

Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica

Clinical protocol and therapeutic guidelines for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease

Autores

Melani Ribeiro Custódio¹
 Maria Eugênia Fernandes Canziani²
 Rosa Maria Affonso Moysés¹
 Felype Carvalho Barreto³
 Carolina Lara Neves⁴
 Rodrigo Bueno de Oliveira¹
 Cristina Karohl⁵
 Elisa de Albuquerque Sampaio⁶
 José Edevanilson de Barros Gueiros⁷
 Vanda Jorgetti¹
 Aluizio Barbosa de Carvalho²

¹ Serviço de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

² Serviço de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

³ Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

⁴ Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal da Bahia, Brasil.

⁵ Serviço de Nefrologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

⁶ Serviço de Nefrologia da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

⁷ Serviço de Nefrologia da Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.

Data de submissão: 04/09/2013.

Data de aprovação: 10/10/2013.

Correspondência para:

Aluizio Barbosa de Carvalho.
 Universidade Federal de São Paulo.
 Rua Borges Lagoa, nº 964. São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04038-002.
 E-mail: aluizio@uol.com.br
 Tel: +55 (11) 99468-6498.

DOI: 10.5935/0101-2800.20130050

Palavras-chave: doenças renais, hiperfosfatemia, hiperparatireoidismo secundário, osteodistrofia renal, paratireoidectomia.

Keywords: chronic kidney diseases, hyperparathyroidism, hyperphosphatemia, parathyroidectomy, renal osteodystrophy, secondary.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) afeta 5-10% da população mundial e sua incidência no Brasil têm aumentado, devido ao número crescente de pacientes diagnosticados, principalmente os portadores de *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, bem como pelo aumento da longevidade da população.¹

Com o declínio da função renal, ocorrem alterações progressivas no metabolismo mineral, distúrbio mineral e ósseo da DRC (DMO-DRC), acometendo os níveis séricos de cálcio (Ca), fósforo (P) e dos hormônios reguladores, hormônio da paratireoide (PTH), 1,25-hidroxivitamina D (calcitriol) e fator de crescimento de fibroblastos-23 (FGF-23). Vários são os fatores implicados na fisiopatologia do DMO-DRC, mas principalmente a diminuição da eliminação renal do P com consequente hiperfosfatemia, a diminuição da produção do calcitriol pelo rim e a hipocalcemia resultante destes dois processos. Dados nacionais demonstram que estas alterações são mais pronunciadas a partir do estágio 3 da DRC, levando a complicações graves, dentre elas o hiperparatireoidismo secundário (HPTS).²

Portanto, o HPTS se instala precocemente, agrava-se durante o tratamento dialítico e, muitas vezes, não se resolve nem mesmo com o transplante renal bem sucedido. Segundo o censo brasileiro de

diálise de 2011 da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), temos em torno de 92.000 pacientes em diálise, sendo que aproximadamente 44% destes pacientes são portadores de HPTS,³ e aproximadamente 10% destes pacientes estão em fila de espera para o tratamento cirúrgico do HPTS.⁴ No entanto, a prevalência do HPTS nos estágios iniciais da DRC não é conhecida.

FISIOPATOLOGIA DO HPTS

Uma das principais consequências da perda de função renal é a retenção de P que, apesar de presente desde os primeiros estágios da DRC, é compensada por aumento da secreção do FGF-23 e do PTH, que promovem fosfatúria pelos néfrons remanescentes. À medida que a taxa de filtração glomerular (TFG) cai abaixo de aproximadamente 25 ml/minuto, esse mecanismo compensatório não é mais suficiente para manter os níveis de P dentro da normalidade, surgindo, então, a hiperfosfatemia.^{4,5} Além do papel importante da hiperfosfatemia na fisiopatologia do HPTS, ela também constitui um fator de risco independente para mortalidade na DRC. Essa alta taxa de mortalidade pode ser em parte explicada pela indução da calcificação vascular (CV), relacionada à hiperfosfatemia.^{4,6,7}

Outro fator importante na fisiopatologia do HPTS é a deficiência de calcitriol.

A concentração desse hormônio encontra-se diminuída na DRC, uma vez que o rim é o principal órgão responsável pela sua produção. A deficiência de calcitriol acarreta hipocalcemia pela menor absorção intestinal de Ca que, por meio de um mecanismo indireto, estimula a produção de PTH. Também, de maneira direta, a deficiência de calcitriol aumenta a secreção de PTH pela diminuição da ativação dos receptores de vitamina D (VDR), cuja expressão nas glândulas paratireoides já se encontra diminuída na DRC. Vale ressaltar que os receptores de Ca (CaR), fundamentais reguladores da síntese e secreção de PTH pelas paratireoides, também têm sua expressão diminuída, contribuindo de maneira importante para o desenvolvimento e progressão do HPTS.

A hipovitaminose D, diminuição dos níveis séricos da 25(OH) vitamina D (25(OH)VD) abaixo de 30 ng/mL, associa-se à progressão e gravidade do HPTS. A incidência de hipovitaminose D é alta entre os pacientes com DRC em tratamento conservador, em diálise e também entre os transplantados renais.^{8,9} A hipovitaminose D está associada a menor densidade mineral óssea e a maior taxa de fraturas nos pacientes em diálise.^{10,11} As principais causas de hipovitaminose D são a baixa exposição solar, baixa ingestão de alimentos ricos em vitamina D e a diminuição da sua síntese. Indivíduos idosos e os de raça negra sintetizam menos vitamina D e, portanto, têm a hipovitaminose D agravada na presença de DRC.^{11,12}

QUADRO CLÍNICO DO HPTS

Os principais sintomas do HPTS são dores ósseas e articulares, mialgia e fraqueza muscular. Fraturas, prurido, deformidades ósseas, tumor marrom, calcificações de partes moles e ruptura de tendões estão presentes especialmente nos pacientes com doença de longa duração. Calcifilaxia é um acometimento raro, entretanto, de extrema gravidade.

Pacientes em diálise, portadores de HPTS, apresentam incidência de fraturas 4,4 vezes maior que a população em geral.⁹ Além disso, pacientes com DRC e fratura de quadril apresentam maior mortalidade do que aqueles com DRC sem fratura.¹⁰

Outra complicação importante do HPTS é a doença cardiovascular (DCV), que se manifesta pela presença de calcificações extraesqueléticas, incluindo vasos, valvas cardíacas e miocárdio, que contribui para a alta taxa de mortalidade na DRC.¹³

QUADRO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial do HPTS é feito pela dosagem do PTH intacto. Valores do PTH intacto acima de 300 pg/mL, em pacientes com DRC em diálise, são considerados pela maioria diretrizes nacionais e internacionais de prática clínica,^{6,13} para o diagnóstico de HPTS. Em pacientes na fase de tratamento conservador da DRC, os valores de PTH intacto para o diagnóstico do HPTS são controversos e devem ser avaliados de acordo com a evolução do quadro clínico. Os níveis séricos de PTH intacto devem ser analisados em todos os pacientes com DRC, cuja TFG for inferior a 60 ml/min/1,73 m². A frequência de dosagem do PTH intacto para pacientes com DRC, segundo as Diretrizes atuais, estão representadas na Tabela 1. Deve-se modificar a frequência de avaliação dos níveis séricos de PTH intacto se os resultados das análises mostrarem uma tendência de elevação ou de descenso ou após a instituição do tratamento.

Além do PTH intacto, as dosagens de Ca, P, fosfatase alcalina (FA) e vitamina D são de extrema importância não só para o diagnóstico da gravidade do HPTS, como para seu seguimento. A dosagem de Ca e P para pacientes em diálise deve ser mensal, ou com maior frequência quando se fizer necessária. A dosagem da FA, que é um marcador de remodelação óssea, deve seguir igual frequência do PTH. A dosagem de VD deve ser realizada a cada 6 meses ou, em maior frequência, quando necessário para monitorar sua suplementação.

TABELA 1		FREQUÊNCIA DE AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE PTH INTACTO NOS DIFERENTES ESTÁGIOS DA DRC	
Estágio da DRC	TFG (mL/min)	Frequência de coleta	
3	30 - 59	Anual	
4	15 - 29	Semestral	
5 ou 5D	< 15 ou diálise	Trimestral	

DRC: Doença Renal Crônica; TFG: Taxa de filtração glomerular; 5D: Diálise.

OUTROS EXAMES DIAGNÓSTICOS:

- Radiografias de ossos (mãos, crânio, bacia e ossos longos): são empregadas no diagnóstico do HPTS e também na detecção de calcificações extraósseas;
- Ultrassonografia e cintilografia com sestamibi das glândulas paratireoides, usados, respectivamente, para avaliar localização e função das mesmas. Estes exames são considerados

úteis, principalmente quando o paciente vai submeter-se à paratireoidectomia (PTx), embora, na impossibilidade de realização dos mesmos, isto não constitui impedimento ao procedimento cirúrgico;

- Ecocardiograma e radiografia lateral de abdome são métodos válidos para detectar calcificações extraesqueléticas, incluindo vasos, valvas cardíacas e miocárdio;
- Dosagem dos níveis séricos de alumínio: Outra condição que as vezes ainda se associa ao HPTS é a intoxicação alumínica, apesar do abandono ao uso de hidróxido de alumínio como quelante de P e do emprego de sistemas eficientes de purificação da água como a osmose reversa. Araújo *et al.*³ demonstraram que no Brasil, embora a prevalência de intoxicação alumínica diminuiu em 10 anos (de 61,3% para 42,5%), ela ainda permanece elevada. Atualmente, os valores de concentração de alumínio no dialisato, considerados seguros, são menores que 5µg/l¹⁴ e recomenda-se que a monitoração da concentração sérica de alumínio na água destinada à hemodiálise (HD) seja feita pelo menos semestralmente. Nos casos em que há suspeita de intoxicação por alumínio, deve-se fazer o teste ao desferal (ver adiante), ou realizar biópsia óssea seguida de análise histomorfométrica;
- Teste da desferroxamina (DFO): Esse teste demonstrou sensibilidade de 87% e especificidade de 95% para deposição óssea de alumínio quando comparado à biópsia óssea.¹⁵ O teste é feito por meio de duas coletas de sangue, após 4h de jejum, sendo a primeira coleta realizada antes da 1ª sessão de HD e a segunda coleta antes da 2ª sessão de HD da semana. Após o término da primeira sessão de HD, infundir na via pós-capilar DFO na dose de 5mg/kg de peso, diluída em 100 ml de solução glicosada a 5% ou fisiológica a 0,9%, durante 30 minutos. O teste com DFO é considerado positivo se a diferença (delta) entre a 1ª e 2ª concentração sérica de alumínio for maior que 50 µg/l.¹⁶ Para pacientes em diálise peritoneal (DP), o teste com DFO deve ser realizado também com duas coletas de sangue para dosagem de alumínio sérico, separadas

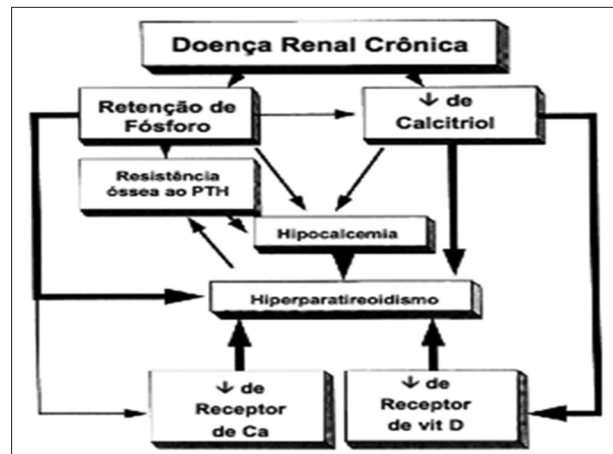
por um período mínimo de 5h, durante o qual, a DP deve ser interrompida (cavidade abdominal vazia). Sabe-se que, nesse período de 5h, a concentração de alumínio sérico atinge seu pico máximo após a infusão de DFO;

- Biópsia Óssea: realizada na crista íliaca, é o padrão-ouro para o diagnóstico de doença óssea, seja ela de alta remodelação (HPTS e doença mista) ou baixa remodelação (doença adinâmica e osteomalácia) e, ainda, quando ocorre a intoxicação por alumínio associada a qualquer uma delas. A presença de pelo menos 20% da superfície óssea trabecular recoberta por alumínio, detectada através da coloração por solocromo azurine, é considerada diagnóstica da intoxicação óssea por esse metal.¹⁶ Mas, por ser um exame invasivo, a biópsia óssea é recomendada somente em algumas situações especiais, como fraturas inexplicadas, dor óssea persistente, hipercalcemia ou hipofosfatemia inexplicada, suspeita de toxicidade ao alumínio e, previamente, à PTx (quando o resultado do teste a DFO for suspeito) ou ao uso de bisfosfonatos.

TRATAMENTO DO HPTS

Para que o tratamento do HPTS obtenha o melhor resultado possível, é necessário que se tenha em mente a fisiopatologia do HPTS, para que possamos tentar controlar ou corrigir as várias alterações metabólicas, utilizando diferentes ferramentas disponíveis, como esquematizado na Figura 1.

Figura 1. Adaptada de: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. *Kidney Int Suppl.* 1999 Dec;73:S14-9. Review.



TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO DO HPTS

DIETA

O acúmulo do P em pacientes com HPTS se deve em parte pelo aumento da reabsorção óssea, pela ineficiência da diálise e pela ingestão de P. Assim, o P é proveniente dos ossos e da dieta, sendo as proteínas a principal fonte de P. Isto justifica a recomendação para que os pacientes sigam uma dieta com controle da ingestão de proteína.¹⁷ Em geral, a necessidade proteica de pacientes em diálise é alcançada com 1,0 a 1,2 g de proteína/kg/dia e recomenda-se que, do total de proteína, 50% devem ser proteínas de alto valor biológico (geralmente de origem animal). Vale ressaltar que a restrição proteica deve sempre ser criteriosa devido ao risco de desnutrição. Desta forma, o planejamento dietético para pacientes com hiperfosfatemia deve ser individualizado levando em consideração a ingestão atual de alimentos fontes de P, a necessidade proteica e hábitos alimentares. E, na maioria das vezes, em estágios mais avançados da DRC, é necessário também o uso de quelantes de P, principalmente lembrando que os níveis séricos de P não refletem seu verdadeiro acúmulo.¹⁸

ADEQUAÇÃO DE DIÁLISE

A adequação da diálise, considerando o tratamento do HPTS, é mais uma ferramenta utilizada para o controle do P e Ca.

Fósforo:

São vários os fatores que influenciam na remoção de P na hemodiálise: superfície da membrana, fluxo de sangue e dialisato, hematócrito, anticoagulação e exercício físico.¹⁹ É bem estabelecido que a concentração sérica do P cai aproximadamente 40% durante as primeiras 2-2,5 horas de diálise, depois se estabiliza. Entretanto, a remoção de P persiste, nesta fase a origem do P é intracelular que passa para o extracelular, não havendo alteração do P sérico.^{20,21}

Em alguns casos em que o paciente apresenta hiperfosfatemia incontrolável, apesar da dieta e quelantes, a prescrição de sessões de hemodiálise mais frequentes ou prolongadas contribuem para minimizar esta complicação.²²

Na DP, os fatores que influenciam na remoção de P são: função renal residual, característica de transporte da membrana peritoneal (alto transportador remove mais P), volume de líquido na cavidade, concentração da solução e modalidade da DP.²² Em conclusão, a

diálise adequada, em conjunto com a restrição de ingestão de P e a utilização de quelantes, é essencial para o controle da hiperfosfatemia em pacientes com DRC.⁴

Cálcio:

A concentração de Ca do dialisato é de grande importância na prevenção da hipercalcemia. Quando se utilizam concentrações de 3,5 mEq/l, a cada sessão de 4 horas de hemodiálise, um balanço positivo de 900 mg de Ca pode ocorrer, comparado com balanço neutro de Ca quando as concentrações de Ca do dialisato são de 3,0 mEq/l. Desta forma, pode-se evitar uma sobrecarga de Ca de até 2.700 mg por semana, ajustando-se o a concentração de Ca do banho da diálise para 3,0 mEq/l.^{4,17}

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO HPTS

QUELANTES À BASE DE CÁLCIO

Os quelantes que contêm Ca, como o carbonato ou acetato de Ca, geralmente são os de primeira escolha, por serem mais acessíveis e de menor custo. Eles se ligam, quelam o P na luz intestinal, diminuindo sua absorção no tubo digestivo. O principal problema associado a esses medicamentos à base de Ca é que eles frequentemente resultam em episódios transitórios de hipercalcemia, exigindo que se reduza a dose, ou até mesmo a suspensão, dos análogos da vitamina D ou dos ativadores seletivos dos receptores de vitamina D (VDR).^{17,23}

A suplementação com Ca, nos pacientes com DRC nos estágios 3-5 (conservador), deve ser cautelosa e apenas nos casos diagnosticados de hipocalcemia. Estudos em população normal²⁴ e em pacientes com DRC em tratamento conservador²⁵ já demonstraram um aumento do risco cardiovascular e da calcificação coronariana associados à suplementação de Ca.¹⁶

Atualmente, como a mortalidade cardiovascular é predominante entre os pacientes com DRC, tem-se limitado mais o uso de quelante de Ca, pelo aumento do risco de CV.

- Critérios de inclusão para uso de quelantes a base de cálcio:
 - DRC em fase não dialítica com níveis de P acima de 4,5 mg/dl;
 - DRC em fase dialítica com níveis de P acima de 5,5 mg/dl;
 - níveis séricos de Ca abaixo de 9,5 mg/dl.
- Critérios de exclusão para uso de quelantes a base de cálcio:

- níveis séricos de Ca igual ou acima de 9,5 mg/dl;
- presença de calcificações vasculares ou de partes moles;
- intolerância ao medicamento.
- Apresentação dos fármacos:
 - Carbonato de Ca 500 mg: comprimido com 250 mg de Ca elemento;
 - Carbonato de Ca 1250 mg: comprimido com 500 mg de Ca elemento;
 - Acetato de Ca 680 mg: comprimido com 170 mg de Ca elemento.
- Esquema de administração:
 - Carbonato de Ca: utilizar 0,5 a 2 g/dia por via oral, preferencialmente dividida em três vezes, junto com cada refeição, ajustado de acordo com os níveis de P e Ca;
 - Acetato de Ca: 1 a 2 comprimidos após as principais refeições, ajustado de acordo com os níveis de P e Ca.
- Tempo de Tratamento:
 - O tratamento é por tempo indeterminado, com ajustes de doses feitos periodicamente, sempre visando os níveis alvos de P.
- Benefícios esperados:
 - Redução nos níveis séricos de P para igual ou abaixo de 5,5 mg/dl (pacientes em diálise) e 4,5 mg/dl (pacientes em tratamento conservador);
 - Melhor controle do HPTS e suas complicações.
- Monitorização:
 - Deve ser feita por meio dos níveis séricos de P sérico e Ca:
 - DRC estágio 3: a cada 6 meses;
 - DRC estágio 4-5: a cada 3 meses;
 - DRC estágio 5D: mensalmente;
 - Ajustes de doses: a cada 2 semanas, independente do estágio da DRC.

CLORIDRATO DE SEVELAMER

É um polímero quelante de P que não contém Ca nem alumínio, indicado para o controle da hiperfosfatemia em pacientes com DRC em estágios avançados ou mesmo mais precoces, em que haja contra-indicação aos quelantes de P à base de cálcio. Entretanto, os estudos clínicos de fase III, com esse medicamento, foram realizados apenas em pacientes em programa de HD.

Bleyer *et al.*²⁶ observaram que, durante o tratamento com sevelamer, 5% dos pacientes apresentaram pelo

menos um episódio de calcemia superior a 11 mg/dl, enquanto no grupo dos que receberam acetato de Ca, 22% apresentaram aquele efeito colateral. Devido ao fato de o sevelamer diminuir os níveis de P e não aumentar os de Ca, há a hipótese de que o uso desse medicamento possa evitar ou retardar calcificações extra-esqueléticas, principalmente em vasos.

Goodman *et al.*²⁷ estudaram a presença de calcificações coronarianas, por tomografia computadorizada com emissão de elétrons, em 39 pacientes jovens em diálise, comparados com 60 indivíduos sadios da mesma faixa etária. A incidência de calcificação coronariana foi maior nos pacientes com DRC, e, dentre estes, foi predominante nos pacientes mais velhos, nos que apresentavam os maiores valores de P, produto Ca-P e ingestão de Ca, sob a forma de quelantes de P, comparados aos pacientes sem calcificações.

Chertow *et al.*²⁸ compararam sevelamer com quelantes de P à base de Ca em pacientes em HD e, com o uso de tomografia computadorizada com emissão de elétrons, mostraram que os pacientes do grupo que usou sevelamer não apresentaram progressão nas calcificações, enquanto os que usaram quelantes à base de Ca o fizeram de forma significativa.

Pela existência de dados na literatura relacionando a presença de calcificações vasculares com aumento no risco de eventos cardiovasculares e mortalidade^{29,30} postulou-se que a utilização de quelantes livres de Ca, como o sevelamer, por apresentar menor incidência de hipercalcemia, apresentaria menor incidência de calcificações ectópicas vasculares e, conseqüentemente, poderia diminuir a mortalidade destes pacientes.

- Critérios de inclusão para uso de cloridrato de sevelamer:
 - DRC em programa de diálise (peritoneal ou hemodiálise) há, pelo menos, 3 meses;
 - P sérico persistentemente igual ou superior a 5,5 mg/dl, com Ca sérico acima de 9,5 mg/dl;
 - contra-indicação para o uso de quelante à base de cálcio.
- Critérios de exclusão para uso de cloridrato de sevelamer:
 - hipersensibilidade ao medicamento.
- Apresentação do fármaco:
 - Cloridrato de Sevelamer: comprimido revestido de 800 mg.
- Esquemas de Administração:

- Cloridrato de Sevelamer: iniciar com 800 mg junto às três principais refeições. A dose pode ser aumentada ou diminuída em um comprimido por refeição em intervalos de duas semanas. A dose máxima recomendada é de 8.000 mg/dia.
- Tempo de tratamento:
 - Indeterminado.
- Benefícios esperados:
 - controle da hiperfosfatemia;
 - diminuição dos episódios de hipercalcemia com menor risco de calcificações extraósseas;
 - melhor controle do HPTS e suas complicações.
- Monitorização:
 - como recomendado aos quelantes de P à base de Ca.

REPOSIÇÃO DE VITAMINA D

A 25(OH) VD representa o estoque corporal de vitamina D e não deve ser confundida com a 1,25 vitamina D (calcitriol), que é um hormônio. É por meio de sua dosagem sérica que se estabelece o diagnóstico de hipovitaminose D, que é classificada em deficiência e insuficiência. Indivíduos com níveis séricos de 25(OH) VD inferiores a 15 ng/ml são classificados como deficientes em vitamina D, e aqueles cujos níveis encontram-se entre 16 e 30 ng/ml, como insuficientes.

A reposição da vitamina D passou a ter maior importância com a comprovação de que outros tecidos, além do renal, também apresentam a enzima 1 α -hidroxilase e são capazes de uma produção local de calcitriol. O papel desta produção autócrina-parácrina está envolvido em várias funções fisiológicas como: regulação de citocinas, vias inflamatórias e fibróticas, sistema renina-angiotensina, sistema cardiovascular, modulação da resposta imune, crescimento e diferenciação celular e outros.³¹

A prevenção e o tratamento da hipovitaminose D nos pacientes com DRC estágios 3 e 4 têm sido preconizados, visando reduzir a frequência e a gravidade do HPTS.^{6,32} Poucos são os estudos que avaliaram a efetividade da suplementação com vitamina D na DRC. A suplementação com ergocalciferol reduziu os níveis de PTH intacto nos pacientes com DRC estágio 3.³³ Nos pacientes em HD ou DP, a reposição de ergocalciferol foi segura

e efetiva para normalizar os níveis de 25(OH)VD, o mesmo não ocorrendo com os níveis de PTH intacto.³⁴ Deve-se ressaltar que o calcitriol não deve ser usado para tratar a hipovitaminose D.

- Critérios de inclusão para reposição de vitamina D:
 - Hipovitaminose D: níveis séricos abaixo de 30 ng/mL, presentes em todos os estágios da DRC.
- Critérios de exclusão reposição de vitamina D:
 - Níveis séricos de Ca, acima do limite superior da normalidade;
 - Intolerância à medicação.
- Apresentação do fármaco:
 - Colecalciferol ou Ergocalciferol: comprimidos de 200 UI;
 - Soluções manipuladas de vitamina D₃ ou D₂, em várias concentrações.
- Esquema de administração:
 - Como comentado acima, não há consenso na literatura sobre níveis séricos ideais de vitamina D. Desta forma, recomenda-se a suplementação com vitamina D₂ ou vitamina D₃ quando os níveis de 25(OH)VD forem inferiores a 30 ng/ml, para pacientes com DRC 3-5 e 5D¹⁶ (Tabela 2), o seguinte esquema:

As apresentações de vitamina D associadas a Ca ou outras vitaminas não são recomendadas.

TABELA 2 SUPLEMENTAÇÃO COM ERGOCALCIFEROL (VITAMINA D2) OU COLECALCIFEROL (VITAMINA D3) COM BASE NOS NÍVEIS SÉRICOS DE 25(OH)VD		
Nível sérico (μ g/mL)	Dose de ergocalciferol ou colecalciferol	Tempo de suplementação
< 5	50.000 UI/sem/12 sem. Após, 50.000 UI/mês	6 meses e repetir dosagem 25(OH)VD
5 - 15	50.000 UI/sem/4 sem. Após, 50.000 UI/mês	6 meses e repetir dosagem 25(OH)VD
16 - 30	50.000 UI/mês	6 meses e repetir dosagem 25(OH)VD

- Tempo de administração
 - Indeterminado, até que se reponha os estoques de vitamina D, ou seja, quando o nível sérico de 25(OH)VD estiver igual ou acima de 30 ng/mL.
- Monitoração:
 - Durante a suplementação com vitamina D₂ ou D₃, os níveis séricos de Ca e P devem ser analisados a cada 3 meses;
 - Se os níveis séricos de Ca forem superiores aos limites de referência do método, suspender a suplementação;
 - Se o P sérico for superior ao valor de referência, inicia-se ou ajusta-se a dose

de quelantes de P. Se após essa conduta a fosfatemia persistir elevada, suspender a suplementação com vitamina D₂ ou D₃.

- Benefícios esperados:
 - Reposição do estoque de vitamina D, para que ocorra eficiente conversão em calcitriol;
 - Restaurar os efeitos não clássicos da vitamina D nos diversos tecidos;
 - Controlar níveis séricos do PTH intacto.

CONTROLE DA SECREÇÃO DO PTH INTACTO

Os níveis séricos ideais de PTH intacto para pacientes com DRC, seja em tratamento conservador ou em diálise, continuam a desafiar os nefrologistas. Fatores ligados à metodologia empregada na dosagem do PTH intacto e a falta de correlação entre histologia óssea e valores intermediários do hormônio dificultam a determinação de níveis ótimos do PTH intacto.^{35,36} Estudos mostraram associação entre aumento da mortalidade e níveis reduzidos ou elevados de PTH intacto nos pacientes em diálise.^{37,38} Dessa forma, deve-se evitar manter os pacientes com níveis extremos e, portanto, a recomendação, mais recente, é a de se evitar valores abaixo de duas vezes ou acima de nove vezes o limite superior do método, visto que a doença adinâmica leva a calcificação vascular tanto quanto o HPTS.³⁹ Diante das considerações acima, sugerimos que o controle dos níveis séricos de PTH seja feito a partir de um PTH maior que 300 pg/ml,⁶ e que, durante o seguimento ao longo do tempo, deve-se intervir na conduta terapêutica quando detectado aumento ou redução dos níveis de PTH intacto fora da faixa recomendada.

Os pacientes com níveis de PTH intacto acima do limite superior de referência para o método devem ser avaliados quanto à presença de hipocalcemia, hiperfosfatemia ou fração de excreção de P elevada, e hipovitaminose D. Se os níveis séricos de PTH intacto permanecerem elevados apesar da correção dos fatores descritos, outra terapêutica deve ser associada. Sabemos que na DRC, a expressão do VDR e do receptor sensível ao Ca (CaR) está diminuída na paratireoide, dificultando o controle do HPTS.^{40,41} Nesse contexto, drogas que atuam na modulação e/ou na expressão desses receptores, como calcitriol, seus análogos ou ativadores seletivos do VDR e calcimiméticos, podem ser benéficos no

tratamento do HPTS.^{42,43} Estas drogas devem ser instituídas na dependência dos níveis séricos de Ca e P. Dessa forma, pacientes com hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia não devem utilizar calcitriol, seus análogos ou ativadores seletivos do VDR e, pacientes com hipocalcemia não devem ser tratados com calcimiméticos.

CALCITRIOL E ANÁLOGOS DA VITAMINA D

Estudos clínicos randomizados (ECRs), usando calcitriol ou alfacalcidol quando comparados com placebo,^{44,45} demonstraram que o calcitriol reduzia os níveis séricos de marcadores do metabolismo ósseo, tanto séricos como de biópsia óssea e, no caso do alfacalcidol, apresentaram melhora dos índices bioquímicos e histológicos.¹⁶ Apesar disso, as evidências de que estes desfechos laboratoriais resultem em melhores desfechos clínicos ainda são fracas.¹⁶ Não existem ECRs com desfechos clínicos primários ou secundários avaliando o uso de calcitriol e alfacalcidol para tratamento de HPTS em pacientes em diálise.

O calcitriol pode ser administrado tanto nas formas diária por via oral ou intermitente (em pulso), via intravenosa ou oral, 2 a 3 vezes por semana. A administração intermitente parece ser mais efetiva para controlar os níveis de PTH intacto do que a forma diária.^{34,46,47} No entanto, não há um consenso na literatura sobre a melhor via de administração, assim como a melhor dose e frequência.⁴⁸ Tampouco há consenso sobre o uso de calcitriol intermitente oral ou intravenoso. O K/DOQI analisou quatro ECRs, nos quais a administração intermitente, intravenosa, de calcitriol foi comparada com a oral, concluindo que a via intravenosa foi mais efetiva na supressão dos níveis de PTH intacto.^{47,49} No entanto, estes estudos apresentam diferenças metodológicas que limitam os resultados. Dois destes compararam tratamento oral diário com tratamento intravenoso intermitente (3x/semana) e, portanto, não é possível concluir que o tratamento oral intermitente é menos efetivo que o intravenoso.^{47,50} Slatopolsky *et al.*⁵¹ compararam o uso das formas oral e intravenosa intermitentes e demonstraram que a intravenosa era mais efetiva. Outros estudos não observaram diferença entre as formas de administração.^{52,53} No HPTS, leve a moderado, tanto a via oral como a intravenosa são efetivas. Nas formas mais graves, a terapia intravenosa é mais eficaz.⁵³ No entanto, faltam na literatura estudos clínicos que definam a melhor forma de administrar calcitriol.

Nos pacientes em HD recomenda-se o uso intravenoso quando a dose for superior a 1 µg. Para pacientes em DP ou em tratamento conservador recomenda-se o uso oral, preferencialmente à noite.

As doses iniciais de calcitriol devem ser ajustadas de acordo com os níveis de PTH intacto e gravidade do HPTS. O ajuste da dose deve ser realizado, no mínimo, a cada 4 semanas, conforme os níveis de PTH intacto, Ca e P. Estudos prospectivos mostram que pacientes com HPTS grave precisam de doses mais elevadas de calcitriol.^{54,55} Os principais efeitos adversos do tratamento com calcitriol são a maior absorção intestinal de Ca e P, podendo causar hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia,⁴⁴ além de doença óssea adinâmica.⁵⁵ Por tais motivos, os níveis séricos de PTH intacto, Ca e P devem ser monitorados no curso do tratamento com calcitriol. Diversos fatores estão associados à falta de resposta ao uso de calcitriol: o volume das glândulas paratireoides, a menor sensibilidade ao Ca, a menor densidade de VDR ou o desenvolvimento de hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia.^{41,56}

- Critérios de inclusão para o uso de calcitriol e análogos da vitamina D:

Nos pacientes em que o PTH intacto não é corrigido ou apresentam aumento progressivo apesar da dieta, da diálise adequada e do uso apropriado de quelantes.
- Critérios de exclusão para o uso de calcitriol e análogos da vitamina D:

Pacientes com P acima de 5,5 mg/dl e ou com Ca acima do limite superior do método devem ter estas alterações corrigidas antes da utilização destes medicamentos.
- Apresentação:

Calcitriol: cápsulas de 0,25 µg e ampolas de 1 µg para uso intravenoso.
- Esquema de administração:
 - Pacientes com DRC estágios 3 e 4: dose inicial de 0,25-0,5 µg/dia;
 - Pacientes com DRC estágio 5: dose inicial de 0,25-0,5 µg/dia ou 0,5-1 µg (0,02 µg/kg), 3 vezes por semana;
 - Pacientes com DRC estágio 5D (dialítico):
 - a) Via oral: 0,25-0,5 µg/dia ou 0,5-1 µg (0,02 µg/kg), 3 vezes por semana, após a diálise; nos casos de diálise peritoneal pode-se utilizar a dose de 0,5-1 µg, 2-3 vezes por semana;
- b) Via intravenosa: 1-2 µg, 3 vezes por semana, após a diálise.

As doses de calcitriol serão ajustadas de acordo com os níveis séricos de Ca e P, com aumentos de 0,25 a 0,5 µg, a cada 4 semanas, e de acordo com os níveis séricos de PTH intacto, dosados trimestralmente. No casos de hiperfosfatemia e/ou hipercalcemia, a medicação deverá ser imediatamente descontinuada, até que os níveis séricos de Ca e/ou P retornem aos parâmetros da normalidade. A administração de calcitriol deve, então, ser reiniciada em dose mais baixa. A dose de calcitriol pode ser reduzida à medida que os níveis de PTH intacto decresçam em resposta à terapêutica. Não existem doses máximas recomendadas deste medicamento.

O alfacalcidol não foi considerado nesta proposta terapêutica por ser pouco utilizado na prática clínica pelos nefrologistas, no Brasil.

Pacientes submetidos à paratireoidectomia

As doses de calcitriol nestes pacientes dependem principalmente dos níveis séricos de Ca e, no período de “fome óssea”, podem chegar a 7 µg por dia, e o tratamento pode se estender por mais de 6 meses.
- Tempo de tratamento:

Os pacientes em uso de calcitriol devem ter o tratamento interrompido quando apresentarem níveis séricos de PTH intacto abaixo de duas vezes o limite superior do normal ou efeitos adversos (hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia), conforme exposto no item monitorização.
- Benefícios esperados:
 - controle do HPTS com melhora dos sintomas;
 - melhora das alterações metabólicas e ósseas;
 - prevenção de fraturas e alterações cardiovasculares;
 - melhora da qualidade de vida.
- Monitorização:
 - Paciente, em tratamento, com DRC 3: dosar Ca e P sérico a cada 3 meses e PTH intacto e FA a cada 6 meses;

- Paciente com DRC 4-5: dosar Ca e P a mensal ou a cada 3 meses e PTH intacto e FA a cada 3 meses;
- Paciente com DRC 5D: o controle do tratamento deve ser feito por meio da dosagem mensal de PTH intacto, Ca e P até que os níveis de PTH intacto estejam estáveis, dentro da faixa recomendada (adendo). A seguir, o PTH intacto e FA podem ser dosados a cada 3 meses.

As doses iniciais de calcitriol devem ser ajustadas de acordo com os níveis de PTH intacto e gravidade do HPTS. Em pacientes que tenham anormalidades identificadas nos exames iniciais de monitorização é aconselhável aumentar a frequência destes exames para a identificação de padrões e tratamento de possíveis efeitos adversos. Em pacientes que, durante o tratamento, apesar de tentativas de redução de dose, desenvolverem hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia, a troca por ativadores seletivos de VDR e/ou a adição de calcimiméticos deve ser considerada. Os pacientes, nos diferentes esquemas terapêuticos, que apresentarem diminuição dos níveis de PTH intacto abaixo de duas vezes o limite superior do método, devem ter suas medicações reduzidas ou suspensas.

ATIVADORES SELETIVOS DOS RECEPTORES DE VITAMINA D (PARICALCITOL)

O Paricalcitol é empregado no tratamento de pacientes com HPTS desde 1998, sendo considerado um ativador mais seletivo do receptor da vitamina D (VDR) que o calcitriol, pois diminui a secreção de PTH intacto com menor taxa de incidência de hipercalcemia e hiperfosfatemia.⁵⁷⁻⁵⁹ Um exemplo é o estudo realizado por Lund *et al.*⁶⁰ em pacientes com DRC em HD, demonstrando que, com paricalcitol, os pacientes absorvem 14% menos Ca comparado com calcitriol.

Sprague *et al.*,⁶¹ em um estudo duplo-cego randomizado, avaliaram a eficácia do calcitriol e paricalcitol em suprimir a produção de PTH intacto. Esses autores mostraram que ambas as drogas foram eficazes; porém, os pacientes tratados com paricalcitol controlaram mais rapidamente os níveis de PTH intacto. Esse estudo revelou também que, nos pacientes tratados com paricalcitol, a hipercalcemia mantida foi menos frequente. Uma meta-análise, publicada recentemente, reuniu 9 estudos (832 pacientes) comparando paricalcitol com placebo, em pacientes com DRC

estágios 2-5. O paricalcitol foi efetivo em reduzir o PTH intacto, sem aumento significativo na calcemia.⁶²

As complicações ósseas do HPTS podem levar à perda de massa óssea e aumento de fraturas. Estudos experimentais demonstraram que o paricalcitol atua na remodelação óssea de forma distinta ao calcitriol, ou seja, melhora a formação sem tanta interferência na reabsorção, o que seria um ganho quanto a qualidade do tecido ósseo.

- Critérios de inclusão para o uso de ativadores seletivos dos receptores de vitamina D (Paricalcitol):
 - Pacientes com PTH intacto superior a 300 pg/mL ou com tendência elevação, apesar da dieta, da diálise adequada e do uso apropriado de quelantes;
 - Pacientes em tratamento (pulsoterapia) com calcitriol VO, que necessitem de uma dose ≥ 1 micrograma/sessão de hemodiálise;
 - Pacientes em uso de cinacalcete que apresentem hipocalcemia e/ou necessitem da associação de paricalcitol para atingir os níveis alvo de PTH
- Critérios de exclusão para o uso de ativadores seletivos dos receptores de vitamina D (paricalcitol): Pacientes com P acima de 5,5 mg/dl e ou com Ca acima do limite superior do método devem ter estas alterações corrigidas antes da utilização deste medicamento.
- Apresentação:
 - Paricalcitol: solução injetável de 0,5 µg/ml.
- Esquema de administração:
 - Paricalcitol: deve ser administrado por via intravenosa, *in bolus*, com infusão lenta para minimizar a dor (pelo menos 30 segundos de duração), em dias alternados, a qualquer momento durante a diálise.

A dose inicial pode ser baseada na massa corpórea ou no nível sérico de PTH:

 - Cálculo da dose inicial baseada no peso do paciente: varia de 0,04 µg/kg a 0,1 µg/kg, sendo considerada 0,07 µg/kg uma média adequada para a maioria dos pacientes. Sugerimos doses menores para aqueles pacientes que apresentarem PTH menos elevados e doses maiores para os pacientes com HPTS grave, com níveis elevados de PTH. Consideramos, na prática clínica, que esta é a forma mais adequada de cálculo de dose inicial do paricalcitol;

- Cálculo da dose inicial, baseada no nível sérico de PTH intacto, usando a fórmula: dose inicial (µg) = nível basal de PTH intacto (pg/ml)/80, por sessão de diálise. Entretanto, recomenda-se que, inicialmente, o PTH intacto seja dividido por 100 ou 120, por sessão de diálise, visando maior segurança com relação ao uso da droga, até se observar a velocidade de queda do PTH intacto, reajustando posteriormente;
- Ajuste da dose: em caso de hipercalcemia, a dose de paricalcitol deverá ser imediatamente reduzida ou interrompida, até que este parâmetro seja normalizado. A seguir, paricalcitol pode ser reiniciado com uma menor dose. Se uma resposta satisfatória não for observada, a dose poderá ser elevada em 2 a 4 µg, a intervalos de 2-4 semanas. Se, em qualquer momento, o nível de PTH intacto reduzir para níveis abaixo de 150 pg/ml, a dosagem de paricalcitol deve ser diminuída ou interrompida, reiniciando após 2-4 semanas com metade da dose. Apesar da recomendação em bula, de 2-4 semanas para titulação da dose, sugerimos, para maior segurança, que se aguarde 4 semanas, após a verificação dos níveis séricos de Ca, P, PTH.

A Tabela 3 mostra as recomendações para titulação da dose:

Tabela 3	Doses sugeridas
Nível de PTHi	Dose de paricalcitol
PTHi igual ou em elevação	Aumentar em 2 ou 4 µg
PTHi em diminuição de menor do que 30%	Aumentar em 2 ou 4 µg
PTHi em diminuição de maior do que 30% e menor do que 60 %	Manter
PTHi em diminuição de maior do que 60%	Diminuir em 2 ou 4 µg
PTHi em diminuição de menor do que 150 pg/mL	Diminuir em 2 ou 4 µg
PTHi uma e meia a três vezes o limite superior normal (150 a 300 pg/mL)	Manter

- Diminuição das indicações cirúrgicas para o tratamento do HPTS;
- Aumento da qualidade de vida destes pacientes com a resposta terapêutica obtida.
- Monitorização:
 - Durante qualquer período de ajuste de dose, o Ca e P séricos devem ser monitorados mais frequentemente, podendo ser necessárias dosagens semanais ou a cada duas semanas. Depois de estabelecida a dose de manutenção, as dosagens passam a ser mensais como já realizadas de forma padrão;
 - Os níveis de PTH intacto devem ser monitorados em 4 semanas após o início do tratamento e, mensalmente, até atingir doses de manutenção. A partir de então, a dosagem de PTH intacto deverá ser realizada trimestralmente ou conforme necessidade, identificada pelo médico.

CALCIMIMÉTICOS

Atualmente, o cloridrato de cinacalcete é o único produto que atua no receptor de cálcio (CaR) das células paratireoides, o principal regulador da secreção do PTH, reduzindo a liberação do hormônio e ao mesmo tempo controlando simultaneamente os níveis e Ca e P.⁶³ A sua indicação formal é para os pacientes portadores de DRC 5D.

Moe *et al.*,⁶⁴ em uma análise secundária de três estudos, em que compararam a eficácia da terapêutica habitual (uso de quelantes de P associados a calcitriol, seus análogos ou ativadores seletivos do VDR) contra um grupo de pacientes que utilizaram a terapêutica habitual acrescida de cinacalcete), mostraram que o acréscimo desta droga permitiu que maior proporção de pacientes atingissem níveis adequados de Ca, P e PTH intacto. Em 2008, Messa *et al.*⁶⁵ publicaram outro estudo com 552 pacientes. O cinacalcete reduziu significativamente em 71% o PTH intacto para níveis ≤ 300 pg/ml, enquanto o grupo controle apresentou redução de somente 22%. A maior efetividade do cinacalcete no controle dos níveis de PTH intacto e do produto Ca-P foi observada independentemente do nível basal de PTH intacto. Dois outros estudos também foram publicados em 2008,^{66,67} com resultados favoráveis ao cinacalcete no controle do PTH intacto e dos níveis de Ca e P.

- Tempo de Tratamento:
 - O tratamento é por tempo indeterminado.
- Benefícios esperados:
 - Melhor controle do HPTS, com menor incidência de hiperfosfatemia e hipercalcemia, possibilitando um tratamento com menos complicações e interrupções, melhorando sua efetividade;

Cunningham *et al.*⁶⁸ publicaram uma análise agrupada de 4 estudos comparando o uso de cinacalcete com placebo. O grupo cinacalcete apresentou, significativamente, menor número de fraturas e menor taxa de hospitalização cardiovascular.

O maior estudo randomizado (EVOLVE), com 3.883 pacientes, avaliando o uso de cinacalcete contra placebo, foi publicado recentemente.⁶⁹ Os pacientes incluídos tinham HPTS moderado e grave. O seguimento do estudo foi de 64 meses. O desfecho primário (composto) foram sobrevida e o tempo para o primeiro evento cardiovascular não fatal (infarto, hospitalização por angina instável, insuficiência cardíaca, ou evento vascular periférico). Outros desfechos clínicos avaliados foram morte por eventos cardiovasculares, acidente vascular cerebral, fratura óssea e paratireoidectomia. De maneira global, o cinacalcete não diminuiu significativamente o risco para o desfecho composto primário avaliado (7%). Em análise multivariada, ajustada por características dos pacientes, houve benefício a favor do uso de cinacalcete. O uso de cinacalcete demonstrou eficácia estatisticamente significativa em reduzir o risco de PTx em 56% dos pacientes.² Algumas limitações deste estudo devem ser consideradas. Inicialmente, ocorreu menor taxa de eventos do que o esperado, exigindo um prolongamento do seguimento do estudo, elevando, assim, a taxa de abandono relacionada aos efeitos colaterais, no grupo que recebeu cinacalcete. Outro fato é que 19,8% dos pacientes do grupo placebo passaram a receber cinacalcete antes da ocorrência de um evento primário, diminuindo o poder estatístico do estudo.

É importante reafirmar que o cinacalcete é mais uma ferramenta terapêutica para o tratamento do HPTS, e que geralmente é utilizada em associação a outras drogas, principalmente aos análogos da vitamina D, na prevenção ou correção da hipocalcemia, e ainda aos quelantes de P.

- Critérios de inclusão para uso do cloridrato de cinacalcete:

Pacientes com níveis de PTH intacto > 300 pg/ml, nas seguintes situações:

- mesmo após o controle do Ca e P;
- com controle do Ca, porém com P persistentemente elevado;
- com Ca elevado e P controlado;
- com persistência de Ca e/ou P elevados;
- sob contra-indicação cirúrgica devido ao elevado risco cardiovascular.

- Critérios de exclusão para uso do cloridrato de cinacalcete:
 - alergia ao medicamento;
 - hipocalcemia.
- Apresentação:
 - Cloridrato de cinacalcete: comprimidos de 30 mg.
- Esquema de administração:

A dose inicial recomendada para adultos é de 30 mg uma vez por dia, após a maior refeição, sendo geralmente, após o almoço. Essa dose pode ser ajustada a cada 2-4 semanas, aumentando para 60-90-120-180 mg, que é a dose máxima, uma vez ao dia, sempre acompanhando os níveis de Ca, P e PTH intacto. Entretanto, recomendamos que esta titulação da dose seja realizada de forma mais segura, em 30-60 dias, considerando o nível sérico do PTH inicial e a disponibilidade da sua dosagem antes do aumento da droga. O paciente pode ser mantido por até 3 meses com as mesmas doses, principalmente os que apresentarem maior sensibilidade ao aumento das mesmas. O paciente só deve iniciar o cinacalcete se apresentar Ca total > 8,4 mg/dl ou valores dentro ou acima da referência de normalidade do método. Pacientes tratados com calcimiméticos que desenvolvam hipocalcemia devem ter a droga suspensa ou sua dose reduzida, de acordo com a gravidade da hipocalcemia e quadro clínico apresentado pelo paciente. Nesta situação, considerar a adição de calcitriol, seus análogos ou ativadores seletivos do VDR ao esquema terapêutico, que corrigiria a hipocalcemia e ainda poderia ser usado como pulsoterapia. Outra alternativa a considerar também seria a substituição do sevelamer por quelantes a base de cálcio.
- Tempo de Tratamento:

O tempo de tratamento, assim como em relação a outras drogas, é indeterminado. A dose ideal do cinacalcete é determinada quando o PTH intacto ficar próximo a 300 pg/ml e deverá ser descontinuada quando o PTH intacto for menor que 150 pg/ml ou, quando ocorrer intolerância e/ou hipersensibilidade à medicação.
- Benefícios Esperados:
 - melhor controle do HPTS;
 - melhor qualidade de vida;

- regressão de calcificações de partes moles;
- menor progressão de calcificações vasculares;
- melhora das alterações ósseas com diminuição do risco de fraturas;
- menor risco de complicações cardiovasculares reduzindo internações hospitalares;
- diminuição significativa das indicações de PTx.
- Monitorização:
 - Durante qualquer período de ajuste de dose, o Ca sérico deve ser monitorado frequentemente, podendo ser necessária dosagem semanal ou a cada duas semanas. Depois de estabelecida a dose de manutenção, a dosagem passa a ser mensal, como já realizada de forma padrão;
 - Os níveis séricos de PTH intacto devem ser monitorados em 4 semanas após o início do tratamento e, mensalmente, até atingir as doses de manutenção. A partir de então, a dosagem de PTH intacto deverá ser realizada de forma trimestral ou, conforme a necessidade, identificada pelo médico.

TRATAMENTO DA INTOXICAÇÃO ALUMÍNICA ASSOCIADA AO HPTS

O alumínio no sangue é pouco dialisável por ser amplamente ligado a proteínas, principalmente a transferrina. Após a infusão de DFO, há uma mobilização do alumínio dos depósitos tissulares, sua deslocação da transferrina e da formação de uma fração ultrafiltrável do alumínio sérico, passível de remoção através das membranas utilizadas na diálise.

- Critérios de inclusão para o uso do DFO:
 - pacientes sintomáticos ou não, com teste do DFO positivo para intoxicação alumínica;
 - pacientes com diagnóstico de intoxicação alumínica, detectada pela biópsia óssea, associado a qualquer tipo de doença óssea da DRC.
- Critério de exclusão para o uso do DFO:
 - intolerância à droga.
- Apresentação:
 - Desferroxamina: frasco-ampola com 500 mg de pó liofilizado + ampolas de 5 ml de água destilada.
- Esquema de administração:
 - A dose preconizada de DFO é de 5 mg/kg, administrada uma vez por semana, após

desligada a HD. Deve ser administrada na 1ª ou 2ª sessão de HD da semana. Nos pacientes submetidos à DP, recomenda-se a administração de DFO via intraperitoneal, na mesma dose e frequência preconizadas para os pacientes em HD.³³ A medicação deve ser infundida por ocasião da troca de maior permanência, ou seja, na troca noturna nos pacientes em CAPD. Já na DPA, a DFO deve ser infundida no período em que a diálise esteja desligada;

- Durante o tratamento com DFO, a exacerbação do HPS pode ser observada devido à retirada do alumínio dos vários tecidos do organismo, principalmente das paratireoides e osso.^{70,71} A hemoglobina e o volume corpuscular médio aumentam, enquanto que a ferritina diminui, em decorrência da ação quelante da DFO sobre os depósitos de ferro, sendo que a melhora da anemia da DRC pode ser observada.⁷²
- Tempo de tratamento:
 - É variável, por um período de três meses a um ano.
- Benefícios esperados:
 - melhora da remodelação óssea;
 - melhora do controle da anemia.
- Monitorização:
 - O controle do tratamento pode ser feito por meio do teste com DFO ou da biópsia óssea.

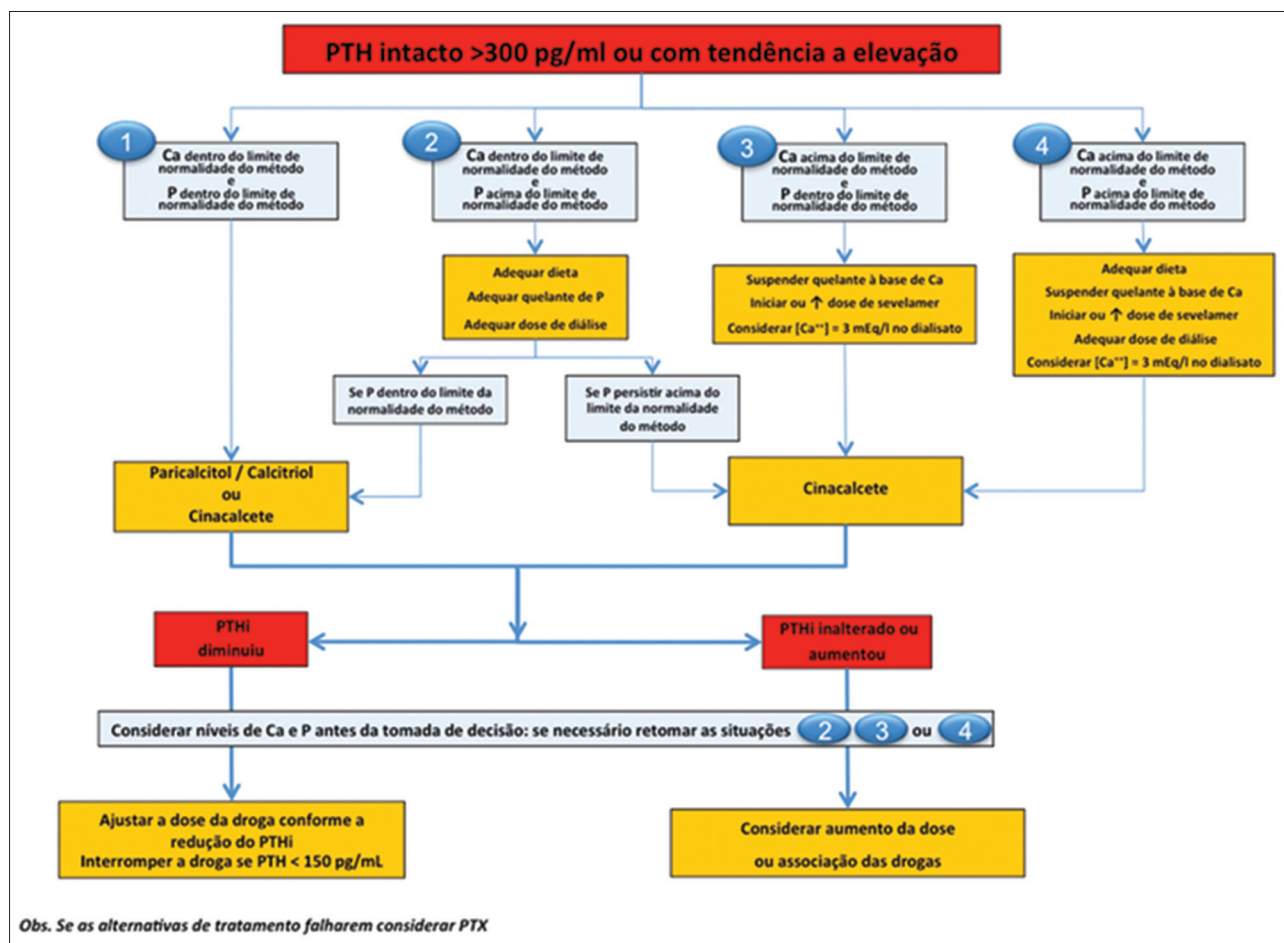
TRATAMENTO CIRÚRGICO DO HPTS: PARATIREOIDECTOMIA (PTx)

Muitas vezes, o diagnóstico do HPTS é feito tardiamente, quando já se tem uma doença óssea grave, frequentemente acompanhada de fraturas, calcificações vasculares e importante deterioração da qualidade de vida. Muitos desses casos já não respondem a tratamento clínico e, portanto, têm indicação de PTx. Entretanto, esta opção nem sempre é viável, por falta de condições clínicas do paciente, falta de profissionais e centros especializados, fazendo com que os pacientes aguardem a cirurgia por tempo indeterminado e, frequentemente, vão a óbito antes da realização da mesma.⁷³

Atualmente, as técnicas de PTx mais usadas são:^{74,75}

- PTx total com implante em membro superior ou tórax;
- PTx subtotal.

Figura 2. Esquema terapêutico (algoritmo) sugerido para tratamento do HPTS.



Ca: Cálcio; P: Fósforo; PTH: Paratormônio.

CONCLUSÃO

O HPTS é uma complicação grave da DRC, de causa multifatorial, que acomete vários órgãos e tecidos, exercendo um papel importante na mortalidade desses pacientes, e que necessita da associação de vários medicamentos e, por vezes, de tratamento cirúrgico, para seu controle.

REFERÊNCIAS

- Sesso Rde C, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, Santos DR. Chronic di-alysis in Brazil: report of the Brazilian dialysis census, 2011. *J Bras Nefrol* 2012;34:272-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20120009>
- Cuppari L, Carvalho AB, Draibe SA. Vitamin D status of chronic kidney disease pa-tients living in a sunny country. *J Ren Nutr* 2008;18:408-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/jrn.2008.05.004>
- Araújo SM, Ambrosioni P, Lobão RR, Caorsi H, Moysés RM, Barreto FC, et al. The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: an overview. *Kidney Int Suppl* 2003;S54-6. PMID: 12753266
- Cronin RE, Quarles LD. Treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. In: Berns JS, Post TW, editors. *UpToDate*. 17. 2a ed. Waltham: UpToDate; 2009.
- Drüeke TB. Renal osteodystrophy: management of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:32-3. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/ndt/15.suppl_5.32
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabo-lism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1-201.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.1998.v31.pm9531176>
- González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 2004;24:503-10.
- Boudville NC, Hodsman AB. Renal function and 25-hydroxyvitamin D concentrations predict parathyroid hormone levels in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2621-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl201>
- Mucsi I, Almási C, Deák G, Marton A, Ambrus C, Berta K, et al. Serum 25(OH)-vitamin D levels and bone metabolism in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 2005;64:288-94. PMID: 16240900 DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CNP64288>
- Khaw KT, Sneyd MJ, Compston J. Bone density parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle aged women. *BMJ* 1992;305:273-7. PMID: 1392857 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.305.6848.273>
- Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989;2:1104-5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)91124-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)91124-0)

13. Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol* 2008;30:2-3.
14. Cannata JB, Douthat W, Acuña G, Fernandez Martin JL. Aluminum toxicity: the role of prevention. *Live Chem Rep* 1994;11:207-13.
15. D'Haese PC, Couttenye MM, Goodman WG, Lemoniatou E, Digenis P, Sotornik I, et al. Use of the low-dose desferrioxamine test to diagnose and differentiate between patients with aluminium-related bone disease, increased risk for aluminium toxicity, or aluminium overload. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1874-84. PMID: 8592597
16. Carvalho AB, Gueiros AP, Gueiros JE, Neves CL, Karohl C, Sampaio E, et al. Guide-lines on bone mineral disorder in chronic kidney disease-addendum chapter 2. *J Bras Nefrol* 2012;34:199-205.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: hiperfosfatemia na insuficiência renal crônica. Portaria SAS/MS no 225 de 10 de maio de 2010.
18. de Carvalho AB, Cuppari L. Controle da hiperfosfatemia na DRC. *J Bras Nefrol* 2011;33:51-56.
19. Avesani CM, Trolonge S, Deléaval P, Baria F, Mafra D, Faxén-Irving G, et al. Physical activity and energy expenditure in haemodialysis patients: an international survey. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2430-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr692>
20. Kjellstrand CM, Ing TS, Kjellstrand PT, Odar-Cederlof I, Lagg CR. Phosphorus dynamics during hemodialysis. *Hemodial Int* 2011;15:226-33.
21. Wang M, Li H, Liao H, Yu Y, You L, Zhu J, et al. Phosphate removal model: an observational study of low-flux dialyzers in conventional hemodialysis therapy. *Hemodial Int* 2012;16:363-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1542-4758.2012.00678.x>
22. Kuhlmann MK. Phosphate elimination in modalities of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Blood Purif* 2010;29:137-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000245640>
23. Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K, Giles K, Fryer P, Finch J, et al. Long-term effects of calcium carbonate and 2.5 mEq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int* 1989;36:897-903. PMID: 2615197 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1989.277>
24. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-54. PMID: 1730935 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.673491>
25. Russo D, Miranda I, Ruocco C, Battaglia Y, Buonanno E, Manzi S, et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int* 2007;72:1255-61. PMID: 17805238 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002518>
26. Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, Garrett B, Kant KS, Lynch D, et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:694-701. PMID: 10196011 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70221-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70221-0)
27. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478-83. PMID: 10816185 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200005183422003>
28. Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00434.x>
29. Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M, Fujimoto N, Higa N, Touma T, et al. Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2004;8:54-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-003-0260-0>
30. Ammirati AL, Dalboni MA, Cendoroglo M, Draibe SA, Santos RD, Miname M, et al. The progression and impact of vascular calcification in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2007;27:340-6.
31. Heaf JG, Joffe P, Marckmann P. Vitamin d and stage 5 chronic kidney disease: a new paradigm? *Semin Dial* 2012;25:50-8.
32. Figueiredo-Dias V, Cuppari L, Garcia-Lopes MG, de Carvalho AB, Draibe SA, Ka-mimura MA. Risk factors for hypovitaminosis D in nondialyzed chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2012;22:4-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2011.02.001>
33. Zisman AL, Hristova M, Ho LT, Sprague SM. Impact of ergocalciferol treatment of vitamin D deficiency on serum parathyroid hormone concentrations in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007;27:36-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000098561>
34. Mucsi I, Almási C, Deák G, Marton A, Ambrus C, Berta K, et al. Serum 25(OH)-vitamin D levels and bone metabolism in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 2005;64:288-94. PMID: 16240900 DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CNP64288>
35. Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, Chevenne D, Coumaros G, Lawson-Body E, et al. Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. *Kidney Int* 2006;70:345-50. PMID: 16788691 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001606>
36. Barreto FC, Barreto DV, Moysés RM, Neves KR, Canziani ME, Draibe SA, et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008;73:771-7. PMID: 18185506 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002769>
37. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:771-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001514>
38. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. 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* 2004;15:770-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000113243.24155.2F>
39. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;S1-130. PMID: 19644521
40. Imanishi Y, Inaba M, Kawata T, Nishizawa Y. Cinacalcet in hyperfunctioning parathyroid diseases. *Ther Apher Dial* 2009;13:S7-S11.
41. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993;92:1436-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI116720>
42. Baker LR, Muir JW, Sharman VL, Abrams SM, Greenwood RN, Cattell WR, et al. Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1986;26:185-91.
43. Malluche HH, Mawad H, Koszewski NJ. Update on vitamin D and its newer analogues: actions and rationale for treatment in chronic renal failure. *Kidney Int* 2002;62:367-74. PMID: 12109997 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00450.x>
44. Nordal KP, Dahl E. Low dose calcitriol versus placebo in patients with predialysis chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:929-36.
45. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN, Brown CB, Juttmann JR, Jordans JG, et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995;310:358-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.310.6976.358>

46. Liou HH, Chiang SS, Huang TP, Shieh SD, Akmal M. Comparative effect of oral or intravenous calcitriol on secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 1994;20:97-102. PMID: 7816008
47. Borazan A, Ustün H, Cefle A, Sekitmez N, Yilmaz A. Comparative efficacy of oral and intravenous calcitriol treatment in haemodialysis patients: effects on serum biochemistry and cytokine levels. *J Int Med Res* 2003;31:489-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/147323000303100604>
48. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93:69-77. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90682-2](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(92)90682-2)
49. Herrmann P, Ritz E, Schmidt-Gayk H, Schäfer I, Geyer J, Nonnast-Daniel B, et al. Comparison of intermittent and continuous oral administration of calcitriol in dialysis patients: a randomized prospective trial. *Nephron* 1994;67:48-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000187887>
50. Moe SM, Kraus MA, Gassensmith CM, Fineberg NS, Gannon FH, Peacock M. Safety and efficacy of pulse and daily calcitriol in patients on CAPD: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1234-41. PMID: 9623560 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/13.5.1234>
51. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984;74:2136-43. PMID: 6549016 DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI111639>
52. Bacchini G, Fabrizi F, Pontoriero G, Marcelli D, Di Filippo S, Locatelli F. 'Pulse oral' versus intravenous calcitriol therapy in chronic hemodialysis patients. A prospective and randomized study. *Nephron* 1997;77:267-72.
53. Mazess RB, Elangovan L. A review of intravenous versus oral vitamin D hormone therapy in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2003;59:319-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CNP59319>
54. Llach F, Hervas J, Cerezo S. The importance of dosing intravenous calcitriol in dialysis patients with severe hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1995;26:845-51. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0272-6386\(95\)90454-9](http://dx.doi.org/10.1016/0272-6386(95)90454-9)
55. Rodríguez-García M, Fernández-Martín JL, de Castañeda JR, Hervás-Sánchez J, Cannata-Andía JB.; Caldial Study Group. Advantages of adjusting the initial dose of intravenous calcitriol according to PTH levels. *Kidney Int Suppl* 2003;S79-82.
56. Morosetti M, Jankovic L, Cetani F, Cordisco R, Fortunato L, Friggi A, et al. High doses of intravenous calcitriol in the treatment of severe secondary hyperparathyroidism. *J Nephrol* 2004;17:95-100.
57. Lindberg J, Martin KJ, González EA, Acchiardo SR, Valdin JR, Soltanek C. A long-term, multicenter study of the efficacy and safety of paricalcitol in end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2001;56:315-23. PMID: 11680662
58. Llach F, Yudd M. Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001;38:S45-50.
59. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446-56. PMID: 12890843 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022536>
60. Lund RJ, Andress DL, Amdahl M, Williams LA, Heaney RP. Differential effects of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010;31:165-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000266204>
61. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Batlle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:1483-90. PMID: 12631365 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00878.x>
62. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Li X, Chen J. Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:391-400. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03000311>
63. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, Borah MF, Clark RV, Shapiro WB, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:800-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004060512>
64. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, Goodman WG, Block GA, et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005;67:760-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.67139.x>
65. Messa P, Macário F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, von Albertini B, et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:36-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03591006>
66. Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, Vicks SL, Roppolo M, Rappaport K, 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* 2008;3:1718-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01040308>
67. Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, Uchida E, Tsukamoto Y, Iwasaki 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* 2008;23:328-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm534>
68. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68:1793-800.
69. Evolve Trial Investigators; Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;367:2482-94. PMID: 23121374 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1205624>
70. Morrissey J, Rothstein M, Mayor G, Slatopolsky E. Suppression of parathyroid hormone secretion by aluminum. *Kidney Int* 1983;23:699-704. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1983.81>
71. Sedman AB, Alfrey AC, Miller NL, Goodman WG. Tissue and cellular basis for impaired bone formation in aluminum-related osteomalacia in the pig. *J Clin Invest* 1987;79:86-92. PMID: 3793934 DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI112813>
72. Ott SM, Andress DL, Nebeker HG, Milliner DS, Maloney NA, Coburn JW, et al. Changes in bone histology after treatment with desferrioxamine. *Kidney Int Suppl* 1986;18:S108-13. PMID: 3457986
73. Oliveira RB, Silva EN, Charpinel DM, Gueiros JE, Neves CL, Sampaio Ede A, et al. Secondary hyperparathyroidism status in Brazil: Brazilian census of parathyroidectomy. *J Bras Nefrol* 2011;33:457-62.
74. Proye C, Carnaille B, Sautier M. Hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure: subtotal parathyroidectomy or total parathyroidectomy with autotransplantation? Experience with 121 cases. *J Chir (Paris)* 1990;127:136-40.
75. Gagné ER, Ureña P, Leite-Silva S, Zingraff J, Chevalier A, Sarfati E, et al. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:1008-17.