

Acúmulo de alumínio no tecido ósseo na era atual

Bone aluminum accumulation in the current era

Autores

Rodrigo Bueno de Oliveira^{1,2} 

Aluizio Barbosa Carvalho³ 

Vanda Jorgetti⁴ 

¹Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Faculdade de Ciências Médicas, Laboratório para o Estudo Mineral e Ósseo em Nefrologia (LEMON), Campinas, SP, Brasil.

²Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Clínica Médica, Divisão de Nefrologia, Campinas, SP, Brasil.

³Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Departamento de Nefrologia, São Paulo, SP, Brasil.

⁴Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica, Laboratório de Fisiopatologia Renal (LIM-16), São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Nos últimos anos, evidências do Registro Brasileiro de Biópsia óssea (REBRABO) apontaram uma alta incidência de intoxicação por alumínio (Al) no tecido ósseo de pacientes com DRC em diálise. Essa surpreendente informação parece representar não apenas um acúmulo passivo deste metal, visto que dados prospectivos do REBRABO sugerem que a presença de Al no tecido ósseo pode estar independentemente relacionada a eventos cardiovasculares adversos maiores. Essas informações contrastam com a percepção mundial do controle epidemiológico dessa condição. Neste artigo de opinião, discutimos por que o diagnóstico de acúmulo ósseo de Al não é relatado em outras partes do mundo, e também discutimos uma gama de possibilidades para entender por que nós acreditamos que o acúmulo de Al no tecido ósseo ainda ocorre, não como se apresentava no passado, ou seja, como uma síndrome com sinais e sintomas sistêmicos de intoxicação.

Palavras-chave: Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica; Alumínio; Insuficiência Renal Crônica; Resultado do Tratamento.

ABSTRACT

In the last few years, evidence from the Brazilian Registry of Bone Biopsy (REBRABO) has pointed out a high incidence of aluminum (Al) accumulation in the bones of patients with CKD under dialysis. This surprising finding does not appear to be merely a passive metal accumulation, as prospective data from REBRABO suggest that the presence of Al in bone may be independently associated with major adverse cardiovascular events. This information contrasts with the perception of epidemiologic control of this condition around the world. In this opinion paper, we discussed why the diagnosis of Al accumulation in bone is not reported in other parts of the world. We also discuss a range of possibilities to understand why bone Al accumulation still occurs, not as a classical syndrome with systemic signs of intoxication, as occurred it has in the past.

Keywords: Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder; Aluminum; Renal Insufficiency, Chronic; Treatment Outcome.

INTRODUÇÃO

Há cerca de cinquenta anos, os nefrologistas enfrentaram um problema clínico devastador: pacientes em tratamento de hemodiálise que apresentavam demência, anemia e fraturas ósseas devido a distúrbios de mineralização. A causa dessa síndrome foi o excesso de alumínio (Al) no sangue e em diferentes órgãos, incluindo o

esqueleto¹. Desde então, diversas medidas foram tomadas para proteger os pacientes com doença renal crônica (DRC) da exposição ao Al. Estratégias para remover o Al da água utilizada para hemodiálise, evitar quelantes de fósforo à base de Al e medicamentos para aumentar a depuração de Al na hemodiálise resultaram no controle epidemiológico dessa condição. Esse controle foi confirmado no cenário

Data de submissão: 05/02/2024.

Data de aprovação: 22/03/2024.

Publicado em: 29/04/2024.

Correspondência para:

Rodrigo Bueno de Oliveira.
E-mail: rbo@unicamp.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2024-0023pt>



clínico e, ao longo do tempo, diferentes estudos documentaram níveis baixos (aparentemente seguros) de Al sérico nesses pacientes¹⁻⁴.

No entanto, nos últimos anos, evidências contrastantes do Registro Brasileiro de Biópsia Óssea (REBRABO) apontaram uma alta incidência de acúmulo de Al no tecido ósseo de pacientes com DRC^{5,6}. Os dados de desfechos clínicos deste registro sugerem que a presença desse metal nos ossos não é apenas um achado histológico isolado. Em uma coorte de 275 pacientes com DRC acompanhados por 3,4 anos, o diagnóstico de acúmulo ósseo de Al foi independentemente associado a eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) [RR = 3,129 (IC: 1,439–6,804; p = 0,004)]⁷.

Esses dados surpreendentes devem nos fazer refletir sobre esse assunto. Esses achados refletem um problema local? Outras populações, em outros países, também sofrem com uma incidência elevada de acúmulo de Al no tecido ósseo e podem estar expostas a um fator de risco adicional para complicações cardiovasculares?

Nossa opinião é que o acúmulo ósseo de Al ainda ocorre, porém não como uma síndrome clássica com sinais sistêmicos de intoxicação, tal como no passado. Em vez disso, a exposição prolongada e reduzida a fontes de Al pode resultar em acúmulo de Al no tecido ósseo e pode estar associada a consequências clínicas adversas. Nas próximas sessões, apresentaremos argumentos para sustentar nossa opinião.

POR QUE É PLAUSÍVEL QUE AINDA OCORRAM EXPOSIÇÕES PROLONGADAS E DE BAIXA INTENSIDADE A FONTES DE AL??

O aumento da incidência e prevalência da DRC sobrecarrega os sistemas de saúde, principalmente em termos de acesso ao tratamento de diálise. Essa pressão contínua e progressiva nos sistemas de saúde leva à heterogeneidade na qualidade do atendimento prestado e pode afetar os padrões da água utilizada para hemodiálise⁸⁻¹³.

Muitas situações apresentam riscos de exposição a fontes de Al, como a regulamentação legal limitada do tratamento de diálise¹², controle de qualidade insuficiente relacionado à presença de Al na água utilizada para hemodiálise segura, seja devido à baixa frequência de medições ou aos níveis de corte inadequados, quantidades não negligenciáveis de Al em matérias-primas utilizadas em medicamentos orais e intravenosos¹⁴ e a absorção de Al pelo trato

digestivo¹⁵. Meira et al. publicaram uma discussão detalhada sobre as possíveis fontes de contaminação por Al em pacientes em diálise¹⁶. A Figura 1 mostra as possíveis fontes de exposição ao Al nesse contexto.

POR QUE O ACÚMULO ÓSSEO DE AL NÃO É RELATADO EM OUTROS PAÍSES?

Primeiramente, é importante destacar que as instalações de diálise públicas e privadas no Brasil têm adotado, de forma geral, as diretrizes internacionais para a prevenção da intoxicação por Al¹⁷. Uma lei federal garante esse padrão, e existe um órgão governamental (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) responsável por fazer cumprir a lei e realizar a vigilância preventiva¹⁸. Os relatos relacionados ao acúmulo de Al em pacientes com DRC não se limitam ao Brasil. Outros grupos da China também encontraram acúmulo de Al e uma associação com prurido urêmico e aumento da mortalidade em pacientes em hemodiálise^{19,20}.

Propomos três principais possibilidades para explicar a real falta de detecção de Al em pacientes com DRC sob diálise em outros países: (1) Os níveis séricos de Al podem não refletir a deposição de Al nos tecidos; como um cátion, a medição de Al pode ser afetada por outros cátions, como o ferro, e pela eventual ligação do Al à transferrina²¹; (2) medições periódicas dos níveis séricos de Al podem

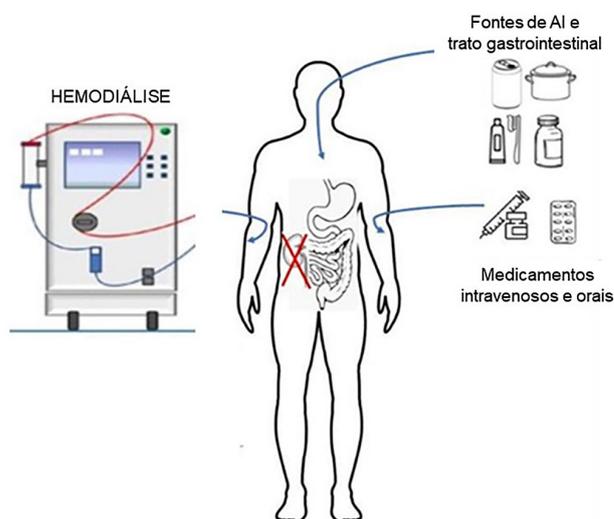


Figura 1. Pacientes com doença renal crônica em diálise podem estar expostos a muitas fontes de alumínio: água utilizada na hemodiálise, panelas e latas feitas de alumínio e matérias-primas para medicamentos orais e intravenosos. O atual controle de qualidade da água utilizada em hemodiálise pode ser inadequado em termos de frequência e limite máximo de Al permitido para evitar o acúmulo.

não refletir exposições baixas e crônicas a fontes de Al²²; (3) Atualmente, a intoxicação por Al no tecido ósseo (como um diagnóstico raro) é diagnosticada principalmente por medições dos níveis séricos de Al em coortes de pacientes com DRC, e não por análise do tecido ósseo²³⁻³³. A Tabela 1 resume os principais estudos sobre osteodistrofia renal nas últimas décadas e sua relação com a busca ativa de intoxicação por Al em biópsias ósseas por meio da técnica padrão ouro (coloração por solocromo-azurina). Vale ressaltar que a maioria dos estudos não realizou (ou não relatou) essa técnica para o diagnóstico de acúmulo de Al no tecido ósseo, apesar de realizar biópsia óssea e análise histológica.

Como a maioria dos estudos não forneceu informações sobre a incidência de acúmulo de Al no tecido ósseo, em nossa opinião, a única maneira de saber a verdadeira prevalência global dessa condição

na era atual é realizar sistematicamente a coloração por solocromo-azurina, associada à coloração de Pearls para detecção de ferro, em todas as amostras ósseas de uma amostra representativa de pacientes com DRC.

Até que novas evidências estejam disponíveis, acreditamos que os nefrologistas devam considerar o acúmulo de Al no tecido ósseo como um possível diagnóstico, mesmo em pacientes assintomáticos com DRC sob diálise. Recomenda-se uma busca ativa para detecção de Al em todas as amostras de biópsia óssea de pacientes com DRC. Devemos ter em mente que existe um tratamento estabelecido para o acúmulo de Al no tecido ósseo³⁴.

Os padrões de qualidade da água em hemodiálise devem ter um limite “zero” para o Al como meta ideal. Além disso, propomos uma lista de lacunas de pesquisa e as principais direções para pesquisas sobre esse assunto (Quadro 1).

TABELA 1 RESUMO DE ESTUDOS RELACIONADOS À INCIDÊNCIA DE ACÚMULO ÓSSEO DE AL COM PERÍODO DE ESTUDO, PAÍS E ETNIA. A MAIORIA DOS ESTUDOS NÃO FORNECEU INFORMAÇÕES SOBRE ESSE DIAGNÓSTICO (DESTACADO EM NEGRITO: NA)

Autor	Período	País	Etnia	Amostra (DRC/HD/DP)	Al tecido ósseo (%)
López et al. ²³	1985–1996	BRA-URU-POR-ESP-ARG	NA	1209 (–/1182/27)	54
Sprague et al. ²⁴	1993–2007	BRA-POR-TUR-VEN	NA	492 (–/485/7)	NA
Malluche et al. ²⁵	2003–2008	EUA-EUR	Caucasiano-Negro	630 (–/600/30)	0,6
Moore et al. ²⁶	2005–2007	EUA	Preto	43 (–/43/–)	0
Jorgensen et al. ²⁷	2012–2020	BEL	Caucasiano	97	NA
Salam et al. ²⁸	2013–2015	RU	NA	43 (28/15/–)	NA
Carbonara et al. ⁵	2015–2018	BRA	Caucasiano-Negro	260 (24/211/25)	25
Carbonara et al. ⁶	2015–2021	BRA	Caucasiano-Negro	386 (40/315/31)	36
Carbonara et al. ²⁹	2015–2021	BRA	Caucasiano-Negro	275 (27/221/27)	35
Gentry et al. ³⁰	2016	EUA	NA	93 (–/83/10)	NA
Lavigne et al. ³¹	2016–2018	CAN	NA	11 (2/8/–)	NA
Aaltonen et al. ³²	2016–2019	FIN	Caucasiano	26 (–/26/–)	NA
Novel-Catin et al. ³³	2020	FRA-BEL	NA	68 (–/–/–)	NA

QUADRO 1 LISTA PROPOSTA DE LACUNAS DE INFORMAÇÕES E PRINCIPAIS DIREÇÕES PARA PESQUISAS FUTURAS

Ausência ou insuficiência de informações	Principais direções propostas
<ul style="list-style-type: none"> Prevalência global de acúmulo de Al no tecido ósseo Sensibilidade na detecção de Al sérico Limite para concentração de Al na água para HD Frequência para medições de Al na água Al em matérias-primas para medicamentos orais/IV em diálise Acúmulo de Al e risco cardiovascular 	<ul style="list-style-type: none"> Estudo histológicos com busca ativa por Al Testar amostra aleatória de soro vs. teste pós-desferroxamina Testar diferentes limites e sua associação c/detecção de Al Testar amostras aleatórias frequentes vs. avaliação semestral Detecção de Al nesses materiais por espectrometria de massa Novos estudos epidemiológicos

CONCLUSÃO

Em nossa opinião, o acúmulo de Al no tecido ósseo deve ser considerado como um diagnóstico potencialmente frequente, mesmo nos dias de hoje. Incitamos outros colegas a buscar ativamente esse diagnóstico em pacientes com DRC sob diálise em outras regiões geográficas, incluindo aqueles que presumivelmente estão livres do acúmulo de Al. Só então poderemos determinar se este é um problema restrito ou um problema que afeta cronicamente uma população maior e com impacto negativo nos desfechos clínicos.

Enquanto isso, seria recomendável que houvesse esforços para melhorar a qualidade da água utilizada para hemodiálise, pelo menos em nível local, incluindo a redução da concentração permitida desse metal na água para níveis próximos de zero e com o aumento da frequência das medições.

AGRADECIMENTOS

A. L. Mendes, pela primeira versão da Figura 1; os autores agradecem à Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) pelo apoio ao Registro Brasileiro de Biópsia Óssea – REBRABO.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

RBO, ABC e VJ elaboraram o manuscrito. RBO escreveu o manuscrito. ABC e VJ revisaram o manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter interesses conflitantes.

REFERÊNCIAS

1. Dunea G. Dialysis dementia: an epidemic that came and went. *ASAIO J.* 2001;47(3):192–4. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00002480-200105000-00002>. PubMed PMID: 11374754.
2. Fernandez-Martín JL, Canteros A, Serrano M, González-Carcedo A, Díaz-Corte C, Cannata Andía JB. Prevention of aluminium exposure through dialysis fluids. Analysis of changes in the last 8 years. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(Suppl. 3):78–81. doi: http://dx.doi.org/10.1093/ndt/13.suppl_3.78. PubMed PMID: 9568827.
3. Smith GD, Winney RJ, McLean A, Robson JS. Aluminium-related osteomalacia: response to reverse osmosis water treatment. *Kidney Int.* 1987;32(1):96–101. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1987.177>. PubMed PMID: 3626303.
4. Malluche HH. Aluminum and bone disease in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(Suppl 2):21–4. doi: http://dx.doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_2.21. PubMed PMID: 11904354.
5. Carbonara CEM, Reis LMD, Quadros KRDS, Roza NAV, Sano R, Carvalho AB, et al. Renal osteodystrophy and

- clinical outcomes: data from the Brazilian Registry of Bone Biopsies—REBRABO. *J Bras Nefrol.* 2020;42(2):138–46. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2019-0045>. PubMed PMID: 32756862.
6. Carbonara CEM, Roza NAV, Reis LMD, Carvalho AB, Jorgetti V, Oliveira RB. Overview of renal osteodystrophy in Brazil: a cross-sectional study. *Braz J Nephrol.* 2023;45(2):257–64. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2022-0146pt>. PubMed PMID: 37158484.
7. Carbonara CEM, Roza NAV, Quadros KRS, França RA, Esteves ABA, Pavan CR, et al. Effect of aluminum accumulation on bone and cardiovascular risk in the current era. *PLoS One.* 2023;18(4):e0284123. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0284123>. PubMed PMID: 37079520.
8. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M. The current and future landscape of dialysis. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(10):573–85. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-0315-4>. PubMed PMID: 32733095.
9. Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011;80(12):1258–70. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.368>. PubMed PMID: 21993585.
10. Garcia-Garcia G, Jha V, World Kidney Day Steering Committee. CKD in disadvantaged populations. *Kidney Int.* 2015;87(2):251–3. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.369>. PubMed PMID: 25635713.
11. Jha V, Wang AY, Wang H. The impact of CKD identification in large countries: the burden of illness. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(Suppl 3):iii32–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs113>. PubMed PMID: 23115140.
12. Prasad N, Jha V. Hemodialysis in Asia. *Kidney Dis.* 2015;1(3):165–77. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000441816>. PubMed PMID: 27536677.
13. Sola L, Levin NW, Johnson DW, Pecoits-Filho R, Aljubori HM, Chen Y, et al. Development of a framework for minimum and optimal safety and quality standards for hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl.* 2020;10(1):e55–62. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kisu.2019.11.009>. PubMed PMID: 32149009.
14. Bohrer D, Bertagnolli DC, Oliveira SM, Nascimento PC, de Carvalho LM, Pomblum SG. Drugs as a hidden source of aluminium for chronic renal patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(2):605–11. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl569>. PubMed PMID: 17035374.
15. Druke TB. Intestinal absorption of aluminum in renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(Suppl 2):13–6. doi: http://dx.doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_2.13. PubMed PMID: 11904352.
16. Meira RD, Carbonara CEM, Quadros KRDS, Santos CUD, Schincariol P, Pessoa GS, et al. The enigma of aluminum deposition in bone tissue from a patient with chronic kidney disease: a case report. *J Bras Nefrol.* 2018;40(2):201–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-3882>. PubMed PMID: 29927461.
17. 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. PubMed PMID: 14520607.
18. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 11, de 13 de Março de 2014. Dispõe sobre os Requisitos de Boas Práticas de Funcionamento para os Serviços de Diálise e dá outras providências. Diário Oficial da União [Internet]; Brasília; 2014. [citado 2023 Dec 20]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0011_13_03_2014.pdf
19. Hsu CW, Weng CH, Chan MJ, Lin-Tan DT, Yen TH, Huang WH. Association between serum aluminum level and uremic pruritus in hemodialysis patients. *Sci Rep.* 2018;8(1):17251. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-35217-6>. PubMed PMID: 30467375.
20. Hsu CW, Weng CH, Lee CC, Lin-Tan DT, Chen KH, Yen TH, et al. Association of low serum aluminum level with mortality in

- hemodialysis patients. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1417–24. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S113829>. PubMed PMID: 27695338.
21. El Hage Chahine J-M, Hémadi M, Ha-Duong NT. Uptake and release of metal ions by transferrin and interaction with receptor 1. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1820(3):334–47. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.07.008>. PubMed PMID: 21872645.
 22. Cannata-Andia JB. Reconsidering the importance of long-term low-level aluminum exposure in renal failure patients. *Semin Dial.* 2001;14(1):5–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-139x.2001.00002.x>. PubMed PMID: 11208028.
 23. Díaz López JB, Jorgetti V, Caorsi H, Ferreira A, Palma A, Menendez P, et al. Epidemiology of renal osteodystrophy in Iberoamerica. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(Suppl 3):41–5. doi: http://dx.doi.org/10.1093/ndt/13.suppl_3.41. PubMed PMID: 9568819.
 24. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, Carvalho AB, Malluche HH, Ferreira A, et al. Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with CKD treated by dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(4):559–66. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.06.023>. PubMed PMID: 26321176.
 25. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J Bone Miner Res.* 2011;26(6):1368–76. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.309>. PubMed PMID: 21611975.
 26. Moore C, Yee J, Malluche HH, Rao DS, Monier-Faugere MC, Adams E, et al. Relationship between bone histology and markers of bone and mineral metabolism in African-American hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(9):1484–93. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01770408>. PubMed PMID: 19713297.
 27. Jørgensen HS, Ferreira AC, D’Haese P, Haarhaus M, Vervloet M, Lafage-Proust MH, et al. Bone histomorphometry for the diagnosis of renal osteodystrophy: a call for harmonization of reference. *Kidney Int.* 2022;102(2):431–4. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2022.04.030>. PubMed PMID: 35643374.
 28. Salam S, Gallagher O, Hughes D, Khwaja A, Eastell R. The role of static bone histomorphometry in diagnosing renal osteodystrophy. *Bone.* 2021;142:115689. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2020.115689>. PubMed PMID: 33065356.
 29. Carbonara CEM, Barreto J, Roza NAV, Quadro KRS, Reis LM, Carvalho AB, et al. Renal osteodystrophy and clinical outcomes: a prospective cohort study. *J Braz Nephrol.* 2023;46(2):e20230119. doi: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0119en>.
 30. Gentry J, Webb J, Davenport D, Malluche HH. Serum phosphorus adds to value of serum parathyroid hormone for assessment of bone turnover in renal osteodystrophy. *Clin Nephrol.* 2016;86(7):9–17. doi: <http://dx.doi.org/10.5414/CN108823>. PubMed PMID: 27191663.
 31. Lavigne F, Desbiens LC, Garneau G, Côté F, Mac-Way F. Iliac crest bone biopsy by interventional radiologists to improve access to bone biopsy in chronic kidney disease populations: technical note and a case series. *J Nephrol.* 2021;34(3):901–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-020-00798-x>. PubMed PMID: 32656748.
 32. Aaltonen L, Koivuviita N, Seppänen M, Burton IS, Kröger H, Löyttyniemi E, et al. Bone histomorphometry and 18F-sodium fluoride positron emission tomography imaging: comparison between only bone turnover-based and unified tmv-based classification of renal osteodystrophy. *Calcif Tissue Int.* 2021;109(6):605–14. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-021-00874-9>. PubMed PMID: 34137924.
 33. Novel-Catin E, Pelletier S, Fouque D, Roux JP, Chapurlat R, D’Haese P, et al. Quantitative histomorphometric analysis of halved iliac crest bone biopsies yield comparable ROD diagnosis as full 7.5mm wide samples. *Bone.* 2020;138:115460. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2020.115460>. PubMed PMID: 32485361.
 34. Oliveira RB, Barreto FC, Nunes LA, Custódio MR. Aluminum intoxication in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2021;43(4, Suppl 1):660–4. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2021-s110>. PubMed PMID: 34910802.