



## Contexto fisiopatológico da doença mineral óssea na doença renal crônica

Pathophysiological context of bone mineral disease in chronic kidney disease

Contexto fisiopatológico de la enfermedad mineral ósea en la enfermedad renal crónica

Lorena Rocha Cardoso Viana<sup>1</sup>, Stella Bertolim Vieira Silva<sup>1</sup>, Welton Gomes de Paula, Amanda Lacerda Amaral<sup>1</sup>, Carolline Lwil Cotta Machado<sup>1</sup>, Aline Angelica Peres Silva<sup>1</sup>, Lavynia Duarte Mansur Maia<sup>1</sup>, Marcelo Ribeiro Bastos<sup>2</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Apresentar a doença mineral óssea (DMO) e a importância do seu diagnóstico para a estruturação de um melhor manejo do paciente nefrológico. **Revisão bibliográfica:** Estima-se que 10 milhões de pessoas tenham doença renal crônica (DRC) no Brasil. Nesse contexto, a perda da função renal associada ao aumento de fosfato sérico, à diminuição sistêmica de cálcio e de calcitriol levam a um estímulo potente para o desenvolvimento de um quadro de hiperparatireoidismo secundário (HPTS) que resulta em acometimentos sistêmicos. O diagnóstico de DMO-DRC é baseado na análise laboratoriais de cálcio, fosfato, paratormônio (PTH) e vitamina D. A intervenção na DMO-DRC em pacientes com DRC nos estágios de 3 a 5 deve incluir os pontos de melhora da deficiência de vitamina D e a regulação dos valores de fósforo, cálcio e PTH. **Considerações finais:** Dado o aumento do número de pacientes com DRC em âmbito nacional, e as constantes modificações das diretrizes clínicas, torna-se importante a atualização do saber médico em relação a tal condição clínica a fim de garantir uma melhor conduta aos pacientes com acometimentos renais.

**Palavras chave:** Doença Renal Crônica, Distúrbio Mineral e Ósseo, Diálise.

### ABSTRACT

**Objective:** To present the bone mineral disease (BMD) and the importance of its diagnosis for the structuring of a better management of the nephrological patient. **Bibliographic review:** It is estimated that 10 million people have chronic kidney disease (CKD) in Brazil. In this context, the loss of renal function associated with the increase in serum phosphate, the systemic decrease in calcium and calcitriol lead to a potent stimulus for the development of secondary hyperparathyroidism (SHPT) that results in systemic involvement. The diagnosis of BMD-CKD is based on laboratory analysis of calcium, phosphate, parathyroid hormone (PTH) and vitamin D. Intervention in BMD-CKD in patients with CKD stages 3 to 5 should include improvement points of vitamin deficiency D and the regulation of phosphorus, calcium and PTH values. **Final considerations:** Given the increase in the number of patients with CKD nationwide, and the constant changes in clinical guidelines, it is important to update medical knowledge in relation to this clinical condition in order to ensure better management of patients with impairments. kidneys.

**Keywords:** Chronic Kidney Disease, Bone and Mineral Disorder, Dialysis.

### RESUMEN

**Objetivo:** Presentar la enfermedad mineral ósea (DMO) y la importancia de su diagnóstico para la estructuración de un mejor manejo del paciente nefrológico. **Revisión bibliográfica:** Se estima que 10 millones de personas tienen enfermedad renal crónica (ERC) en Brasil. En este contexto, la pérdida de función renal asociada al aumento de fosfato sérico, la disminución sistémica de calcio y calcitriol conducen a un

<sup>1</sup> Faculdade de Minas (FAMINAS-BH), Belo Horizonte - MG.

<sup>2</sup> Hospital da Baleia, Belo Horizonte - MG.

potente estímulo para el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario (HPTS) que deriva en compromiso sistémico. El diagnóstico de DMO-ERC se basa en análisis de laboratorio de calcio, fosfato, hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D. La intervención en DMO-ERC en pacientes con ERC estadios 3 a 5 debe incluir puntos de mejora del déficit de vitamina D y la regulación de valores de fósforo, calcio y PTH. **Consideraciones finales:** Dado el incremento en el número de pacientes con ERC a nivel nacional, y los constantes cambios en las guías clínicas, es importante actualizar el conocimiento médico en relación a esta condición clínica para asegurar un mejor manejo de los pacientes con insuficiencia renal.

**Palabras clave:** Enfermedad Renal Crónica, Trastorno Óseo y Mineral, Diálisis.

---

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada pela diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) abaixo de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> e/ou a presença de anormalidades na estrutura renal por um período superior a 3 meses. No Brasil, segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, estima-se que 10 milhões de pessoas tenham a doença, de modo que 144.779 delas estão em diálise, número que cresceu mais de 100% nos últimos 10 anos (NERBASS FB, et al., 2020).

Segundo o Ministério da saúde, a população mais propensa ao desenvolvimento de DRC são: portadores de diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, doença cardiovascular (DCV), idosos, obesos, tabagistas, pacientes em uso de agentes nefrotóxicos ou que possuem histórico familiar de DRC (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A fisiopatologia da DRC é determinada por mecanismos lesivos de diferentes etiologias que levam a perda progressiva da função renal devido à destruição dos néfrons. Dessa forma, a DRC é dividida em estágios de 1 a 5, de acordo com a taxa de filtração glomerular para melhor estimativa de prognóstico dos pacientes acometidos.

A DRC atinge o quinto e mais avançado estágio da insuficiência renal crônica quando ocorre perda de mais de 90% da função renal, sendo necessária utilização de terapias renais substitutivas, como a hemodiálise (RAVAGNANI L, et al., 2007). Associado à DRC, patologias como a doença mineral óssea (DMO), que progride com o declínio da função renal, corroboram para a alta morbidade e mortalidade da DRC. Geralmente ocorrem já no início da DRC, antes mesmo de anormalidades detectáveis a nível clínico de cálcio sérico, fosfato, níveis de paratormônio (PTH) e vitamina D (KRITMETAPAK K e PONGCHAIYAKUL C, 2019).

O distúrbio mineral ósseo na DRC é caracterizado por uma desordem no metabolismo de cálcio, fosfato, PTH, fator de crescimento de fibroblastos 23 e Vitamina D (KRITMETAPAK K e PONGCHAIYAKUL C, 2019). Este distúrbio resulta em várias consequências clínicas como fraturas, dores ósseas, deformidades esqueléticas, calcificação vascular, doença cardiovascular e óbito (CARBONARA C, et al., 2020).

Dado o aumento do número de pacientes com DRC no Brasil, e as constantes modificações das diretrizes clínicas para o diagnóstico, avaliação, prevenção e tratamento do distúrbio mineral e ósseo na DRC, justifica-se a realização desse estudo com o objetivo de atualizar o saber médico a fim de garantir uma melhor conduta aos pacientes nefrológicos.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### O que é a diretriz CKD-MBD e suas atualizações

A Diretriz CKD-MBD tem como finalidade auxiliar os profissionais da saúde que são responsáveis pelos cuidados de pacientes com DRC, além de instruir sobre temas mais específicos, como as terapias de diálises e de transplantes. O documento que estava em vigor era datado de 2009, contudo, no ano de 2017, houve a construção de uma nova versão, levando em consideração temas como diagnóstico, avaliação - incluindo as anormalidades ósseas e do hormônio da paratiroide - prevenção e tratamento, relacionado com os níveis de fosfato e cálcio. Tais atualizações se tornaram necessárias pelo reconhecimento de que a diretriz anterior ainda não possuía evidências concretas para as recomendações. Dessa forma, com o desenvolvimento de

técnicas diagnósticas, exames e estudos de ensaios clínicos e de coorte prospectivo, foi possível o progresso nas conclusões necessárias para a nova versão. Esse pensamento foi construído a partir de uma conferência realizada em 2013, com o nome de "CKD-MBD: *Back to the Future*", em que uma discussão entre os especialistas da época, levou a concluir que mesmo tendo muitas diretrizes ainda aplicáveis, pelo menos 12 deveriam ser adicionadas ou revisadas (KETTELER M, et al., 2017).

Outro documento de grande importância para a comunidade de nefrologia é o KDIGO - *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* - publicado em 2009, objetivando instruir os profissionais sobre a boa prática clínica. Diante disso, todas as recomendações citadas estão relacionadas com o manejo das consequências sistêmicas da DMO, sendo elas laboratoriais, como os valores de cálcio e fosfato, e anatômicas, citando distúrbios do crescimento ósseo e as calcificações vasculares (BOVER J, et al., 2020).

### **Fisiopatologia da DMO**

A perda de função renal leva ao aumento da concentração de fosfato sérico, uma vez que o rim não consegue mais excretá-lo, o que estimula a produção do hormônio denominado fator de crescimento de fibroblastos-23 (FGF-23) pelos osteócitos (SUASSUNA P., et al., 2018).

Esse hormônio é uma fosfatonina composta por 227 aminoácidos e pertence à subfamília dos FGFs endócrinos, sendo expresso em humanos por um gene no cromossomo 12. Atualmente, sabe-se que o FGF-23 proporciona um aumento compensatório da excreção renal de fosfato (fosfatúria) e inibe a enzima 1- $\alpha$ -hidroxilase, reduzindo diretamente a produção de calcitriol e gerando menor absorção intestinal de cálcio. A tentativa falha de resposta homeostática no contexto de déficit funcional dos rins somado ao aumento sérico de fosfato, à diminuição sistêmica de cálcio e à diminuição de calcitriol levam a um estímulo potente para o desenvolvimento de HPTS. O aumento do PTH ocorre visto que níveis prolongados de cálcio sérico baixos estabilizam o mRNA que o codifica, e, por sua vez, níveis reduzidos de 1,25 dihidroxivitamina D aumentam a transcrição do gene PTH (HAMPSON G., et al., 2021; RUOSPO M., et al., 2018). Além disso, a progressão da DRC provoca diminuição da expressão de  $\alpha$ Klotho, uma proteína de membrana, nos rins e nas glândulas paratireoides, o que suprime a ação inibitória do FGF23 - que necessita de  $\alpha$ Klotho ligado à membrana como cofator - na produção de PTH.

O desequilíbrio ocasionado pelo hiperparatireoidismo secundário, com níveis elevados de PTH, no metabolismo de várias substâncias como o cálcio, fosfato, FGF-23 e vitamina D, causa danos ao esqueleto, dor óssea, possibilidade de fraturas, agravamento da insuficiência renal e aumento do risco de doença cardiovascular, visto que acarreta o desenvolvimento de depósitos compostos de fosfato e cálcio em tecidos, como nos vasos sanguíneos (RUOSPO M, et al., 2018; SUASSUNA P, et al., 2018). Entretanto, não há uma padronização na medição desse hormônio, fazendo com que haja uma ampla faixa de alvos para nível sérico de PTH em pacientes com DRC, o que torna o exame laboratorial menos eficiente (KRITMETAPAK K e PONGCHAIYAKUL C, 2019).

### **Anormalidades ósseas na DRC**

No que tange às anormalidades referentes ao Distúrbio Mineral e Ósseo, que se desenvolve com a progressão da DRC, pode-se destacar alterações bioquímicas, ósseas e cardiovasculares. Não por coincidência, a síndrome envolve nuances que podem se relacionar a diversas manifestações clínicas, tornando o cenário que permeia o indivíduo com DRC ainda mais complexo e desafiador. Nesse sentido, o HPTS é uma alteração que se desenvolve de forma precoce na DRC (LEVEY A, et al., 2007; CRAVER L, et al., 2007), tendo, logo, relevância importante para com o desenvolvimento do Distúrbio Mineral Ósseo.

Acrescido às alterações bioquímicas presentes em tal distúrbio, anomalias na remodelação, na densidade óssea e na mineralização são achados histológicos que são observadas comumente em uma biópsia óssea. Nesse sentido, pode-se dividir as possíveis osteodistrofias renais associadas à DMO em dois grandes grupos, o de alta remodelação óssea (AR), que inclui a Osteíte Fibrosa e a Osteodistrofia Urêmica Mista, e o de baixa remodelação óssea (BR), que compreende quadros de Osteomalácia e a Doença Óssea Adinâmica (DOA). Para além da possibilidade admitida pela biópsia, inclusive, o paratormônio (PTH) também pode ser utilizado como um marcador bioquímico da remodelação óssea, de modo que valores reduzidos (<100 pg/ml) ou

elevados (>450pg/ml) são sugestivos de baixa e de alta remodelação respectivamente (BARRETO F, et al., 2017). Ademais, tanto os quadros de AR quanto os de BR podem estar relacionadas com massa óssea normal, osteosclerose, osteopenia ou osteoporose (LORENZO V, et al., 2007).

A osteíte fibrosa é a forma mais comum da DMO, caracterizada por uma taxa de remodelação óssea elevada, consequente a um HPTS (SALIBA W e EL-HADDAD B, 2009). Ela é estruturada a partir de um desequilíbrio que se estabelece entre a ação dos osteoclastos estimulada pelos altos níveis de PTH (resultante da hiperplasia das paratireóides) e a insuficiente ação dos osteoblastos. Com isso, há mais reabsorção que formação óssea e, com o aumento da severidade desta alteração, há formação de tecido fibroso no espaço medular (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2003). Já a urêmica mista abrange tanto uma deficiência no processo de mineralização óssea quanto aspectos característicos da osteíte fibrosa. Tal efeito deletério pode se relacionar à deposição de alumínio e às falhas envolvendo o metabolismo do cálcio, do fósforo e da vitamina D.

Em relação às de BR, as variantes osteomalácia e DOA já foram muito vinculadas à intoxicação dos pacientes por alumínio nas décadas de 70 e 80 devido a purificação inadequada da água presente em soluções utilizadas na diálise e pela ingesta prolongada de fixadores de fosfato com esse elemento (HRUSKA K, et al., 2008). Além disso, na DOA, ocorre a deficiência da renovação óssea, o que leva à fragilidade, dor e fraturas ósseas (RIELLA M, 2018). Nesse caso, entretanto, não há comprometimento no processo de mineralização como existe na osteomalácia.

Por fim, com o tempo, as osteodistrofias renais de BR têm se tornado mais presentes, já que, apesar da redução da intoxicação por alumínio envolvendo os indivíduos com DRC, fatores de riscos relacionados à BR, como idade avançada, diabetes e supressão medicamentosa exacerbada do paratormônio, têm assumido papel relevante.

### **O papel do PTH na DCV em pacientes com DMO**

O papel do PTH no sistema cardiovascular ainda está em estudos. Entretanto, há indício de que ele possua quatro diferentes efeitos CV principais, sendo: distúrbio contrátil, hipertrofia de cardiomiócitos, fibrose intersticial cardíaca e efeito vasodilatador. Isso ocorre visto que o PTH aumenta cálcio sérico diretamente, além de induzir síntese de calcitriol, aumentando ainda mais o cálcio sérico. Isso é prejudicial para o sistema CV, uma vez que o cálcio age no acoplamento excitação-contração do miocárdio e contração e relaxamento do mesmo. Além disso, de acordo com estudos, níveis aumentados de PTH possuem efeitos tróficos sobre os cardiomiócitos, fibroblastos intersticiais e células musculares lisas das arteríolas intra miocárdicas (RROJI M, et al., 2020).

Por fim, estudos em humanos mostram que há uma interação entre liberação de PTH e norepinefrina, sendo um possível mecanismo de hiperatividade simpática, associada a mortalidade cardiovascular nos pacientes com DRC (RROJI M, et al., 2020). Ademais de acordo com estudos, índices muito baixos de PTH são associados a um aumento da mortalidade por todas as causas, incluindo DCV (ZHU JG, et al., 2018). Com isso, há uma tentativa de manter o PTH em seu alvo terapêutico, com intuito de prevenir complicações ósseas e CV em pacientes com DRC. Em contrapartida, mesmo com o aumento de PTH e hiperplasia da paratireóide, há divergência sobre a indicação de paratireoidectomia, já que não há uma associação consistente relacionada à melhora da função contrátil cardíaca (RROJI M, et al., 2020).

### **Importância dos novos biomarcadores de DMO-DRC na avaliação precoce do risco cardiovascular**

A DCV na DRC é uma das principais causas de morte destes pacientes. Com isso, há em evidência estudos que demonstram novos marcadores com intuito de avaliar o risco CV desde estágios iniciais da DRC (RROJI M, et al., 2020). Os biomarcadores mais antigos, como fosfato e PTH apresentam alterações em estágios mais avançados da DRC. Já os biomarcadores mais recentes, como FGF23, Klotho e esclerostina são alterados desde o quadro inicial de DRC (RROJI M, et al., 2020).

O FGF23 é um hormônio fosfatúrico que regula níveis de fosfato de forma direta e indireta. Níveis elevados ou muito baixos deste hormônio são indicativos de um maior risco CV. Além disso, o FGF23 pode contribuir

para a anemia renal, complicação relevante em pacientes com DRC, e aumento consequente do risco CV e da mortalidade (RROJI M, et al., 2020). A diminuição de Klotho está relacionada ao aumento da mortalidade por causas CV em pacientes com DRC, uma vez que a deficiência de Klotho ocasiona hipertrofia e fibrose cardíaca. Esse biomarcador pode ser evidenciado na DRC em estágio 2, quando a medida é sérica, e em estágio 1 quando a dosagem é feita a partir de uma amostra de urina (RROJI M, et al., 2020).

Já a esclerostina é uma proteína produzida por osteócitos e mesmo já sendo considerada um biomarcador, ela não possui relações tão claras quanto ao risco de DCV. Sabe-se que o nível de esclerostina já se encontra aumentado mesmo nos estágios iniciais da DRC e que ela pode causar efeitos indiretos na DCV devido ao aumento da resistência vascular periférica (RROJI M, et al., 2020).

Desse modo, o diagnóstico de DMO-DRC em estágios iniciais da DRC é de suma importância para que o paciente não venha a ter risco aumentado para DCV e mortalidade. Sendo os novos biomarcadores uma estratégia que traz esperança para os profissionais e pacientes quanto à prevenção e à profilaxia das complicações CV no paciente com DRC (RROJI M, et al., 2020).

### Diagnóstico da DMO

Na fase inicial, a maioria dos pacientes são assintomáticos, sendo o diagnóstico laboratorial mais utilizado. O diagnóstico de DMO-DRC se baseia na análise de diversas anormalidades laboratoriais que se instalam de forma sistêmica, como as que influenciam no metabolismo de cálcio, fósforo, PTH e vitamina D. Pela biópsia óssea ou de tecido, é possível diagnosticar anormalidades ósseas como turnover, mineralização, volume, crescimento linear ou força e calcificações vasculares e/ou de outros tecidos moles (BOVER J, et al., 2020).

### Tratamento da DMO

A intervenção na DMO-DRC em pacientes com DRC nos estágios de 3 a 5 deve incluir os pontos de melhora de deficiência de vitamina D e regulação dos valores de fósforo, cálcio e PTH. Os níveis séricos de fósforo e de PTH devem ser mantidos dentro da faixa de normalidade de acordo com o estágio de DRC, sendo o ponto de corte utilizado para o fósforo sérico de 4,5 mg/dL; porém, nos pacientes em diálise, um nível sérico de fósforo de até 5,5 mg/dL é considerado aceitável. O cálcio sérico deve ser mantido dentro do limite da normalidade, estando esse geralmente entre 8,5 a 10 mg/dL (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A hiperfosfatemia deve ser cuidadosamente avaliada na clínica e gerenciada com restrição alimentar, quelantes de fósforo e modificação na prescrição de diálise. O fósforo sérico elevado é fator de risco para morte cardiovascular em pacientes em diálise, mas não há evidências de ensaios controlados randomizados suficientes para comprovar a hipótese de que a terapia de redução de fósforo pode melhorar a sobrevida. Existem evidências que a hemodiálise em horário prolongado pode reduzir os níveis séricos de fósforo, levando a uma significativa diferença em relação à diálise convencional já aos 3 meses (ZHAN Z, et al., 2019).

Quelantes de fósforo são frequentemente prescritos durante as refeições para pessoas com doença renal e buscam reduzir a absorção de fósforo dietético do trato gastrointestinal. Atualmente, ainda não há evidências dos efeitos dos ligantes de fósforo em eventos cardiovasculares e morte cardiovascular. Entretanto, segundo as diretrizes, é recomendado a restrição de ligantes de fósforo à base de cálcio para pacientes tratados com diálise e uma abordagem mais tolerante a níveis mais altos de fósforo entre pacientes com DRC G3a a 5 que não necessitam de diálise (RUOSPO M, et al., 2018).

A maioria dos pacientes com DRC G5 desenvolve HPTS, podendo piorar conforme a duração da hemodiálise e progredir ao ponto de desencadear fraturas ósseas, morbidades cardiovasculares e necessidade de paratireoidectomia (BETO J, et al., 2018). A paratireoidectomia é usada nesses pacientes com melhora significativamente dos sintomas e das alterações no metabolismo ósseo e mineral, sendo recomendada em casos de hiperfosfatemia persistente ou hipercalcemia resistente à terapia médica, evidência de calcificações extraósseas (tecidos moles), calcifilaxia, prurido grave, níveis de PTH persistentemente elevados (superiores a 800 pg/mL) e glândulas paratireoides com volume maior que 1000 mm<sup>3</sup>. Há relatos, também, de melhora nos desfechos cardiovasculares e na sobrevida, principalmente em pacientes em hemodiálise crônica (SANINT V, et al., 2018).

A diálise tem demonstrado ser uma possível ferramenta de melhora para os distúrbios do metabolismo do cálcio e do fósforo, tendo em vista que a hipocalcemia e hiperfosfatemia são corrigidas de forma mais eficaz por diálise e medicamentos do que o hiperparatireoidismo. Além disso, frequentemente usa-se biomarcadores para avaliação de remodelação óssea, ao invés da biópsia óssea transilíaca, a qual é o padrão-ouro para diagnóstico de osteopatia renal (ZHANG L, et al., 2020).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da constatação da relevância epidemiológica da DMO no Brasil, nota-se a necessidade de um melhor entendimento para com as nuances fisiopatológicas associadas ao quadro clínico em questão. Nesse sentido, há atualizações recorrentes das diretrizes relacionadas aos pacientes com acometimentos renais, motivo pelo qual os profissionais da saúde da área da nefrologia devem buscar constantemente incorporá-las na prática clínica. Além disso, vale ressaltar que as mudanças envolvendo o perfil populacional de doenças e de condições que são fatores de risco de destaque em relação ao desenvolvimento da DRC, como uma maior incidência de indivíduos com obesidade, diabetes mellitus e HAS, reforçam a demanda por um esclarecimento acadêmico mais amplo acerca do assunto. Por fim, é importante destacar que um diagnóstico precoce e bem embasado é fundamental para a estruturação de uma conduta médica coerente, para a redução do desenvolvimento de DCV e de outras complicações sistêmicas vinculadas à progressão da DRC e, logo, para a obtenção de um melhor prognóstico para cada paciente.

### REFERÊNCIAS

1. BARRETO F, et al. Biópsia Óssea na Prática Nefrológica. *Braz. J. Nephrol.*, 2018; 40(4): 366-374.
2. BETO J, et al. Overview of the 2017 KDIGO CKD-MBD Update: Practice Implications for Adult Hemodialysis Patients, 2019; 29(1): 2-15.
3. BOVER J, et al. Evidence in chronic kidney disease-mineral and bone disorder guidelines: is it time to treat or time to wait?, 2020; 13(4): 513-521.
4. CARBONARA C, et al. Renal osteodystrophy and clinical outcomes: data from the Brazilian Registry of Bone Biopsies – REBRABO, 2020; 42(2): 138-146.
5. CRAVER L, et al. Mineral Metabolism Parameters Throughout Chronic Kidney Disease Stages 1-5- Achievement of K/DOQI Target Ranges, 2007; 22(4): 1171-6.
6. HAMPSON G, et al. A review and perspective on the assessment, management and prevention of fragility fractures in patients with osteoporosis and chronic kidney disease, 2021; 73(3): 509-529.
7. HRUSKA K, et al. Hyperphosphatemia of Chronic Kidney Disease, 2008; 74(2): 148-157.
8. KETTELER M, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters, 2017; 92(1): 26-36.
9. KRITMETAPAK K e PONGCHAIYAKUL C. Parathyroid Hormone Measurement in Chronic Kidney Disease: From Basics to Clinical Implications. *Int J Nephrol.*, 2019; 2019: 5496710.
10. LEVEY A, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney international*, 2007; 72(3): 247-259.
11. LORENZO V, et al. From renal osteodystrophy to bone and mineral metabolism lesions associated to renal chronic disease. *Nefrología (English Edition)*, 2007; 27(5): 527-533.
12. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
13. NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.*, 2003; 42(4 Suppl 3): S1-201.
14. NERBASS FB, et al. Brazilian Dialysis Survey 2020. *Brazilian Journal of Nephrology*, 2022.
15. RAVAGNANI L, et al. Qualidade de vida e estratégias de enfrentamento em pacientes submetidos a transplante renal. *Estudos de Psicologia (Natal)*, 2007; 12(2): 177-184.
16. RIELLA M. Princípios de nefrologia e distúrbios hidreletrolíticos, 2018. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan; 4 ed; 2003; 1033 p.

17. RROJI M, et al. Should We Consider the Cardiovascular System While Evaluating CKD-MBD?, 2020.
18. RUOSPO M, et al. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD), 2018.
19. SALIBA W e EL-HADDAD B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. J Am Board Fam Med, 2009; 22(5): 574-81.
20. SANINT V, et al. Experience with surgical parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease and tertiary hyperparathyroidism, 2018.
21. SUASSUNA P, et al. Uremic Cardiomyopathy: A New Piece in the Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder Puzzle, 2018; 24(5): 206.
22. ZHAN Z, et al. Effect of extended hours dialysis on markers of chronic kidney disease-mineral and bone disorder in the ACTIVE Dialysis study, 2019; 20(1): 258.
23. ZHANG L, et al. Mineral and bone disorder biomarkers and inflammation indexes in patients with end stage renal disease. Ann Palliat Med, 2020; 9(6): 3938-3946.
24. ZHU JG, et al. Association between Extreme Values of Markers of Chronic Kidney Disease: Mineral and Bone Disorder and 5-Year Mortality among Prevalent Hemodialysis Patients. Blood purification, 2018; 45(1-3): 1-7.