


# Diretrizes brasileiras dos distúrbios do metabolismo mineral e ósseo na doença renal crônica da criança e do adolescente


Brazilian guidelines for chronic kidney disease-mineral and bone metabolism disorders in children and adolescents

## Autores

Ana Lúcia Cardoso  
Santos Abreu<sup>1</sup> 

Emília Maria  
Dantas Soeiro<sup>2,3</sup> 

Leonardo Gonçalves  
Bedram<sup>1</sup> 

Maria Cristina de Andrade<sup>1</sup> 

Renata Lopes<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

<sup>3</sup>Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP, Recife, PE, Brasil.

## 1. DIAGNÓSTICO DOS DISTÚRBIOS MINERAL E ÓSSEO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA (DMO-DRC)

### 1.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA

1.1.1 Em crianças com DRC, realizar história clínica e exame físico procurando alterações dos DMO-DRC (Opinião).

1.1.2 A frequência da avaliação depende da idade do paciente, das alterações encontradas e do estágio da DRC (Opinião).

### RACIONAL

Considerando a alta prevalência de deformidades ósseas, de baixa estatura e de fratura nas crianças com DRC, que nem sempre são relatadas, é importante questionar na anamnese e avaliar essas alterações no exame físico<sup>1</sup>.

### 1.2 AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS

1.2.1 Recomendamos a avaliação dos níveis séricos de cálcio (Ca), fósforo (P), fosfatase alcalina total (FA), paratormônio-intacto (PTH), bicarbonato (HCO<sub>3</sub>) e 25(OH)vitamina D em todas as crianças e todos os adolescentes com DRC E2-5D (Evidência).

1.2.2 A frequência da monitorização deve ser baseada na presença e na magnitude das alterações bioquímicas, na velocidade de progressão da DRC, de acordo com o tratamento da DMO-DRC, com o uso de hormônio de crescimento ou transplante renal (Opinião).

1.2.3 A pacientes com DRC E2-5D, recomendamos que as decisões terapêuticas sejam baseadas nas tendências, e não somente em um único valor laboratorial (Evidência).

1.2.4 Em pacientes com DRC E2-5D, os níveis de Ca e P devem ser mantidos dentro dos limites da normalidade para idade (Evidência).

1.2.5 Em pacientes com DRC E5D, recomendamos a manutenção dos níveis de PTH na faixa de 3 a 5 vezes o limite superior da normalidade (Opinião).

1.2.6 Em pacientes com DRC E2-5D, o nível sérico de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> deve ser mantido entre 22 e 26 mEq/L (Opinião).

1.2.7 Em pacientes com DRC E2-5D, os níveis de 25(OH)vitamina D devem ser mantidos acima de 30 ng/mL (Opinião).

### RACIONAL

Durante o período da infância e da adolescência, ocorre um aumento significativo da massa óssea, em torno de 80%, sendo maior até o 3º ano e diminuindo até o início da puberdade, quando novamente se eleva e o indivíduo alcança o pico de massa óssea entre os 21 e 25 anos<sup>2,3</sup>. O aumento progressivo da massa óssea é causado pelo estado anabólico característico dessa faixa etária, porém doenças crônicas como a DRC podem comprometer esse padrão com a redução da massa óssea final. Na população pediátrica, alterações do metabolismo ósseo podem ocorrer precocemente, já nos estágios iniciais da DRC, como dores ósseas, déficit de crescimento e evoluir com

Data de submissão: 29/06/2021.

Data de aprovação: 09/07/2021.

#### Correspondência para:

Leonardo Gonçalves Bedram.  
E-mail: leobedram@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-S114>



deformidades ósseas e fraturas<sup>4,5</sup>. Dessa forma, é importante avaliar o metabolismo ósseo dessas crianças e adolescentes por meio das dosagens séricas de Ca, P, FA, PTH e 25(OH)vitamina D. Importante observar que os valores séricos de Ca e P sofrem variações de acordo com a idade (Tabela 1)<sup>5</sup>. O nível sérico da FA sofre influência de diversos fatores, entre eles a idade e o sexo, elevando-se conforme o crescimento ósseo e a puberdade. Ela também se difere entre alguns ensaios laboratoriais disponíveis comercialmente (Tabela 2). A FA expressa atividade osteoblástica e, apesar da fração óssea ser mais fidedigna, devido ao seu alto custo, usamos a fosfatase alcalina total<sup>6-9</sup>.

Os níveis séricos do PTH podem se elevar desde o estágio 2, aumentando progressivamente à medida que a função renal deteriora, com o objetivo de manter os níveis de Ca e P em uma faixa adequada<sup>10,11</sup>. Os valores ideais de PTH no paciente com DRC, tanto para adulto quanto para criança, ainda são um desafio, principalmente devido à variabilidade dos resultados obtidos por diferentes ensaios de PTH.

O KDIGO de 2017 sugere níveis de PTH entre 2 a 9 vezes o limite superior normal para crianças em diálise, o que corresponde a uma faixa-alvo de 120-540 pg/mL<sup>11,12</sup>. Por outro lado, o Grupo de Pesquisa Europeu em Diálise Pediátrica mostrou que a doença de alta remodelação pode ocorrer com níveis mais baixos de PTH do que as diretrizes atuais sugerem<sup>13</sup>. Reiteram as recomendações de 2006 e sugerem manter os níveis de PTH em até 2 a 3 vezes o limite superior normal em crianças em diálise (120-180 pg/mL). Atualmente, alguns autores sugerem para crianças com DRC estágios 2-3, níveis de PTH 1 a 2 vezes o limite superior da normalidade, e para crianças em estágios 4-5D, valores 1,7 a 5 vezes o limite da normalidade. Consideram que o aumento do PTH seria uma resposta adaptativa à diminuição da função renal nesses pacientes, evitando a hiperfosfatemia, hipocalcemia e a deficiência de calcitriol<sup>14</sup>. Recentemente, um estudo realizado no Brasil, com biópsias ósseas de 42 crianças e adolescentes em diálise, mostrou que níveis de PTH menores que 2 vezes o valor normal para a idade estavam associados à baixa remodelação óssea<sup>15</sup>.

**TABELA 1** VALORES NORMAIS DE CA IÔNICO, CA TOTAL E FÓSFORO CONFORME A IDADE

Faixa etária	Ca iônico (mmol/L)	Ca total (mg/dL)	P (mg/dL)
0-5 meses	1,22 - 1,40	8,7 - 11,3	5,2 - 8,4
6-12 meses	1,20 - 1,40	8,7 - 11,0	5,0 - 7,8
1-5 anos	1,22 - 1,32	9,4 - 10,8	4,5 - 6,5
6-12 anos	1,15 - 1,32	9,4 - 10,3	3,6 - 5,8
13-20 anos	1,12 - 1,30	8,8 - 10,2	2,3 - 4,5

Fonte: Adaptado da referência 5.

**TABELA 2** VALORES DE REFERÊNCIA DE FOSFATASE ALCALINA TOTAL CONFORME IDADE, SEXO E METODOLOGIA

Faixa etária	Fosfatase alcalina							
	Roche Cobas		Siemens Vista		Beckman Coulter		Ortho Vitros	
	F	M	F	M	F	M	F	M
0-14 dias	83 - 248	83 - 248	81,5 - 248,7	81,5 - 248,7	77 - 237	77 - 237	91 - 256	91 - 256
15 dias - 1 ano	122 - 469	122 - 469	121,7 - 472,6	121,7 - 472,6	116 - 450	116 - 450	131 - 476	131 - 476
1-10 anos	142 - 335	142 - 335	141,8 - 336,4	141,8 - 336,4	135 - 320	135 - 320	151 - 342	151 - 342
10-13 anos	129 - 417	129 - 417	128,1-419,6	128,1 - 419,6	122 - 400	122 - 400	137 - 424	137 - 424
13-15 anos	57 - 254	116 - 468	55,5 - 255,2	114,9 - 471,3	52 - 243	109 - 449	66 - 263	124 - 474
15-17 anos	50 - 117	82 - 331	48,7 - 116,3	80,9 - 333,2	46 - 110	77 - 317	59 - 126	91 - 339
17-19 anos	45 - 87	55 - 149	43,1 - 86,1	53,2 - 149,1	41 - 82	50 - 142	54 - 96	64 - 158

Fonte: Referência 6.

\* ensaio laboratorial

\*\* F = sexo feminino; M = sexo masculino

Em uma análise prospectiva, o estudo Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) demonstrou que a prevalência de acidose metabólica se correlacionou positivamente com estágios da DRC 2-5D<sup>16</sup>. Os níveis de bicarbonato sérico dos pacientes < 18 mEq/L comparados com > 22 mEq/L estão associados à maior progressão da DRC, baixa estatura e maior mortalidade<sup>17,18</sup>. Por outro lado, níveis de bicarbonato sérico > 32 mEq/L também aumentam a mortalidade<sup>17</sup>, portanto, recomenda-se cautela quanto à alcalinização rápida ou excessiva, que pode predispor à hipocalcemia, ao prolongamento do intervalo QT e à arritmia cardíaca<sup>19</sup>. Assim, sugerimos manter níveis de bicarbonato sérico entre 22 e 26 mEq/L.

O termo vitamina D engloba tanto o ergocalciferol (vitamina D2) como o colecalciferol (vitamina D3). Ambas sofrem hidroxilação no fígado, formando a 25-hidroxivitamina D (ergocalcidiol e calcidiol), e posteriormente ocorre uma segunda hidroxilação nos rins, formando a 1,25 dihidroxivitamina D (calcitriol), que é sua forma ativa<sup>20,21</sup>. Pacientes com DRC geralmente apresentam hipovitaminose D por menor exposição à luz solar, diminuição da ingestão de alimentos ricos em

vitamina D, perda da proteína carreadora de vitamina D pela urina ou diálise peritoneal, entre outras causas<sup>22,13</sup>.

Os níveis séricos são classificados da seguinte forma: suficiência: > 30 ng/mL, insuficiência: 20-30 ng/mL, deficiência: 5-20 ng/mL, deficiência grave: < 5 ng/mL<sup>13</sup>. Considera-se nível de intoxicação valores maiores que 150 ng/mL.

No caso de crianças com DRC, há poucos estudos avaliando os efeitos da 25(OH)vitamina D sobre o osso e não há um nível ótimo estabelecido. Entretanto, mostrou-se que crianças com 25(OH)vitamina D acima de 30 ng/mL apresentaram retardo na progressão do HPTS<sup>23</sup>, e outros autores observaram que níveis mais baixos de cálcio e 25(OH)vitamina D foram independentemente associados a um menor volume cortical da tíbia<sup>24,25</sup>. Dessa forma, sugerimos manter os níveis de 25(OH)vitamina D acima de 30 ng/mL.

Com relação à periodicidade da avaliação bioquímica para DMO-DRC, sugerimos que seja feita de acordo com os estágios da DRC, a partir do estágio 2, conforme a Tabela 3<sup>26,27</sup>.

**TABELA 3** INTERVALO DE MONITORIZAÇÃO DA BIOQUÍMICA DE ACORDO COM OS ESTÁGIOS DA DRC

Estágios da DRC	Cálcio, Fósforo e HCO <sub>3</sub> <sup>*</sup>	FA	PTH	25(OH)vitamina D
2 a 3	6 a 12 meses	Conforme o valor basal	Conforme o valor basal	Conforme o valor basal e a intervenção terapêutica
4	3 a 6 meses	6 a 12 meses	6 a 12 meses	
5 e 5 D	1 a 3 meses	3 a 6 meses	3 a 6 meses	

Fonte: Referências 26 e 27.

### 1.3 AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES ÓSSEAS DOS DMO-DRC

1.3.1 Em pacientes com DRC E2-5D, as alterações osteometabólicas podem ser avaliadas pela radiografia dos ossos (Opinião).

1.3.2 Em pacientes com DRC E2-5D, é recomendado considerar a biópsia óssea se os achados clínicos e bioquímicos forem discordantes entre si e/ou na presença de deformidade ou dor óssea, fratura de fragilidade, hipercalcemia e hipofosfatemia persistente (Opinião).

#### RACIONAL

As evidências para recomendar avaliação radiológica da doença óssea na DRC pediátrica são escassas. De acordo com a Sociedade Internacional de Densitometria

Clínica (ISCD), a densitometria óssea (DXA) é o método de escolha para avaliação da densidade mineral e óssea em adultos<sup>28</sup>. Com relação às crianças, os resultados da DXA não são preditores de risco de fraturas; dessa forma, o KDIGO 2017 não recomenda o uso desse exame nessa faixa etária<sup>11</sup>. Denburg e cols. observaram correlação entre a alteração na densidade mineral cortical tibial e o risco de fraturas<sup>24</sup>. Recentemente, um estudo do grupo da Universidade de São Paulo mostrou associação de baixa densidade mineral óssea e defeito de mineralização em crianças com DRC, avaliadas pela DXA<sup>15</sup>. Mais recentemente, outro estudo, que avaliou baixa densidade mineral óssea pela tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT), não observou correlação com os achados da DXA<sup>29</sup>. A HR-pQCT é uma técnica tridimensional (3D) que mede a densidade mineral óssea

volumétrica e as dimensões do osso cortical, e analisa a microarquitetura óssea trabecular, possibilitando a medida do número, da espessura e da separação das trabéculas ósseas<sup>30</sup>. Entretanto, em 2011, Bacchetta e cols. não encontraram diferenças nos parâmetros ósseos em 22 crianças e adolescentes com DRC, quando comparados ao grupo-controle de crianças saudáveis<sup>31</sup>. Por ser uma ferramenta de custo elevado, o uso da HR-pQCT ainda está restrito ao campo das pesquisas científicas. Dessa forma, não recomendamos avaliação radiológica de rotina para essas crianças e esses adolescentes.

Recentemente, a Sociedade Europeia de Nefrologia Pediátrica sugere a realização de radiografia convencional em crianças com dores ósseas, suspeita de fraturas não traumáticas, doenças genéticas com envolvimento ósseo específico, suspeita de necrose avascular e epífise proximal do fêmur e calcificações extraesqueléticas. Além disso, sugerem radiografia de punho esquerdo para avaliação de idade óssea ou radiografia do joelho para avaliar a área metafisária em bebês. Ponderam por um lado o baixo custo do exame e a disponibilidade nos serviços, e por outro lado a baixa sensibilidade do exame, cuja interpretação depende da experiência do radiologista, além da exposição à radiação<sup>1</sup>.

Crianças e adolescentes com DRC podem apresentar alterações na remodelação óssea e na mineralização<sup>32</sup>. Tais comprometimentos resultam em risco aumentado de fraturas, dor, deformidades ósseas, déficit de crescimento e afetam a qualidade de vida desses pacientes. Assim, o diagnóstico da osteodistrofia renal é de suma importância e, por vezes, necessitamos do auxílio da biópsia óssea para relacionar os achados clínicos com os histológicos, orientando o tratamento adequado<sup>4</sup>. A análise histomorfométrica resulta no diagnóstico da osteodistrofia renal, analisados pelo sistema TMV (*turnover*, volume e mineralização)<sup>33</sup>. Estudos em crianças brasileiras em diálise mostraram doença de baixa remodelação em 60% dos pacientes<sup>15,34</sup>, acompanhada de defeito de mineralização em um terço dessas crianças. Esses achados se assemelham aos de crianças norte-americanas<sup>35</sup> e diferem da maioria de outros estudos que mostram doença de alta remodelação<sup>36,37</sup>, mesmo em estágios precoces da DRC<sup>36</sup>. É possível que os achados de baixa remodelação sejam resultantes das terapias com vitamina D e seus análogos. No que diz respeito à mineralização, as alterações estão presentes em estágios precoces da DRC, e se perpetuam nos pacientes em diálise<sup>15,36</sup>. Essas alterações podem persistir a despeito do tratamento com calcitriol<sup>38</sup>.

Tendo em vista o caráter invasivo da biópsia óssea, esforços têm sido realizados na tentativa de se utilizar biomarcadores circulantes e exames de imagem que possam refletir a remodelação e a mineralização óssea. Na prática clínica, PTH e FA sérico aumentados podem caracterizar uma doença de alta remodelação, enquanto o PTH e a FA baixos sugerem doença óssea adinâmica. No entanto, não há um ponto de corte para o PTH e para a FA que possa prever remodelação e mineralização óssea nessas crianças<sup>34,39</sup>. Além disso, em estágios precoces da DRC, podem ocorrer defeitos de mineralização antes mesmo das alterações bioquímicas<sup>40</sup>. Dessa forma, algumas vezes é necessária a indicação de biópsia óssea, para nortear o tratamento.

## 1.4 AVALIAÇÃO DA CALCIFICAÇÃO VASCULAR NA DMO-DRC

1.4.1 A pacientes com DRC E3-5D, é recomendada a avaliação cardiovascular por ecocardiografia, e sua frequência de monitorização deve ser de acordo com as alterações encontradas (Opinião).

1.4.2 O ecocardiograma pode ser utilizado para avaliar a presença ou ausência de calcificação valvar, como alternativa à tomografia computadorizada (Evidência). Esta é uma conduta preconizada pelo KDIGO 2009 para pacientes adultos, mas ainda não está bem estabelecida na faixa etária pediátrica.

## RACIONAL

A doença cardiovascular é a causa mais importante de morbimortalidade para os pacientes pediátricos com DRC, com mortalidade até 30 vezes maior do que nas crianças saudáveis<sup>41,42,43</sup>. A presença de calcificação vascular, valvar e de partes moles aumenta o risco de mortalidade<sup>4</sup>, e a sua prevalência aumenta com a progressão da DRC.

Os preditores independentes de calcificação de artéria coronariana (CAC) são: tempo em diálise, níveis elevados de Ca, P e PTH<sup>44,45,46</sup>. Outro fator associado à calcificação vascular é a diminuição dos níveis séricos de inibidores de calcificação (fetuína A e osteoprotegerina), causada pela diálise<sup>47,48</sup> e o tratamento das alterações metabólicas com quelantes de P à base de Ca e análogos da vitamina D<sup>49</sup>, levando à hipercalcemia.

O ecocardiograma é o padrão ouro para o acesso à morfologia e função das valvas cardíacas, e a presença de calcificação valvar é um bom preditor de CAC<sup>4</sup>. Por outro lado, a tomografia computadorizada de feixe de elétrons (EBCT) e a tomografia computadorizada

“multislice” (MSTC) eventualmente têm sido utilizadas para avaliar e quantificar a calcificação vascular<sup>50</sup>. Apesar de a literatura propor diversas modalidades de avaliação da calcificação, sabemos que esses exames não são realizados rotineiramente na prática médica pediátrica.

## 2. TRATAMENTO DA DMO-DRC

### 2.1 CONTROLE DOS NÍVEIS SÉRICOS DE CA, P E VITAMINA D

2.1.1 Para pacientes com DRC E2–5D, sugerimos um diário alimentar de 24 horas para identificar as principais fontes dietéticas de Ca e P, incluindo os aditivos contendo P presentes nos alimentos processados (Opinião).

2.1.2 Sugerimos que a ingestão total de Ca (incluindo dieta, medicamentos e quelantes de P) deva estar dentro da sugestão de ingestão dietética (SDI) (Opinião).

2.1.3 Para lactentes jovens ou em situações especiais, como hipocalcemia persistente, a ingestão de Ca pode ser mantida duas vezes acima da SDI, somada à suplementação de Ca, vitamina D e/ou uso de dialisato com alto teor de Ca (Opinião).

2.1.4 Quando o nível sérico de Ca for maior que o limite superior para a idade, é recomendado descontinuar o uso de vitamina D, calcitriol ou análogos da vitamina D, e substituir o quelante de fósforo à base de Ca pelo sevelamer (Opinião).

2.1.5 Sugerimos que a ingestão alimentar de P deva estar dentro da SDI para a idade, desde que não comprometa a nutrição adequada (Opinião).

2.1.6 Para pacientes com DRC E2–5D e hiperfosfatemia, sugerimos reduzir a ingestão de P dietético até o limite inferior da SDI, sem comprometer a nutrição (Opinião).

2.1.7 A pacientes com hiperfosfatemia, apesar da restrição dietética de P, recomenda-se a introdução de quelante de fósforo (Opinião).

2.1.8 Dar preferência ao uso de quelantes à base de cálcio, caso não haja hipercalcemia (Opinião).

2.1.9 A pacientes dialíticos e com hiperfosfatemia persistente, é recomendado o aumento da frequência e/ou tempo da diálise (Evidência).

2.1.10 A pacientes com hipofosfatemia persistente, é recomendado aumentar a ingestão de P na dieta e, se necessário, suplementar P, particularmente naqueles em diálise diária ou com perda renal de P (Opinião).

2.1.11 A crianças com deficiência ou insuficiência de 25(OH)vitamina D, é recomendado que as alterações sejam corrigidas como para a população geral.

### RACIONAL

O tratamento da DMO-DRC na população pediátrica é especialmente difícil devido à demanda do esqueleto em crescimento. Sem o adequado controle das alterações metabólicas, pode ocorrer raquitismo, fraturas, déficit de crescimento, hiperparatireoidismo secundário, além de doença óssea adinâmica, calcificação vascular<sup>51</sup>, aumentando a mortalidade e piorando a qualidade de vida.

De acordo com dados epidemiológicos, níveis elevados de fósforo, e até mesmo níveis dentro da normalidade, estão associados a um maior risco de eventos cardiovasculares e/ou mortalidade<sup>4</sup>. A introdução da dieta pobre em P deve ser cautelosa, visto que, na população pediátrica, restrições alimentares rigorosas podem levar a uma baixa mineralização óssea, prejudicando o crescimento<sup>32,52</sup>.

Recentemente, o *Pediatric Renal Nutrition Taskforce* adotou uma abordagem de recomendação de valores de Ca e P que se baseiam na média de dois desvios-padrão dos valores internacionais previamente publicados, que denominou Sugestão de Ingestão Dietética (SDI)<sup>53</sup> (Tabela 4).

**TABELA 4.** SUGESTÃO DE INGESTÃO DIETÉTICA PARA CÁLCIO E FÓSFORO EM CRIANÇAS COM DRC 2-5D.

Idade	SDI cálcio (mg)	SDI fósforo (mg)
0 a 4 meses	220	120
4 a 12 meses	330-540	275-420
1 a 3 anos	450-700	250-500
4 a 10 anos	700-1000	440-800
11 a 17 anos	900-1300	640-1250

Fonte: Referência 53.

Uma das dificuldades na restrição do P dietético deve-se ao consumo de alimentos que contêm aditivos de P, visto que promovem aumento desse íon em até duas vezes, comparados aos alimentos não processados. Quando há controle na ingestão de P, deve-se atentar para a quantidade de proteínas ofertadas diariamente, a fim de que a dieta não fique hipoproteica. A recomendação é de uma dieta normoproteica para as crianças, visando a uma taxa de crescimento normal, ainda que 50% das fontes de proteína sejam de alto valor biológico<sup>5</sup>.

A dieta com baixo teor de P deve ser individualizada, para que não seja muito restritiva e forneça nutrientes de acordo com as necessidades de cada paciente, levando em consideração o acesso aos alimentos, hábitos e preferências alimentares. Tais fatores contribuem para que o paciente tenha uma melhor adesão ao programa alimentar, que deve ser orientado por uma nutricionista experiente.

Frequentemente, o paciente com DRC e hiperfosfatemia, apesar da aderência à dieta, não consegue um bom controle do P, sendo necessário usar os quelantes de P; naqueles em hemodiálise, otimizar a hemodiálise, o tempo e a frequência das sessões.

O carbonato de cálcio ( $\text{CaCO}_3$ ) é um quelante de P eficaz, barato, com poucos efeitos colaterais e a primeira opção de tratamento, entretanto seu uso depende dos níveis séricos de Ca e da quantidade necessária para controlar os níveis de P, sempre com o cuidado de se evitar hipercalcemia<sup>54</sup>. Além disso, a solubilidade do  $\text{CaCO}_3$  é maior em meio ácido, portanto não deve ser ofertado juntamente como bicarbonato de sódio. Alguns serviços preferem usar o acetato de cálcio considerando a solubilidade em uma faixa mais ampla de pH e uma eficácia um pouco melhor que o  $\text{CaCO}_3$  como quelante de fósforo, no entanto essa preparação apresenta maiores efeitos colaterais<sup>55</sup>.

O sevelamer é um quelante de P sem Ca, igualmente eficaz aos quelantes de cálcio, mas que pode apresentar efeitos colaterais gastrointestinais. A dose de sevelamer recomendada deve ser proporcional ao teor de P da dieta, sendo sugerido, na faixa etária acima de 10 meses e menores de 2 anos,  $140 \pm 86 \text{ mg/kg/dia}$  ( $5,38 \pm 3,24 \text{ g/dia}$ )<sup>56</sup>. Para crianças maiores de 2 anos e adolescentes, a dose inicial é de 400 ou 800 mg, 3 vezes ao dia, nas refeições principais, com a média final de 140-163 mg/kg/dia ( $5,38$  até  $6,7 \text{ g/dia}$ )<sup>57,58</sup>.

Com relação ao Ca, como referido previamente no texto, o balanço ósseo muda ao longo da vida, dependendo das taxas relativas de formação e reabsorção

óssea. O manejo da ingestão oral e/ou enteral de cálcio em crianças com DRC é um problema desafiador para médicos e nutricionistas. Se por um lado o fornecimento insuficiente de cálcio pode causar alteração na mineralização óssea, aumentar o risco de fraturas e comprometer o crescimento, por outro a sobrecarga de cálcio pode estar associada a risco de calcificação vascular e eventos cardiovasculares<sup>5</sup>. Na população pediátrica, é importante manter o equilíbrio do Ca no intuito de garantir o crescimento adequado e o ganho de massa óssea<sup>59</sup>. Para os pacientes com hipercalcemia, deve-se suspender o uso de quelantes à base de Ca e análogos da vitamina D até a normalização dos níveis séricos de Ca<sup>53</sup>.

A hipovitaminose D é muito frequente em pacientes com DRC, tanto em adultos quanto em crianças, e dificilmente se corrige apenas com dieta, visto que a ingestão de alimentos ricos em vitamina D – como óleo de fígado de bacalhau, peixes (atum, salmão e sardinha), fígado, gema de ovo, leite e queijos fortificados<sup>53</sup> – é insuficiente, pois esses alimentos não são habitualmente consumidos por nossa população. Assim, orientamos sua suplementação quando os níveis de 25(OH)vitamina D estiverem abaixo de  $30 \text{ ng/mL}$ <sup>13</sup>. A Tabela 5 mostra o esquema de tratamento para hipovitaminose D<sup>26</sup>.

## 2.2. CONTROLE DO HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO (HPTS)

2.2.1 A pacientes em DRC E3-5, recomenda-se o uso de calcitriol e vitamina D para a manutenção dos níveis séricos de PTH na faixa apropriada para o estágio da DRC (Opinião).

2.2.2 Para pacientes com DRC E3-5D e HPTS, sugerimos o uso de calcitriol ou análogos da vitamina D, se os níveis séricos de Ca e P estiverem dentro dos limites da normalidade (Evidência).

2.2.3 A pacientes com DRC E5D e HPTS, cujos níveis séricos de Ca e/ou P não permitirem o uso de calcitriol ou análogos da vitamina D, recomenda-se iniciar o tratamento com cinacalcete (Opinião).

2.2.4 O cinacalcete não deve ser utilizado em pacientes com cálcio sérico abaixo do valor de referência (Opinião).

2.2.5 A pacientes com DRC E5D e HPTS grave, a associação de calcitriol ou análogos da vitamina D com cinacalcete é recomendada para otimização do tratamento (Opinião).

**TABELA 5** RECOMENDAÇÃO DE DOSES DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D2 OU D3 NA DRC ESTÁGIOS 2–5D

Nível sérico de 25(OH)vitamina D	Grau de deficiência	Dose de 25(OH)vitamina D (oral)	Duração	Controle sérico da 25(OH)vitamina D*
< 5 ng/mL	Grave	8.000 UI/dia por 4 sem ou 50.000 UI/sem por 4 sem e após, 4.000 UI/dia por 2 meses ou 50.000 UI, 2x/mês por 2 meses	3 meses	DRC 2 a 5: 3 meses DR C5D: mensal
5-15 ng/mL	Moderada	4.000 UI/dia por 3 meses ou 50.000 UI 2x/mês por 3 meses	3 meses	DRC 2 a 5: 3 meses DRC 5D: mensal
16-30 ng/mL	Insuficiência	2.000 UI/dia ou 50.000 UI/mês	3 meses	DRC 2 a 5: 3 meses DRC 5D: mensal

Fonte: Referência 26.

2.2.6 A pacientes com DRC E5D e HPTS grave que não respondam ao tratamento clínico, é recomendada a paratireoidectomia (Evidência).

### RACIONAL

O PTH é um importante marcador bioquímico da DMO-DRC, mas, embora esteja associado a alterações na remodelação e na mineralização óssea, os níveis séricos ideais ainda são motivos de debate. É importante considerar o potencial de crescimento linear das crianças, lembrando que o déficit de crescimento que ocorre é multifatorial e que o PTH isoladamente não é um marcador ideal, variando a associação entre PTH e crescimento<sup>14,60</sup>. Essa discussão é importante nas

tomadas de decisões terapêuticas, pois, de qualquer forma, o tratamento do HPTS conta com o controle do fósforo, do cálcio e o uso de vitamina D e seus análogos, como discutido acima.

Nos pacientes com DRC avançada, os análogos da vitamina D, como o calcitriol, são rotineiramente utilizados no controle do HPTS. Apesar de alguns nefrologistas pediátricos fazerem uso do calcitriol na forma de pulsoterapia, essa forma não está bem estabelecida na literatura. Schmitt e cols. abordaram o uso de calcitriol diário e intermitente com doses comparáveis durante um ano, e concluíram que não houve diferença entre os grupos, sendo que ambos reduziram os níveis de PTH<sup>61,62</sup>. O esquema inicial para o uso do calcitriol está demonstrado nas Tabelas 6 e 7<sup>26</sup>.

**TABELA 6** RECOMENDAÇÃO PARA DOSE INICIAL DE CALCITRIOL NOS PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DRC E2-4

Ca sérico	P sérico	Fosfatase alcalina	Paratormônio	Calcitriol
Normal	Normal	Normal/Aumentado	< 2x o valor de referência	–
Normal	Normal	Normal/Aumentado	> 2x o valor de referência	Considerar o uso (máximo 0,25 mcg/dia)

Fonte: Adaptado da referência 26.

**TABELA 7** RECOMENDAÇÃO PARA DOSE INICIAL DE CALCITRIOL NOS PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DRC 5-5D

Ca sérico	P sérico	Fosfatase alcalina	Paratormônio	Calcitriol
Normal	Normal	Normal/Aumentado	2 a 9x o valor de referência	Iniciar com 0,25 mcg/dia e conforme evolução aumentar progressivamente até 1 mcg/dia
Normal	Normal	Normal/Aumentado	≥ 9x o valor de referência	

Fonte: Adaptado da referência 26.

O paricalcitol é um análogo seletivo da vitamina D, que se diferencia do calcitriol por reduzir efeitos colaterais como a hipercalcemia e a hiperfosfatemia. Estudos em pediatria demonstraram que o uso do paricalcitol foi eficaz na redução dos níveis de PTH, sem o aumento de Ca e P<sup>63,64</sup>. Porém, no Brasil, só temos a forma injetável e não está liberado para menores de 18 anos.

O cloridrato de cinacalcete é um modulador dos receptores sensíveis de Ca (CaSR) que auxilia na redução do PTH<sup>65,66</sup>, e está disponível para uso pediátrico. Em 2017, a Agência Europeia de Medicina aprovou o uso do cinacalcete para o tratamento do HPTS em crianças dialíticas maiores de 3 anos que não apresentaram controle adequado dos níveis de PTH com análogo da vitamina D<sup>67</sup>. Recomendam a dose inicial de cinacalcete de  $\pm 0,2$  mg/kg/dia com base no peso seco, por via oral ou por sonda nasogástrica, e pode ser aumentada 0,2 mg/kg/dia até uma dose diária máxima de 2,5 mg/kg (não excedendo 180 mg). Esses aumentos dependem dos níveis de PTH e de cálcio corrigido para albumina, que deve permanecer  $> 2,2$  mmol/L, sendo que a droga deve ser suspensa se os níveis de cálcio estiverem abaixo desse valor. Os intervalos de titulação da dose devem ser de pelo menos 4 semanas. A dose do cinacalcete deve ser reduzida quando os níveis de PTH estiverem entre 100 e 150 pg/mL, ou quando diminuir muito rapidamente. Descontinuar o cinacalcete quando as concentrações de PTH estiverem abaixo da faixa-alvo. Os níveis séricos de cálcio devem ser monitorados uma semana após o início da terapia, semanalmente durante a fase de aumento da dose, e pelo menos mensalmente quando a dose de manutenção for estabelecida, no paciente estável. Os níveis séricos de PTH devem ser verificados mensalmente. Importante alertar os cuidadores sobre sintomas de hipocalcemia nas crianças, como: parestesia, mialgia, câibras, tetania e convulsões. Além disso, orientar quanto à interação com outros medicamentos, e sobre o monitoramento do cálcio sérico. Caso a droga seja suspensa, pode ser reiniciada com uma dose mais baixa quando os níveis de cálcio sérico voltarem ao limite superior da faixa normal. Sohn e cols. avaliaram o uso do cinacalcete, dose única, em crianças menores de 6 anos e demonstraram a segurança da medicação<sup>65</sup>. Outro estudo, também para avaliação da segurança do cinacalcete, mostrou resultados semelhantes com poucos efeitos adversos, como hipocalcemia.

As crianças com hiperparatireoidismo grave que não respondem ao tratamento clínico devem ser encaminhadas para paratireoidectomia (PTx). A técnica

recomendada é a subtotal, visto que diminui o risco de hipoparatiroidismo e as complicações após possível transplante renal. No entanto, poucos centros no país realizam esse procedimento em crianças.

É importante o monitoramento adequado dessas crianças em tratamento para o HPTS, pois tanto a vitamina D ativa quanto o uso de calcimiméticos podem resultar na supressão da remodelação óssea, causando doença óssea adinâmica e contribuindo para déficit de crescimento. Além disso, se o calcitriol pode causar hipercalcemia, aumentando o risco de calcificação vascular, o calcimimético pode levar à hipocalcemia, resultando em alteração na mineralização óssea e arritmia<sup>66</sup>.

Ressaltamos que o PTH é apenas uma peça do quebra-cabeça e que se deve monitorar atentamente o crescimento dessas crianças, as comorbidades ósseas, assim como as comorbidades cardiovasculares, a acidose metabólica e a anemia, visando a uma melhor qualidade de vida e menor mortalidade.

## 2.3 TRATAMENTO COM HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

2.3.1 A lactentes com DRC E2–5D, recomenda-se que a avaliação do crescimento linear seja feita a cada 3 meses (Evidência).

2.3.2 A crianças e adolescentes com DRC E2–5D, recomenda-se que a avaliação do crescimento linear seja feita ao menos anualmente (Evidência).

2.3.3 A crianças e adolescentes com DRC E2–5D, que evoluem com déficits de altura, é recomendado o tratamento com hormônio de crescimento humano, após avaliação nutricional e correção da acidose e das anormalidades bioquímicas da DMO-DRC (Evidência).

## RACIONAL

A baixa estatura tem um impacto negativo na qualidade de vida, na autoestima e no relacionamento social e está associada ao aumento da mortalidade<sup>68,69</sup>. A deficiência de crescimento pode ser definida como altura abaixo do percentil 3 para idade e sexo e a velocidade de crescimento abaixo de percentil 25<sup>70</sup>. Cerca de 40% das crianças com DRC apresentam déficit de crescimento e estatura abaixo do percentil 3<sup>71</sup>. A etiologia do déficit de crescimento na DRC é multifatorial e inclui retardo de crescimento intrauterino, desnutrição, inflamação, distúrbios mineral e ósseo (DMO), acidose metabólica, anemia, distúrbios hormonais, entre outros<sup>70,72</sup>.



Ensaio clínico randomizado demonstraram que o GH estimula o crescimento em crianças pré-púberes em tratamento conservador, em diálise e após transplante renal<sup>73</sup>.

A Sociedade Europeia de Nefrologia Pediátrica recomenda que crianças acima de 6 meses com DRC estágio 3-5D que apresentem deficiência persistente de crescimento podem ser tratadas com GH, desde que outros fatores de risco potencialmente tratáveis para o retardo de crescimento tenham sido afastados ou tratados, e que a criança tenha potencial de crescimento e seja monitorizada. As contraindicações ao tratamento são a hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes, presença de PTH > 500 pg/mL, retinopatia diabética proliferativa ou não proliferativa grave, durante o primeiro ano após o transplante renal, pacientes críticos e com neoplasia maligna ativa. A dose de GH usada nos estudos observacionais foi de 28 a 30 unidades internacionais (UI)/m<sup>2</sup> por semana (equivalente a 0,045 a 0,05 mg/kg por dia)<sup>72</sup>.

Um estudo alemão com pacientes pré-púberes com DRC em tratamento conservador e em diálise observou ganho estatural na resposta ao tratamento com GH e associação positiva com a função renal residual e com altura alvo, mas negativa com idade do início do tratamento<sup>74</sup>. Recomenda-se que seja ponderado o custo-benefício e informado ao paciente e aos responsáveis que a resposta ao tratamento é individual<sup>72</sup>.

## 2.4 AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DA DOENÇA ÓSSEA NO TRANSPLANTE RENAL (TxR)

### 2.4.1 Monitoramento do Ca, P, FA, PTH e 25(OH) vitamina D após o TxR

#### 2.4.1.1 No período precoce (0-3 meses):

- Avaliar o Ca e o P séricos semanalmente, até estabilização (Evidência).
- Avaliar o PTH e FA no momento do TxR (Opinião).
- Avaliar vitamina D (Evidência).

#### 2.4.1.2 No período de 3-12 meses, a frequência de avaliação dependerá da magnitude das alterações bioquímicas e das terapêuticas estabelecidas:

- Avaliar Ca e P mensalmente (Opinião).
- Avaliar PTH e FA no 6° e 12° mês (Opinião).
- Avaliar vitamina D a cada 6 meses, ou a cada 3 meses, em caso de suplementação (Opinião).

2.4.1.3 No período tardio (> 12 meses), a frequência de avaliação dependerá da função do enxerto renal e da estabilização das alterações bioquímicas anteriormente detectadas (Opinião).

- No caso de perda progressiva da função do enxerto, deverão ser seguidas as mesmas recomendações dos pacientes com DRC em tratamento conservador (Evidência).
  - DRC 1-3T: Ca, P, FA (6-12 meses) e PTH 1 vez ao ano.
  - DRC 4T: Ca, P, FA, PTH (3-6 meses).
  - DRC 5T: Ca, P, FA (1-3 meses) e PTH de 3/3 meses.
- Monitorar vitamina D a cada 6 meses, ou a cada 3 meses, em caso de suplementação (Opinião).
- Aos pacientes com calcificação vascular e/ou valvar é recomendado fazer ecocardiograma anualmente (Opinião).

### 2.4.2 Tratamento dos DMO-DRC

- A hipovitaminose D deve ser corrigida utilizando as mesmas recomendações para a população com fator de risco (Evidência).
- A suplementação de vitamina D deve ser suspensa na presença de hipercalcemia (Evidência).
- No caso de pacientes com HPTS persistente, considerar o uso de calcitriol.
- No caso de pacientes com HPTS persistente e hipercalcemia, considerar o uso de cinalcalcete (Opinião).
- É recomendado considerar biópsia óssea para pacientes com HPTS que não respondem ao tratamento habitual (Opinião).
- Aos pacientes com HPTS persistente que não apresentem controle adequado com tratamento clínico, indicar a paratireoidectomia (Evidência).

## RACIONAL

O transplante renal bem-sucedido corrige muitas das anormalidades associadas à DRC, mas algumas vezes os distúrbios mineral e ósseo permanecem e devem ser controlados. Essencialmente, a doença óssea pós-transplante é devida à doença óssea prévia, adquirida durante a evolução da DRC, ao comprometimento ósseo decorrente do uso de imunossuppressores, principalmente

dos corticosteroides<sup>75</sup> e ao tempo de sobrevivência do enxerto.

A hipofosfatemia ocorre em grande parte dos pacientes logo após o transplante, devido à ação fosfatúrica do FGF23 e PTH, mas, assim que a função renal se estabiliza, o P retorna aos níveis normais<sup>76,77</sup>. Habitualmente, espera-se uma resolução espontânea da hipofosfatemia, exceto nos casos graves que requerem reposição.

A hipercalcemia pode ocorrer nos primeiros meses após o TxR, em decorrência da persistência do HPTS, desenvolvido durante o período de diálise. Embora o HPTS geralmente se resolva nos primeiros 12 meses após o TxR<sup>78,79</sup>, o cinacalcete deve ser considerado naqueles pacientes cuja hipercalcemia persista durante o 1º ano de TxR<sup>77</sup>.

A hipovitaminose D acomete em torno de 50% dos pacientes transplantados e deve ser corrigida, seguindo as mesmas recomendações para crianças com DRC antes do transplante<sup>80</sup>.

A incidência de HPTS persistente (HPTSp) pode variar em torno de 50%, entretanto não é frequente em crianças, visto que o enxerto funcionante normaliza a maioria das alterações metabólicas. Assim, após o TxR ocorre uma queda progressiva dos níveis de PTH, que frequentemente se normalizam no fim de 6 meses<sup>78,81</sup>. Mas, se o HPTS for persistente, recomenda-se o uso de vitamina D ativa (calcitriol). Na vigência do tratamento com calcitriol ou cinacalcete, deve-se ter cuidado para não causar a doença óssea adinâmica<sup>82,83</sup>, lembrando que alguns pacientes apresentam baixa remodelação óssea mesmo com níveis séricos moderadamente elevados de PTH<sup>84</sup>.

Dados de biópsia óssea de crianças transplantadas renais, com função estável do enxerto, indicam que 67% dos pacientes apresentam formação óssea normal; 10%, doença óssea adinâmica; e 23% cursam com HPTSp<sup>85</sup>.

A PTx deve ser considerada quando os pacientes apresentam HPTSp com níveis de Ca sérico persistentemente acima de 12,5 mg/dL por mais de 12 meses pós TxR<sup>86</sup> e sem resposta ao uso de cinacalcete.

A osteonecrose é a complicação esquelética mais debilitante associada ao transplante de órgão, ocorrendo em cerca de 15% dos pacientes nos primeiros 3 anos de transplante. A osteonecrose, que também acontece após transplante de outros órgãos, infere que os glicocorticoides desempenham um papel crítico na patogênese desse distúrbio<sup>80</sup>.

Uma perda óssea significativa pode ocorrer precocemente, cerca de 3 a 6 meses após o TxR,

e vários fatores estão envolvidos, como HPTS persistente, imobilização prolongada, função renal e, principalmente, uso de imunossuppressores, especialmente os corticosteroides<sup>87</sup>. Outro fato a considerar é a dose diária e cumulativa de glicocorticoides, que parece estar inversamente relacionada à taxa de crescimento pós-transplante. A administração de corticosteroides em dias alternados melhora o crescimento das crianças, e o crescimento é ainda mais expressivo quando os esteroides são completamente retirados<sup>88</sup>.

Em adultos, a DXA é capaz de prever fraturas, e a atual diretriz recomenda que seja realizada também em pacientes transplantados. Para pacientes pediátricos transplantados, valores normais de densidade mineral óssea podem ser obtidos pela DXA, desde que sejam corrigidos pelo grau do retardo de crescimento. Entretanto, a DXA não determina o risco de fraturas, e na prática clínica o uso desse exame nos pacientes TxR também não é recomendado pelas Diretrizes pediátricas de DMO-DRC.

A incidência de fratura nos primeiros 6 meses pós-TxR é em torno de 10%. Apesar da melhora do HPTS, da normalização da massa muscular e do osso trabecular em 12 meses, a ação do corticosteroide promove déficit persistente nas dimensões do osso cortical e na resistência óssea<sup>89</sup>.

A doença cardiovascular continua sendo a principal causa de morte após o TxR. No período pós-transplante, a presença de hipertensão está fortemente ligada ao aumento da espessura médio-intimal e à baixa distensibilidade dos vasos em crianças avaliados pelo ultrassom<sup>90</sup>. Alterações no metabolismo mineral também contribuem para a doença cardiovascular, considerando que algum grau de comprometimento da função renal persiste na maioria dos pacientes, mesmo com o enxerto funcionante. Dessa forma, é fundamental que essas alterações sejam avaliadas nos primeiros 12 meses pós-TxR, e sempre que houver perda da função renal.

O TxR não reverte a calcificação vascular, entretanto ela pode ser evitada quando é possível realizar o TxR preemptivo. Sabemos que o cenário ideal para o sucesso do TxR seria o controle da doença óssea no período pré-transplante.

Em conclusão, o distúrbio mineral ósseo é frequente, grave e de difícil tratamento. Embora as evidências sejam escassas, nos empenhamos na revisão das recomendações mais atuais, e esperamos que esta diretriz possa contribuir como um guia para avaliação e tratamento de crianças e adolescentes com DMO-DRC.

## REFERÊNCIAS

- Bakkaloglu SA, Bacchetta J, Lalayiannis AD, Leifheit-Nestler M, Stabouli S, Haarhaus M, et al. Bone evaluation in paediatric chronic kidney disease: clinical practice points from the European Society for Paediatric Nephrology CKD-MBD and Dialysis working groups and CKD-MBD working group of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Feb 20;36(3):413-25. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa210>
- Katsimbri P. The biology of normal bone remodelling. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017 Nov;26(6):e12740. <https://doi.org/10.1111/ecc.12740>
- Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab*. 2001 Jan-Feb;12(1):22-8. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(00\)00336-2](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(00)00336-2)
- 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 Aug 1;76 Suppl 113:S1-130. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.188>
- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 Update. *Am J Kidney Dis*. 2009 Mar 1;53(3 Suppl 2):S11-104. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.11.017>
- Estey MP, Cohen AH, Colantonio DA, Chan MK, Marvasti TB, Randell E, et al. CLSI-based transference of the CALIPER database of pediatric reference intervals from Abbott to Beckman, Ortho, Roche and Siemens Clinical Chemistry Assays: direct validation using reference samples from the CALIPER cohort. *Clin Biochem*. 2013 Sep; 46(13-14):1197-219. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.04.001>
- Corathers SD. Focus on diagnosis: the alkaline phosphatase level: nuances of a familiar test. *Pediatr Rev*. 2006 Oct;27(10):382-4. <https://doi.org/10.1542/pir.27-10-382>
- Bover J, Ureña P, Aguilar A, Mazzaferro S, Benito S, López-Báez V, et al. Alkaline phosphatases in the complex chronic kidney disease-mineral and bone disorders. *Calcif Tissue Int*. 2018 Aug;103(2):111-24. <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0399-z>
- Dori N, Levi L, Stam T, Sukhotnik I, Shaoul R. Transient hyperphosphatasemia in children revisited. *Pediatr Int*. 2010 Dec;52(6):866-71. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2010.03265.x>
- Wesseling-Perry K, Salusky IB. Chronic kidney disease: mineral and bone disorder in children. *Semin Nephrol*. 2013 Mar 1;33(2):P169-79. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2012.12.017>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Jul 1;7(1):P1-59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>
- Carvalho AB, Gueiros APS, Gueiros JEB, Neves CL, Karohl C, Sampaio E, et al. Guidelines on bone mineral disorder in chronic kidney disease--addendum chapter 2. *Braz J Nephrol*. 2012 Jun;34(2):199-205. <https://doi.org/10.1590/s0101-28002012000200015>
- Shroff R, Wan M, Nagler EV, Bakkaloglu S, Fischer D-C, Bishop N, et al. Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jul 1;32(7):1098-113. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx065>
- Haffner D, Leifheit-Nestler M. Treatment of hyperphosphatemia: the dangers of aiming for normal PTH levels. *Pediatr Nephrol*. 2020 Mar;35(3):485-91. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04399-0>
- Soeiro EMD, Castro L, Menezes R, Elias RM, Reis LMD, Jorgetti V, et al. Association of parathormone and alkaline phosphatase with bone turnover and mineralization in children with CKD on dialysis: effect of age, gender, and race. *Pediatr Nephrol*. 2020 Jul;35(7):1297-305. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04499-2>
- Furth SL, Abraham AG, Jerry-Fluker J, Schwartz GJ, Benfield M, Kaskel F, et al. Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors, and GFR decline in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Sep;6(9):2132-40. <https://doi.org/10.2215/CJN.07100810>
- Harambat J, Kunzmann K, Azukaitis K, Bayazit AK, Canpolat N, Doyon A, et al. Metabolic acidosis is common and associates with disease progression in children with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017 Dec 1;92(6):P1507-14. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.05.006>
- Society of Nephrology. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Inter*. 2013 Jan;3(1):1-150.
- Abramowitz MK. Bicarbonate balance and prescription in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Mar;28(3):726-34. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016070780>
- Kaur G, Singh J, Kumar J. Vitamin D and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2019 Dec;34(12):2509-22. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4088-y>
- Shroff R, Knott C, Rees L. The virtues of vitamin D-but how much is too much? *Pediatr Nephrol*. 2010 Sep;25(9):1607-20. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1499-9>
- Prytula A, Wells D, McLean T, Balona F, Gullett A, Knott C, et al. Urinary and dialysate losses of vitamin D-binding protein in children on chronic peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol*. 2012 Apr;27(4):643-9. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-2045-0>
- Shroff R, Wan M, Gullett A, Ledermann S, Shute R, Knott C, et al. Ergocalciferol supplementation in children with CKD delays the onset of secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Feb;7(2):216-23. <https://doi.org/10.2215/CJN.04760511>
- Denburg MR, Tsampalieros AK, Boer IH, Shults J, Kalkwarf HJ, Zemel BS, et al. Mineral metabolism and cortical volumetric bone mineral density in childhood chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May 1;98(5):1930-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4188>
- Denburg MR, Kumar J, Jemielita T, Brooks ER, Skversky A, Portale AA, et al. Fracture burden and risk factors in childhood CKD: results from the CKiD cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Feb;27(2):543-50. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015020152>
- Lima EM, Gesteira MFC, Bandeira MFS. Brazilian Guidelines for bone and mineral disorders in CKD children. *Braz J Nephrol*. 2011 Apr-Jun;33(2):232-47. <https://doi.org/10.1590/s0101-28002011000200021>
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.
- Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi M-L, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone*. 2008 Dec;43(6):1115-21. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.08.106>
- Lalayianis AD, Crabtree NJ, Ferro CJ, Askiti V, Mitsioni A, Biondi L, et al. Routine serum biomarkers, but not dual-energy X-ray absorptiometry, correlate with cortical bone mineral density in children and young adults with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Oct;23(10):1872-81. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa199>
- Crabtree N, Ward K. Bone densitometry: current status and future perspective. *Endocr Dev*. 2015;28:72-83. <https://doi.org/10.1159/000380994>
- Bacchetta J, Boutroy S, Vilayphiou N, Ranchin B, Fouque-Aubert A, Basmaison O, et al. Bone assessment in children with chronic kidney disease: data from two new bone imaging techniques in a single-center pilot study. *Pediatr Nephrol*. 2011 Apr;26(4):587-95. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1745-1>
- Bacchetta J, Harambat J, Cochat P, Salusky IB, Wesseling-Perry K. The consequences of chronic kidney disease on bone

- metabolism and growth in children. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Aug 1;27(8):3063–71. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs299>
33. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006 Jun 1;69(11):P1945–53. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000414>
  34. Andrade MC, Carvalhaes JT, Carvalho AB, Lazarretti-Castro M, Brandão C. Bone mineral density and bone histomorphometry in children on long-term dialysis. *Pediatr Nephrol*. 2007 Oct;22(10):1767–72. <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0546-7>
  35. Mathias R, Salusky I, Harman W, Paredes A, Emans J, Segre G, et al. Renal bone disease in pediatric and young adult patients on hemodialysis in a children's hospital. *J Am Soc Nephrol*. 1993 Jun;3(12):1938–46. <https://doi.org/10.1681/ASN.V3121938>
  36. Wesseling-Perry K, Pereira RC, Tseng C-H, Elashoff R, Zaritsky JJ, Yadin O, et al. Early skeletal and biochemical alterations in pediatric chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Jan;7(1):146–52. <https://doi.org/10.2215/CJN.05940611>
  37. Yalçinkaya F, Ince E, Tümer N, Ensari A, Ozkaya N. Spectrum of renal osteodystrophy in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatr Int*. 2000 Feb;42(1):53–7. <https://doi.org/10.1046/j.1442-200x.2000.01171.x>
  38. Wesseling-Perry K, Pereira RC, Sahney S, Gales B, Wang H-J, Elashoff R, et al. Calcitriol and doxercalciferol are equivalent in controlling bone turnover, suppressing parathyroid hormone, and increasing fibroblast growth factor-23 in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2011 Jan 1;79(1):P112–9. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.352>
  39. Bakkaloglu SA, Wesseling-Perry K, Pereira RC, Gales B, Wang H-J, Elashoff RM, et al. Value of the new bone classification system in pediatric renal osteodystrophy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Oct 1;5(10):1860–6. <https://doi.org/10.2215/CJN.01330210>
  40. Norman ME, Mazur AT, Borden 4th S, Gruskin A, Anast C, Baron R, et al. Early diagnosis of juvenile renal osteodystrophy. *J Pediatr*. 1980 Aug;97(2):226–32. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(80\)80479-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(80)80479-3)
  41. Weaver Jr DJ, Somers MJG, Martz K, Mitsnefes MM. Clinical outcomes and survival in pediatric patients initiating chronic dialysis: a report of the NAPRTCS registry. *Pediatr Nephrol*. 2017 Dec;32(12):2319–30. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3759-4>
  42. Chesnaye NC, Schaefer F, Groothoff JW, Bonthuis M, Reusz G, Heaf JG, et al. Mortality risk in European children with end-stage renal disease on dialysis. *Kidney Int*. 2016 Jun 1;89(6):P1355–62. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.02.016>
  43. McDonald SP, Craig JC, Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2004 Jun 24;2654–62. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031643>
  44. Block GA, Kilpatrick RD, Lowe KA, Wang W, Danese MD. CKD-mineral and bone disorder and risk of death and cardiovascular hospitalization in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Dec 6;8(12):2132–40. <https://doi.org/10.2215/CJN.04260413>
  45. Shroff RC, McNair R, Skepper JN, Figg N, Schurgers LJ, Deanfield J, et al. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Jan 1;21(1):103–12. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009060640>
  46. Shroff RC, McNair R, Figg N, Skepper JN, Schurgers L, Gupta A, et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation*. 2008 Oct 21;118(17):1748–57. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783738>
  47. Shroff RC, Shah V, Hiorns MP, Schoppet M, Hofbauer LC, Hawa G, et al. The circulating calcification inhibitors, fetuin-A and osteoprotegerin, but not matrix Gla protein, are associated with vascular stiffness and calcification in children on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Oct;23(10):3263–71. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn226>
  48. Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, Bodenham E, McMahon LP, Farese S, et al. Serum calcification propensity predicts all-cause mortality in predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Feb;25(2):339–48. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013060635>
  49. Shroff R, Egerton M, Bridel M, Shah V, Donald AE, Cole TJ, et al. A bimodal association of vitamin D levels and vascular disease in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Jun;19(6):1239–46. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007090993>
  50. Raggi P, London GM. Non-invasive assessment of vascular calcification and arterial stiffness. In: Olgaard K, Salusky IB, Silver J, editors. *The spectrum of mineral and bone disorders in chronic kidney disease*. 2nd ed. Oxford university Press; 2010. p. 217–34.
  51. Querfeld U, Mak RH. Vitamin D deficiency and toxicity in chronic kidney disease: in search of the therapeutic window. *Pediatr Nephrol*. 2010 Dec;25(12):2413–30. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1574-2>
  52. Wesseling-Perry K. Bone disease in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2013 Apr;28(4):569–76. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2324-4>
  53. McAlister L, Pugh P, Greenbaum L, Haffner D, Rees L, Anderson C, et al. The dietary management of calcium and phosphate in children with CKD stages 2–5 and on dialysis—clinical practice recommendation from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol*. 2020 Mar;35(3):501–18. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04370-z>
  54. Spiegel DM, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. *Kidney Int*. 2012 Jun 1;81(11):P1116–22. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.490>
  55. Wang Y, Xie G, Huang Y, Zhang H, Yang B, Mao Z. Calcium acetate or calcium carbonate for hyperphosphatemia of hemodialysis patients: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Mar 23;10(3):e0121376. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121376>
  56. Mahdavi H, Kuizon BD, Gales B, Wang H-J, Elashoff RM, Salusky IB. Sevelamer hydrochloride: an effective phosphate binder in dialyzed children. *Pediatr Nephrol*. 2003 Dec;18(12):1260–4. <https://doi.org/10.1007/s00467-003-1298-7>
  57. Pieper A-K, Haffner D, Hoppe B, Dittrich K, Offner G, Bonzel K-E, et al. A randomized crossover trial comparing sevelamer with calcium acetate in children with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2006 Apr 1;47(4):P625–35. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.12.039>
  58. Gulati A, Sridhar V, Bose T, Hari P, Bagga A. Short-term efficacy of sevelamer versus calcium acetate in patients with chronic kidney disease stage 3–4. *Int Urol Nephrol*. 2010 Dec;42(4):1055–62. <https://doi.org/10.1007/s11255-009-9688-9>
  59. Greer FR, Krebs NF, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2006 Feb;117(2):578–85. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2822>
  60. Bacchetta J. Treatment of hyperphosphatemia: the dangers of high PTH levels. *Pediatr Nephrol*. 2020 Mar;35(3):493–500. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04400-w>
  61. Ardissino G, Schmitt CP, Testa S, Claris-Appiani A, Mehls O. Calcitriol pulse therapy is not more effective than daily calcitriol therapy in controlling secondary hyperparathyroidism in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2000 Jun;14(7):664–8. <https://doi.org/10.1007/s004670000365>
  62. Schmitt CP, Ardissino G, Testa S, Claris-Appiani A, Mehls O. Growth in children with chronic renal failure on intermittent versus daily calcitriol. *Pediatr Nephrol*. 2003 May;18(5):440–4. <https://doi.org/10.1007/s00467-003-1091-7>
  63. Greenbaum LA, Benador N, Goldstein SL, Paredes A, Melnick JZ, Mattingly S, et al. Intravenous paricalcitol for treatment of secondary hyperparathyroidism in children on hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2007 Jun 1;49(6):P814–23. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.03.008>

64. Webb NJA, Lerner G, Warady BA, Dell KM, Greenbaum LA, Ariceta G, et al. Efficacy and safety of paricalcitol in children with stages 3 to 5 chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2017 Jul;32(7):1221–32. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3579-6>
65. Sohn WY, Portale AA, Salusky IB, Zhang H, Yan LL, Ertik B, et al. An open-label Single-dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of cinacalcet in pediatric subjects aged 28 days to < 6 years with chronic kidney disease receiving dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2019 Jan;34(1):145–54. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4054-8>
66. Warady BA, Iles JN, Ariceta G, Dehmel B, Hidalgo G, Jiang X, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet in pediatric patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism receiving dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2019 Mar;34(3):475–86. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4116-y>
67. Bacchetta J, Schmitt CP, Ariceta G, Bakkaloglu SA, Groothoff J, Wan M, et al. Cinacalcet use in paediatric dialysis: a position statement from the European Society for Paediatric Nephrology and the Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders Working Group of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant.* 2020 Jan 1;35(1):47–64. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz159>
68. Al-Uzri A, Matheson M, Gipson DS, Mendley SR, Hooper SR, Yadin O, et al. The impact of short stature on health-related quality of life in children with chronic kidney disease. *J Pediatr.* 2013 Sep 1;63(3):P736–41.E1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.03.016>
69. Wong CS, Gipson DS, Gillen DL, Emerson S, Koepsell T, Sherrard DJ, et al. Anthropometric measures and risk of death in children with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2000 Oct 1;36(4):P811–9. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2000.17674>
70. Behnisch R, Kirchner M, Anarat A, Bacchetta J, Shroff R, Bilginer Y, et al. Determinants of statural growth in European children with chronic kidney disease: findings from the cardiovascular comorbidity in children with chronic kidney disease (4C) study. *Front Pediatr.* 2019 Jul 5;7:278. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00278>
71. Harambat J, Bonthuis M, van Stralen KJ, Ariceta G, Battelino N, Bjerre A, et al. Adult height in patients with advanced CKD requiring renal replacement therapy during childhood. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Jan 7;9(1):92–9. <https://doi.org/10.2215/CJN.00890113>
72. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wühl E, Bacchetta J, Santos F, et al. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Sep;15(9):577–89. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0161-4>
73. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;2012(2):CD003264. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003264.pub3>
74. Haffner D, Wühl E, Schaefer F, Nissel R, Tonshoff B, Mehls O. Factors predictive of the short- and long-term efficacy of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1998 Oct 1;9(10):1899–907. <https://doi.org/10.1681/ASN.V9101899>
75. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. *Semin Nephrol.* 2013 Mar 1;33(2):P191–203. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2012.12.019>
76. Wesseling-Perry K, Tsai EW, Ettenger RB, Jüppner H, Salusky IB. Mineral abnormalities and long-term graft function in pediatric renal transplant recipients: a role for FGF-23? *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Nov;26(11):3779–84. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr126>
77. Guzzo I, Di Zazzo G, Laurenzi C, Ravà L, Giannone G, Picca S, et al. Parathyroid hormone levels in long-term renal transplant children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2011 Nov;26(11):2051–7. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1896-8>
78. Kim YJ, Kim MG, Jeon HJ, Ro H, Park HC, Jeong JC, et al. Clinical manifestations of hypercalcemia and hypophosphatemia after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2012 Apr;44(3):651–6. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.12.050>
79. Bacchetta J, Ranchin B, Demède D, Allard L. The consequences of pediatric renal transplantation on bone metabolism and growth. *Curr Opin Organ Transplant.* 2013 Oct;18(5):555–62. <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e3283651b21>
80. Haffner D, Leifheit-Nestler M. CKD-MBD post kidney transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2021 Jan;36(1):41–50. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04421-5>
81. Bergua C, Torregrosa J-V, Fuster D, Gutierrez-Dalmau A, Oppenheimer F, Campistol JM. Effect of cinacalcet on hypercalcemia and bone mineral density in renal transplanted patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplantation.* 2008 Aug 15;86(3):413–7. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31817c13e1>
82. Niel O, Maisin A, Macher M-A, Peuchmaur M, Deschênes G. Cinacalcet in hyperparathyroidism management after pediatric renal transplantation. *CEN Case Rep.* 2016 Nov;5(2):141–3. <https://doi.org/10.1007/s13730-015-0211-0>
83. Borchhardt K, Sulzbacher I, Benesch T, Födinger M, Sunder-Plassmann G, Haas M. Low-turnover bone disease in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2007 Nov;7(11):2515–21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01950.x>
84. Velasquez-Forero F, Mondragón A, Herrero B, Peña JC. Adynamic bone lesion in renal transplant recipients with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 1996 Jan 1;11 Suppl 3:58–64. <https://doi.org/10.1093/ndt/11.supp3.58>
85. Sanchez CP, Salusky IB, Kuizon BD, Ramirez JA, Gales B, Ettenger RB, et al. Bone disease in children and adolescents undergoing successful renal transplantation. *Kidney Int.* 1998 May 1;53(5):P1358–64. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00866.x>
86. D'Alessandro AM, Melzer JS, Pirsch JD, Sollinger HW, Kalayoglu M, Vernon WB, et al. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: operative indications. *Surgery.* 1989 Dec;106(6):1049–55.
87. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, Exner VM, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone mineral density after kidney transplantation. A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. *Transplantation.* 1995 Apr 15;59(7):982–6.
88. Zhang H, Zheng Y, Liu L, Fu Q, Li J, Huang Q, et al. Steroid avoidance or withdrawal regimens in paediatric kidney transplantation: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One.* 2016 Mar 18;11(3):e0146523. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146523>
89. Terpstra AM, Kalkwarf HJ, Shults J, Zemel BS, Wetzsteon RJ, Foster BJ, et al. Bone density and cortical structure after pediatric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Apr;23(4):715–26. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011050480>
90. Mitsnefes MM, Kimball TR, Border WL, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, et al. Abnormal cardiac function in children after renal transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2004 Apr 1;43(4):P721–6. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.12.033>