-201, Oct 2003.

NAVES-DIAZ, M. et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. **Nephrol Dial Transplant**, v. 26, n. 6, p. 1938-47, Jun 2011.

NEVE, A.; CORRADO, A.; CANTATORE, F. P. Osteocalcin: skeletal and extra-skeletal effects. **J Cell Physiol**, v. 228, n. 6, p. 1149-53, Jun 2013.

NICE. Early identification and management of CKD in adults in primary and secondary care. 2008. Disponível em: < <http://www.nice.org.uk/guidance/cg73/resources/guidance-chronic-kidney-disease-early-identification-and-management-of-chronic-kidney-disease-in-adults-in-primary-and-secondary-care-pdf> >. Acesso em: 12 de junho 2014.

NILSSON, P. et al. Secondary hyperparathyroidism in diabetic and nondiabetic patients on long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). **Scand J Urol Nephrol**, v. 19, n. 1, p. 59-65, 1985.

NOORDZIJ, M. et al. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. **Am J Kidney Dis**, v. 46, n. 5, p. 925-32, Nov 2005.

ODA, H. et al. Renal osteodystrophy in hemodialysis patients. **Hiroshima J Med Sci**, v. 44, n. 3, p. 83-8, Sep 1995.

ODENIGBO, U. C. et al. The prevalence of radiological markers of renal osteodystrophy in patients with chronic renal failure in Enugu. **Niger J Clin Pract**, v. 9, n. 2, p. 147-52, Dec 2006.

OLIVEIRA, R. B.; MOYSES, R. M. FGF-23: state of the art. **J Bras Nefrol**, v. 32, n. 3, p. 323-31, Jul-Sep 2010.

OLIVEIRA, R. B. et al. Secondary hyperparathyroidism status in Brazil: Brazilian census of parathyroidectomy. **J Bras Nefrol**, v. 33, n. 4, p. 457-62, Dec 2011.

PAIM, J. et al. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. **Lancet**, v. 377, n. 9779, p. 1778-97, May 21 2011.

PALMER, S. C. et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 305, n. 11, p. 1119-27, Mar 16 2011.

PANICHI, V. et al. Impact of calcium, phosphate, PTH abnormalities and management on mortality in hemodialysis: results from the RISCAVID study. **J Nephrol**, v. 23, n. 5, p. 556-62, Sep-Oct 2010.

PARFITT, A. M. et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. **J Bone Miner Res**, v. 2, n. 6, p. 595-610, Dec 1987.

PECOITS-FILHO, R. et al. Renal replacement therapy in CKD: an update from the Latin American Registry of Dialysis and Transplantation. **J Bras Nefrol**, v. 37, n. 1, p. 9-13, Jan-Mar 2015.

PEI, Y. et al. Renal osteodystrophy in diabetic patients. **Kidney Int**, v. 44, n. 1, p. 159-64, Jul 1993.

PEI, Y. et al. Non-invasive prediction of aluminum bone disease in hemo- and peritoneal dialysis patients. **Kidney Int**, v. 41, n. 5, p. 1374-82, May 1992.

PERRINI, S. et al. The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis. **J Endocrinol**, v. 205, n. 3, p. 201-10, Jun 2010.

PIRAINO, B. M. et al. Renal osteodystrophy in patients on hemodialysis for more than 10

years. **Miner Electrolyte Metab**, v. 12, n. 5-6, p. 390-6, 1986.

ROBEY, P. G. Vertebrate mineralized matrix proteins: structure and function. **Connect Tissue Res**, v. 35, n. 1-4, p. 131-6, 1996.

ROGERS, A.; EASTELL, R. Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappaB ligand: clinical utility in metabolic bone disease assessment. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, n. 11, p. 6323-31, Nov 2005.

ROODMAN, G. D. Advances in bone biology: the osteoclast. **Endocr Rev**, v. 17, n. 4, p. 308-32, Aug 1996.

RUSSO, D. et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. **Kidney Int**, v. 72, n. 10, p. 1255-61, Nov 2007.

SALEM, M. M. Hyperparathyroidism in the hemodialysis population: a survey of 612 patients. **Am J Kidney Dis**, v. 29, n. 6, p. 862-5, Jun 1997.

SAMPAIO, E. A.; LUGON, J. R.; BARRETO, F. C. Fisiopatologia do Hiperparatireoidismo Secundário. **J Bras Nefrol**, v. 30, n. 1 ( Supl 1), p. 6-10, 2008.

SANTOS, A. A. D. et al. O papel da proteína morfogenética óssea na reparação do tecido ósseo. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 13, p. 194-195, 2005.

SANTOSO, D.; YOGIANTORO, M.; TOMINO, Y. Osteodystrophy in Indonesian haemodialysis patients. **Nephrology (Carlton)**, v. 8, n. 5, p. 261-5, Oct 2003.

SATO, K.; SHIRAKI, M. Saccharated ferric oxide-induced osteomalacia in Japan: iron-induced osteopathy due to nephropathy. **Endocr J**, v. 45, n. 4, p. 431-9, Aug 1998.

SECK, S. M. et al. Mineral and bone disease in black african hemodialysis patients: a report from senegal. **Nephrourol Mon**, v. 4, n. 4, p. 613-6, Fall 2012.

SESSO, R. C. et al. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2013 - trend analysis between 2011 and 2013. **J Bras Nefrol**, v. 36, n. 4, p. 476-81, Oct-Dec 2014.

SHERRARD, D. J. et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure--an evolving disorder. **Kidney Int**, v. 43, n. 2, p. 436-42, Feb 1993.

SILVER, J.; KILAV, R.; NAVEH-MANY, T. Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 283, n. 3, p. F367-76, Sep 2002.

SILVER, J.; NAVEH-MANY, T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. **Nat Rev Nephrol**, v. 9, n. 11, p. 641-9, Nov 2013.

SOMMER, S. et al. The phosphatonins and the regulation of phosphate transport and vitamin D metabolism. **J Steroid Biochem Mol Biol**, v. 103, n. 3-5, p. 497-503, Mar 2007.

SPASOVSKI, G. B. et al. Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis. **Nephrol Dial Transplant**, v. 18, n. 6, p. 1159-66, Jun 2003.

SPRAGUE, S. M. et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. **Kidney Int**, v. 63, n. 4, p. 1483-90, Apr 2003.

STEVENS, L. A. et al. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. **J Am Soc Nephrol**, v. 15, n. 3, p. 770-9, Mar 2004.

TAKAYANAGI, H. et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. **Dev Cell**, v. 3, n. 6, p. 889-901, Dec 2002.

TAKEDA, Y. et al. Effect of intravenous saccharated ferric oxide on serum FGF23 and mineral metabolism in hemodialysis patients. **Am J Nephrol**, v. 33, n. 5, p. 421-6, 2011.

TANGRI, N. et al. Effect of bone mineral guideline target achievement on mortality in incident dialysis patients: an analysis of the United Kingdom Renal Registry. **Am J Kidney Dis**, v. 57, n. 3, p. 415-21, Mar 2011.

TENTORI, F. et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). **Am J Kidney Dis**, v. 52, n. 3, p. 519-30, Sep 2008.

TURNER, C. H.; ROBLING, A. G. Mechanical loading and bone formation. **IBMS BoneKEy**, v. 1, n. 9, p. 15-23, 09/00/online 2004.

URENA, P. et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 18, n. 11, p. 2325-31, Nov 2003.

USRDS. 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Bethesda, MD,, 2014. Disponível em: < <http://www.usrds.org/2014/view/Default.aspx> >. Acesso em: 7 de junho de 2015.

WALD, R. et al. Disordered mineral metabolism in hemodialysis patients: an analysis of cumulative effects in the Hemodialysis (HEMO) Study. **Am J Kidney Dis**, v. 52, n. 3, p. 531-40, Sep 2008.

WATTS, N. B. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. **Clin Chem**, v. 45, n. 8 Pt 2, p. 1359-68, Aug 1999.

WEINSTEIN, R. S. et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. **J Clin Invest**, v. 102, n. 2, p. 274-82, Jul 15 1998.

YAMAMOTO, S. et al. Fibroblast growth factor 23-related osteomalacia caused by the prolonged administration of saccharated ferric oxide. **Intern Med**, v. 51, n. 17, p. 2375-8, 2012.

YAMAMOTO, S. et al. Iatrogenic osteomalacia: report of two cases. **J UOEH**, v. 35, n. 1, p. 25-31, Mar 1 2013.

YOUNG, E. W. et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). **Am J Kidney Dis**, v. 44, n. 5 Suppl 2, p. 34-8, Nov 2004.

**10 – ANEXO 1 - QUADRO SÍNTESE DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DA EPIDEMIOLOGIA DO DISTÚRBO MINERAL E ÓSSEO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA:**

<b>Autores</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>População</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Conclusão</b>
Boner G et all.	1983	Israel	HD (42)	Avaliar prevalência de osteodistrofia renal	67% apresentavam osteodistrofia renal, destes 7% tinha osteíte fibrosa, 14% tinha osteomalacia e restante, sintomas de ambos.
Nilsson P et all	1985	Suécia	DP (50)	Avaliar valores de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e paratormônio	Elevação do PTH e progressão para hiperparatireoidismo foi observado em muitos pacientes
Piraino BM et all	1986	Estados Unidos da América	HD (13)	Avaliar achados histológicos em pacientes com DMO	Sete pacientes apresentavam osteíte fibrosa, 6 com defeito de mineralização e 9 com coloração positiva por alumínio
Hutchison AJ et all	1991	Inglaterra	DP (29)	Descrever o DMO	A osteíte fibrosa foi a lesão predominante nos pacientes que iniciaram DPAC, mas 15% dos pacientes já apresentavam DOA
Pei Y et all	1992	Canadá	HD e DP (445)	Avaliar estratégias não invasivas para prever intoxicação alumínica	Os testes avaliados apresentaram baixa sensibilidade

DeVita MV et all	1992	Estados Unidos da América	HD (30)	Identificar o melhor procedimento diagnóstico para avaliar DMO	O N-PTH é um bom marcador para hiperparatireoidismo secundário e teste negativo da desferoxamina exclui intoxicação por alumínio.
Pei Y et all	1993	Canadá	HD e DP (256)	Avaliar o efeito no diabetes mellitus no DMO	Aparentemente diabetes mellitus predispõem a doença de baixa remodelação
Sherrard Dj et al	1993	Canadá	HD e DP (259)	Avaliar a histologia óssea de pacientes submetidos a biópsia óssea	Doença óssea de baixa remodelação está mais associada com DP e doença óssea relacionado a alumínio foi menos comum o que previamente escrito
Huraib S et al	1993	Arábia Saudita	HD (209)	Avaliar o padrão da osteodistrofia renal	Osteoesclerose foi o achado radiológico mais comum, enquanto o HPT secundário foi o principal diagnóstico histológico.
Oda H et al	1995	Japão	HD (88)	Avaliar padrões de perda óssea	Controle de C-PTH, osteocalcina, fósforo e produto cálcio x fósforo é recomendado para

					prevenção de perda óssea em pacientes em HD
Monier-Faugerer MC and Molluce HH	1996	Estados Unidos da América	HD e DP (2248)	Avaliar a evolução do DMO durante 13 anos e identificar os fatores que podem estar associados com padrões de distúrbios minerais ósseos.	Não houve modificação na percentagem de pacientes submetidos a biópsia óssea durante 13 anos do estudo
Salem MM	1997	Estados Unidos da América	HD (612)	Avaliar prevalência de hiperparatireoidismo	Paciente negros tendem a apresentar cálcio sérico mais baixo e PTH mais elevado do que brancos. Pacientes diabéticos tende a ter PTH mais baixo. O principal marcador de HPT foi fósforo elevado
Duarte ME et al	1998	Brasil	HD e Pré dialise (200)	Avaliar o padrão clínico, bioquímico e histológico em biópsias ósseas	O uso de quelantes de fósforo e calcitriol irregularmente são aparente razão de resposta inadequada do HPT. Fosfatase alcalina foi um bom marcador de doença de baixa remodelação e as manifestações clínicas da DMO

					correlacionaram com tempo de dialise e tipos de lesões ósseas encontrada à biópsia
Canavese C et al	1998	Itália	HD (80)	Avaliar a correlação de biópsia óssea com achados laboratoriais	Diagnóstico da DMO é melhor realizado pela biópsia óssea, comparados com parâmetros bioquímicos.
Diaz López JB et al	1998	Ibero américa	HD e PD (1209)	Avaliar a prevalência de lesões ósseas em pacientes com DRC em países iberoamericanos	Demostrou diferenças na prevalência de tipos de osteodistrofia renal entre os países: relação com intoxicação por alumínio e estado nutricional
Jorgetti, V et al	2000	Ibero américa	HD e PD 1209 biópsias		Alumínio ainda implicado na elevada percentagem de lesões de baixa remodelação em iberoamérica.
Diaz Corte C et al	2000	Espanha	HD e DP (7422)	Avaliar a situação dos principais marcadores do metabolismo ósseo	Os níveis de cálcio, fósforo, PTH e alumínio foram maiores em pacientes em HD comparados a DP
Diaz Corte C et al	2000	Espanha	HD (10.724)	Avaliar práticas padrão de prevenção, diagnóstico e	Não há homogeneidade com relação as condutas

				tratamento da DMO	
Lugon JR et al	2001	Brasil	HD (5)	Relatar o impacto de hemodiálise diária nas lesões do DMO	Pacientes tratados com hemodiálise diária têm melhor controle do fósforo e talvez menor risco de calcificação metastática. Hemodiálise diária é também benéfica para doença de baixa remodelação óssea e intoxicação alumínica.
Johnson CA et al	2002	Estados Unidos da América	HD (288)	Desenvolver protocolo para tratamento de DMO associado a DRC	Principal problema encontrado foi o controle do fósforo – inadequado em todos os protocolos testados.
Ureña P et al	2003	França	HD (70)	Avaliar a associação da DRC com fraturas	As fraturas estão associadas com baixo Z-score na densitometria óssea. Fraturas de quadril estão associadas com desnutrição
Santoso D et al	2003	Indonésia	HD (48)	Avaliar a prevalência de DMO através de parâmetros laboratoriais	Houve uma maior prevalência de DMO de baixa remodelação, diferente de outros estudos publicados na

					literatura.
Araujo SMHA et al	2003	Brasil e Uruguai	HD (2507)	Avaliar a prevalência e fatores determinantes de DMO através de biópsia óssea nas últimas décadas	Houve um aumento de hiperparatireoidismo no período e diminuição da intoxicação por alumínio.
Young EW et al	2004	DOPPS	HD (15.815)	Avaliar a associação de desfecho e marcadores laboratoriais do metabolismo mineral	Conclusão apenas descrita referindo que o controle do metabolismo mineral ósseo é importante
Block GA et al	2004	Estados Unidos da América	HD (40.538)	Avaliar a associação entre DMO, morbidade e mortalidade	DMO está independentemente associada com fraturas e doença cardiovascular e mortalidade
Kestenbaum B et al	2004	Estados Unidos da América	HD e DP (779.734)  USRDS	Descrever a taxa de PTX	Houve diminuição da taxa de PTX independente da característica do paciente e isto pode ser atribuído a melhora da terapêutica clínica. Pacientes jovens não diabéticos com maior tempo em diálise apresentar maior risco de PTX
Kestenbaum B et al	2004	Estados Unidos da América	HD e DP (4.558)  USRDS	Avaliar a relação entre PTX e sobrevida.	PTX foi associada com alta mortalidade de curto prazo e baixa mortalidade de longo

					prazo
Mereu MC et al	2004	Itália	HD e DP (1.274)	Avaliar se os pacientes estão atingindo as metas pelas diretrizes internacionais e nacionais de DMO	Dados mostram bom controle de fósforo, porém com percentagem elevadas com valores de PTH compatíveis com doença de baixa remodelação. Sugere uso de banho de baixo cálcio
Kimata N et al	2005	DOPPS	HD (12.089)	Avaliar a associação de indicadores do metabolismo mineral ósseo com hemoglobina	Altos níveis de cálcio e fosfato foram independentes associados a melhor controle da anemia
Noordzij M et al	2005	NECOSAD (HOLAND)	HD e DP (1629)	Avaliar a associação de cálcio, fósforo e produto cálcio x fosforo e risco de mortalidade por todas as causas	Aa presença de produto cálcio x fosforo maior que a meta do K/DOQI aumenta o risco de mortalidade por todas as causas em HD e DP
Arenas MD et al	2006	Espanha	HD (342)	Analisar o efeito dos efeitos da aplicação das diretrizes K/DOQI nas metas da DMO	A despeito da aplicação das diretrizes uma grande proporção estão fora das metas e necessidade de opções terapêuticas mais eficazes

Odenigbo UC et al	2006	Nigéria	HD (90)	Avaliar prevalência de DMO utilizando métodos radiológicos	DMO demonstrado por métodos radiológicos é incomum (3,35%)
Johansen KL and Chertow GM	2007	Estado Unidos da América	HD (2.590)	Avaliar a associação de qualidade de vida e DMO.	Níveis elevados e diminuídos de fósforo e baixo de PTH, estão associados a diminuição da capacidade física
Canata-Andia JB et al	2008	Europa	HD (5600) COSMOS	Estimar a prevalência de pacientes em HD nas metas do K/DOQI para DMO	Protocolo de Pesquisa
Tentori F et al	2008	DOPPS	HD ( 25.588)	Descrever as tendências dos níveis de cálcio, fosforo e PTH nos últimos 10 anos e identificar a associação com a mortalidade	Alto risco de mortalidade são associados a cálcio > 10 mg/dl, fósforo > 7 mg/dl e PTH > 600 ng/dl e a combinação deste
Wald R et al	2008	Estados Unidos da América	HD (1.846) HEMO STUDY	Avaliar o efeito cumulativo das anormalidades de cálcio e fósforo nos desfechos	Análise cumulativo tempo dependente demonstra que manter níveis de fosforo < 6 mg/dl, cálcio menor que 11 mg/dl e produto cálcio x fósforo < 50 diminui mortalidade por todas as causas e morbidade cardiovascular

Fernandes N et al	2008	Brasil	DP (3226)	Avaliar a aderência as diretrizes espanholas para DP	A prevalência de níveis inferiores a 150pg/mL de PTHi foi de 36%.
Barreto DV et al	2008	Brasil	HD (64)	Avaliar a associação de DMO e progressão de calcificação coronária	Baixo volume de osso trabecular foi associado a desenvolvimento de calcificação coronária, enquanto melhora na remodelação foi associada com diminuição da progressão em pacientes com DMO de baixa e alta remodelação.
Matos JPS et al	2008	Brasil	HD e DP	Discute o balanço de cálcio e fósforo na HD e DP e as modificações na prescrição da diálise que podem interferir no nível de PTH	A modalidade e os esquemas de diálise podem influenciar no status da função da paratireóides. A concentração de cálcio no dialisato pode ter um importante papel no manuseio do HPTS
Barreto DV et al	2008	Brasil	HD (71)	Efeito do acetato de cálcio e sevelamer sobre calcificação coronariana e histologia óssea	Não há diferenças na progressão da calcificação coronária ou mudanças na remodelação óssea

					entre os grupos que usaram acetato de cálcio e sevelamer
Lehmkuhl A et al	2009	Brasil	HD (87)	Identificar e quantificar pacientes com DMO-DRC que evoluíram para óbito entre janeiro de 2004 e julho de 2009	Marcadores bioquímicos (cálcio, produto Ca x P, fosfatase alcalina, PTH) são úteis para avaliar o risco de mortalidade e o uso adequado do tipo de tratamento para estes pacientes
Fehmi H et al	2009	Estados Unidos da América	HD (43)	Avaliar o efeito da vitamina D na histologia óssea	Deve se dosar em mais de um momento PTH e vitamina D para optar pela dosagem de vitamina D a ser administrado em pacientes afro americanos pelo risco de doença óssea de baixa remodelação
Panischi V et al	2010	Itália	HD RISCAVID (757)	Avaliar o impacto da DMO e das diferentes estratégias terapêuticas na mortalidade	Há dificuldade no controle da DMO e a escolha do quelante de fosfato podem impactar na sobrevida
Kalantar-Zadeh K et al	2010	Estados Unidos da América	HD (139.328)	Avaliar se DMO apresenta relação com mortalidade em pacientes negros em	Vantagens na sobrevida de negros parece restringir-se a aqueles que recebem

				HD	altas doses de vitamina D
Borzch D et al	2010	Multi cêntrico (24 países )	DP Crianças ( 890 )	Avaliar DMO em crianças em DP.	Há uma grande variação entre os tipos de DMO entre os diversos países e acreditar a meta de PTH para este grupo seja 100 a 300 pg/m
Floege J et all	2011	Europa	HD (7970) ARO	Examinar a relação entre níveis de marcadores de DMO e mortalidade	Pacientes dentro da meta do K/DOQI apresenta menor taxa de mortalidade quando comparados com pacientes fora das metas
Naves-Diaz M et al	2011	América Latina	HD (16.173) CORES STUDY	Avaliar o impacto dos parâmetros do metabolismo mineral na mortalidade	Níveis baixos e elevados de cálcio, fosforo e PTH foram associados com mortalidade
Palmer SC et al	2011	Metanálise	HD/DP/ TX/Pré Dialise (327.644)	Avaliar a associação de cálcio, fosforo e PTH e risco de mortalidade por todas as causas, por causas cardiovasculares e eventos cardiovasculares não fatais	A associação entre níveis de cálcio e PTH e mortalidade por todas as causa e eventos cardiovasculares é pobre, porém níveis de fósforo mais elevados aparentemente estão associados com a maior mortalidade

Tangri N et al	2011	Reino Unido	HD e DP (7.076)	Avaliar percentagem de pacientes na meta do K/DOQI e sua relação com mortalidade por todas as causas	Pacientes que atingiram as metas do K/DOQI não tiveram menor mortalidade.
Diskin CJ et al	2011	Estados Unidos da América	HD	Avaliar se cálcio e PTH são marcadores de doença adinâmica em afro americanos que realizaram biópsia óssea	Hipercalcemia e elevação moderada de PTH não foram preditivos de doença adinâmica (somente foram biopsiados pacientes com hiperparatireoidismo)
Malluche HH et al	2011	Estados Unidos da América e Europa	HD (630)	Avaliar padrão histológico de biópsias e fatores relacionados	Não houve diferença racial, doença de baixa remodelação foi mais frequente do que o esperado enquanto defeitos de mineralização foram raramente observados em adultos
Oliveira RB et al	2011	Brasil	HD (32.264)	Avaliar pacientes com hiperparatireoidismo secundário e indicação de PTX	A prevalência de hiperparatireoidismo grave é elevada, 10,7% dos pacientes com PTHi acima de 1000 pg/mL
Seck SM et al	2012	Senegal	HD ( 118 )	Descrever padrões de DMO	DMO é frequente, principalmente de alto remodelação e diagnóstico e

					tratamento é sub-ótimo por motivos econômicos
Kong X et al	2012	China	HD e DP (2074)	Avaliar o tratamento da DMO	O tratamento é sub-ótimo e hiperfosfatemia é o principal problema.
Fernandez-Martin JL et al	2012	Europa	HD (4.500)  COSMOS	Avaliar práticas padrão para avaliação clínica, bioquímicas e tratamento da DMO	Resultados demonstram que as práticas padrão são diferentes nos 20 países europeus avaliados
Chertow Gm et al	2012	EVOLVE ( 22 países)	HD ( 3.883)	Avaliar níveis de PTH nos participantes do estudo	Dados laboratoriais revelam que os pacientes apresentam hiperparatireoidismo moderado a grave.
Jeloka T et al	2012	Índia	HD e DP (68)	Avaliar a prevalência de DMO e calcificação vascular e fatores relacionados	Hipoparatiroidismo (PTHi<150) é mais comum quando comparado a hiperparatiroidismo e houve alta prevalência de calcificação de aorta abdominal
Kiss et al	2013	Hungria	HD E PD ( 5008)	Determinar se existem diferenças relacionadas a idade no tipo DMO.	Pacientes idosos atingem as metas com menor dose

Coulibaly G et al	2013	Burkina Faso	HD ( 32 )	Avaliar laboratorialmente tipos de DMO	No cenário econômico do país o tratamento é subótimo e risco de mortalidade é elevado
Douthat, WG et al	2013	Argentina	HD e PD	Avaliar os marcadores bioquímicos DMO-DRC e o manejo usados no controle da hiperfosfatemia e HPTS	Alta prevalência de HPTS e alta proporção de pacientes fora das metas do K/DOQI

## 10 – ANEXO 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF  
36036-900 JUIZ DE FORA - MG – BRASIL

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“Prevalência das alterações do metabolismo mineral ósseo e o impacto na mortalidade por todas as causas em uma população de pacientes com doença renal crônica em terapia renal substitutiva”**.

Nesta pesquisa objetivamos avaliar a presença das alterações do metabolismo mineral ósseo em uma população de pacientes com doença renal crônica em terapia renal substitutiva (hemodiálise e diálise peritoneal) e verificar o impacto destas alterações sobre a mortalidade dos pacientes que são submetidos a hemodiálise e diálise peritoneal. Os motivos que nos leva a realizar esta pesquisa é não haver uma ampla avaliação da prevalência destas alterações em pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal em nosso país e nem o impacto destas alterações sobre mortalidade dos pacientes.

Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: coleta de informações relacionadas a sua doença e seu tratamento (dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais), através do seu prontuário médico, bem como pela análise dos resultados dos exames laboratoriais de rotina já realizados pela sua clínica de diálise, não acarretando a realização de nenhum outro exame laboratorial para o senhor(a). Serão avaliados também prontuários de outros pacientes submetidos a hemodiálise e diálise peritoneal em centros de nefrologia filiados à Associação Mineira de Centros de Nefrologia (AMICEN). A AMICEN é uma associação de 19 centros de nefrologia/terapia renal substitutiva (TRS) espalhados pelas regiões leste, sul, nordeste, centro-oeste e metropolitana de Belo Horizonte, em Minas Gerais.

Após a coleta dos dados dos prontuários dos pacientes, estes serão colocados em um banco de dados e analisados.

Os benefícios desta pesquisa poderão implicar em mudanças na conduta clínica destas alterações do metabolismo ósseo, visando proporcionar um melhor tratamento para os pacientes com doença renal crônica em hemodiálise e diálise peritoneal. Os riscos da pesquisa são mínimos, pois somente serão avaliados dados do seu prontuário e os exames já realizados na sua clínica. Não haverá ressarcimento, pois não haverá gastos para o sr(a) ou para qualquer paciente.

Para participar deste estudo o Sr (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O (A) Sr (a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora e a outra será fornecida ao senhor. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos.

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa “Prevalência das alterações do metabolismo mineral ósseo e o impacto na mortalidade por todas as causas em uma população de pacientes com doença renal crônica em terapia renal substitutiva”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 .

Nome	Assinatura participante	Data
------	-------------------------	------

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

CEP - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/UFJF  
 CAMPUS UNIVERSITÁRIO DA UFJF  
 PRÓ-REITORIA DE PESQUISA  
 CEP: 36036-900  
 FONE: (32) 2102- 3788 /E-MAIL: [cep.propesq@ufjf.edu.br](mailto:cep.propesq@ufjf.edu.br)

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: RODRIGO REIS ABRITA  
 ENDEREÇO: RUA EUGÊNIO DO NASCIMENTO S/N – DOM BOSCO  
 CEP 36038-330– JUIZ DE FORA – MG  
 FONE: (32) 4009 -5332  
 E-MAIL: [abrita@terra.com.br](mailto:abrita@terra.com.br)

## 10 – ANEXO 3: CARTA Nº 0212/CONEP/CNS



CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE  
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

CARTA Nº 0212/CONEP/CNS

Brasília-DF, 21 de outubro de 2010.

Assunto: “Documento de conclusões do seminário interno sobre o tema: ‘Instituição Sediadora e Vinculada’ ocorrido em Reunião Extraordinária da CONEP em 12/08/2010.”

Senhor(a) Coordenador(a),

1. Em 12 de agosto de 2010 realizou-se no período compreendido entre 9:00h e 12:00h, na sala 315, terceiro andar do prédio anexo (Anexo b) do Ministério da Saúde, Reunião Extraordinária da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.
2. A temática abordada referiu-se ao estabelecimento de responsabilidades e co-responsabilidades pelos sujeitos de pesquisa frente às terminologias utilizadas no SISNEP para registro de uma pesquisa no que diz respeito à instituição “sediadora” e instituição “vinculada”. A presente carta tem o objetivo de informar a todos os Comitês de Ética em Pesquisa, registrados no sistema CEP/CONEP, as decisões emanadas da referida reunião.
3. Muitas dúvidas têm sido suscitadas tanto por pesquisadores, como por comitês de ética em pesquisa durante o preenchimento da Folha de Rosto, no que diz respeito ao estabelecimento da Instituição “onde de dará a pesquisa”, uma vez que ambas, ou seja, instituição “sediadora” e instituição “vinculada” podem ser compreendidas como tal.
4. Por instituição vinculada entende-se que seja aquela na qual o pesquisador principal tenha vínculo, portanto aquela a partir da qual o projeto será proposto, ou seja, a Instituição PROPONENTE.
5. Por Instituição sediadora compreende-se aquela na qual haverá o desenvolvimento de alguma etapa da pesquisa. Esta é, portanto, uma instituição que participará do projeto, tal qual a proponente, apesar de não o ter proposto. É considerada uma Instituição CO-PARTICIPANTE.
6. A CONEP considera imprescindível que a Instituição proponente, com a qual o pesquisador principal tem vínculo, responsabilize-se pela análise ética do projeto proposto, uma vez que tal projeto será realizado por pesquisador que utiliza sua chancela Institucional. Como exemplo: um pesquisador da Universidade de São Paulo ao propor um projeto de pesquisa com seres humanos deve comunicar sua Instituição e solicitar o aval ético de seu comitê de ética, como primeiro passo para sua realização. Portanto, para a CONEP, a ANÁLISE ÉTICA DA INSTITUIÇÃO PROPONENTE É INDISPENSÁVEL, uma vez que essa Instituição é co-responsável pela atividade de pesquisa de seus pesquisadores.

7. Nos casos em que a Instituição PROPONENTE não tiver um comitê de ética, deve ser solicitada indicação à CONEP de um CEP mais adequado para proceder tal análise. Dentre os critérios a serem observados para tal indicação a CONEP observará a proximidade do CEP com o local de realização da pesquisa. Caso haja uma instituição CO-PARTICIPANTE no projeto de pesquisa apresentado e, haver, CEP nessa Instituição, esse será o CEP indicado.

8. No caso de projetos **Unicêntricos** com o envolvimento de Instituições CO-PARTICIPANTES - onde serão recrutados sujeitos de pesquisa (ou seus dados) - e considerando-se as características da pesquisa, no intuito de promover segurança a esses sujeitos de pesquisa e também da pesquisa ser melhor monitorada (riscos relacionados a saúde física ou mental, riscos de ordem moral), além do parecer da instituição proponente, AS INSTITUIÇÕES CO-PARTICIPANTES deverão se manifestar por meio de declaração, contendo obrigatoriamente:

- O conhecimento e cumprimento às normas éticas vigentes no Brasil;
- Garantia de infra-estrutura para a realização segura da pesquisa em suas dependências;
- A leitura e a concordância com o parecer ético da instituição proponente;
- A autorização de sua realização e assunção da co-responsabilidade, pela realização da pesquisa, com a assinatura do responsável institucional.

9. Portanto, é sua prerrogativa proceder a re-análise ética da pesquisa com a qual vai colaborar se assim julgar necessário e oportuno para a proteção dos sujeitos de pesquisa. Entretanto deve sempre considerar, para isso, as características e riscos envolvidos na pesquisa.

10. A CONEP decidiu ainda alterar os campos constantes da folha de rosto em sua nomenclatura, glossário e ainda no manual operacional a ser distribuído para os CEPs, a fim de esclarecer o que até aqui se denominou instituição vinculada e instituição sediadora retirando tais terminologias e substituindo-as, respectivamente, por **INSTITUIÇÃO PROPONENTE E INSTITUIÇÃO CO-PARTICIPANTE**, conforme contemplado na Plataforma Brasil que entrará em funcionamento em lugar do SISNEP. Nesses termos:

1- Na FOLHA DE ROSTO:

Onde se afirmar: instituição onde será realizada a pesquisa foi substituído por **INSTITUIÇÃO PROPONENTE DA PESQUISA**;

2- No GLOSSÁRIO:

Passou-se a constar os seguintes vocábulos:

- A. **“INSTITUIÇÃO PROPONENTE:** *instituição com a qual o pesquisador principal tem vínculo e em nome da qual apresenta a pesquisa; co-responsável pela pesquisa e pelas ações do pesquisador.”*
- B. **INSTITUIÇÃO CO-PARTICIPANTE:** *aquela na qual haverá o desenvolvimento de alguma etapa da pesquisa.*

3- Com relação à **DECLARAÇÃO DA(S) INSTITUIÇÃO (ÕES) CO-PARTICIPANTE (S)**: tal declaração deverá ser anexada ao protocolo, para análise do Sistema CEP/CONEP e deverá conter o texto abaixo:

Carta CONEP N° 0212/10.

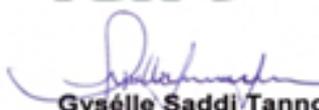
*“Declaro ter lido e concordar com o parecer ético emitido pelo CEP da instituição proponente, conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 196/96. Esta instituição está ciente de suas co-responsabilidades como instituição co-participante do presente projeto de pesquisa, e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.*

*Assinatura e carimbo do responsável institucional”*

11. As alterações terminológicas e de responsabilidades aqui propostas contemplam as mudanças da Plataforma Brasil. Todas essas alterações passarão a entrar em vigor a partir de 15 de Novembro de 2010.

12. Na certeza de contar com a colaboração de todos na divulgação e implantação das novas condutas adotadas, antecipamos nossos agradecimentos.

Atenciosamente,

  
**Gyselle Saddi Tannous**  
Coordenadora da CONEP/CNS/MS

Anexo ao Ofício n.º 3285 10/CONEP/CNS/MS