

Avaliação da prevalência, perfil bioquímico e drogas associadas ao distúrbio mineral ósseo-doença renal crônica em 11 centros de diálise

Evaluation of prevalence, biochemical profile, and drugs associated with chronic kidney disease-mineral and bone disorder in 11 dialysis centers

Autores

Rodrigo Reis Abrita¹
 Beatriz dos Santos Pereira²
 Neimar da Silva Fernandes¹
 Renata Abrita¹
 Rosalia Maria Nunes Henriques Huaira¹
 Marcus Gomes Bastos¹
 Natália Maria da Silva Fernandes¹

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

² Centro de Ensino Superior de Juiz de Fora, Passos, Juiz de Fora, MG, Brasil.

RESUMO

Introdução: O diagnóstico e tratamento do distúrbio mineral ósseo-doença renal crônica (DMO-DRC) é um desafio para os nefrologistas e gestores de saúde. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência, perfil bioquímico, e drogas associadas a DMO-DRC. **Métodos:** Estudo transversal entre julho e novembro de 2013, em 11 centros com 1134 pacientes em diálise. Dados sociodemográficos, clínicos, e laboratoriais foram comparados entre os grupos, com base em níveis do paratormônio intacto (PTHi) (< 150, 151-300, 301-600, 601-1000, e > 1001 pg/mL). **Resultados:** A idade média foi de 57,3 ± 14,4 anos, 1071 pacientes estavam em hemodiálise, e 63 em diálise peritoneal. A prevalência de PTHi < 150 pg/mL foi 23,4% e PTHi > 601 pg/mL foi de 27,1%. A comparação dos grupos mostrou que o nível de PTHi diminuiu com o aumento da idade. Pacientes diabéticos apresentaram uma maior prevalência de PTHi < 150 pg/mL (27,6%). Carbonato de cálcio foi usado por 50,5%, Sevelamer por 14,7%, 40% dos pacientes utilizaram alguma forma de vitamina D, e 3,5% utilizaram cinacalcet. A hiperfosfatemia (> 5,5mg/dL) foi observada em 35,8%. A análise de regressão linear mostrou uma associação negativa significativa entre PTHi, idade, e *diabetes mellitus* e uma associação positiva significativa com o tempo em diálise. **Conclusão:** A prevalência de pacientes fora do alvo para PTHi foi de 50,5%. Houve uma alta prevalência de hiperfosfatemia e um baixo uso de vitamina D ativa, análogos da vitamina D, ativadores seletivos da vitamina D, e cinacalcet. Estes dados chamam a atenção para a necessidade de uma maior conformidade com as diretrizes e políticas públicas sobre o fornecimento de medicamentos associados à DMO-DRC.

Palavras-chave: Falência renal crônica; diálise renal; doenças ósseas.

ABSTRACT

Introduction: The diagnosis and treatment of mineral and bone disorder of chronic kidney disease (CKD-MBD) is a challenge for nephrologists and health managers. The aim of this study was to evaluate the prevalence, biochemical profile, and drugs associated with CKD-MBD. **Methods:** Cross-sectional study between July and November 2013, with 1134 patients on dialysis. Sociodemographic, clinical, and laboratory data were compared between groups based on levels of intact parathyroid hormone (iPTH) (< 150, 150-300, 301-600, 601-1000, and > 1001 pg/mL). **Results:** The mean age was 57.3 ± 14.4 years. The prevalence of iPTH < 150 pg/mL was 23.4% and iPTH > 601 pg/mL was 27.1%. The comparison between the groups showed that the level of iPTH decreased with increasing age. Diabetic patients had a higher prevalence of iPTH < 150 pg/mL (27.6%). Hyperphosphatemia (> 5.5 mg/dL) was observed in 35.8%. Calcium carbonate was used by 50.5%, sevelamer by 14.7%, 40% of patients had used some form of vitamin D and 3.5% used cinacalcet. Linear regression analysis showed a significant negative association between iPTH, age, and *diabetes mellitus* and a significant positive association between iPTH and dialysis time. **Conclusion:** The prevalence of patients outside the target for iPTH was 50.5%. There was a high prevalence of hyperphosphatemia (35.8%), and the minority of patients were using active vitamin D, vitamin D analogs, selective vitamin D receptor activators, and cinacalcet. These data indicate the need for better compliance with clinical guidelines and public policies on the supply of drugs associated with CKD-MBD.

Keywords: Chronic renal failure; renal dialysis; bone diseases.

Data de submissão: 03/06/2016.

Data de aprovação: 19/10/2017.

Correspondência para:

Natália Fernandes.
 E-mail: nataliafernandes02@gmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-3527



INTRODUÇÃO

O Brasil é o maior país da América Latina e o único país com mais de 100 milhões de pessoas, com um sistema público de saúde (SUS) que assegura acesso universal à atenção à saúde desde 1990. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2015 o Brasil tinha uma população de 203.980.840 milhões de pessoas, com índice de desenvolvimento humano de 0,749 e expectativa de vida de 74,9 anos¹. O país está passando por uma mudança demográfica caracterizada pelo envelhecimento da população, com número de idosos chegando a 31 milhões de pessoas. A prevalência de hipertensão arterial entre a população com mais de 40 anos é de 40% a 50%.² De acordo com a Federação Internacional de Diabetes, há cerca de 11,6 milhões de indivíduos diabéticos no Brasil³. Uma vez que o Inquérito Brasileiro de Diálise crônica foi criado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, o número de pessoas em diálise no país aumentou progressivamente e foi estimado em 100.397 no inquérito de 2013⁴.

Uma das comorbidades associadas à DRC é o distúrbio mineral e ósseo (DMO-DRC), uma síndrome que envolve distúrbios clínicos, bioquímicos (cálcio, fosfato, hormônio paratireóide e vitamina D ativa) e anormalidades ósseas (remodelação óssea, mineralização e volume ósseo), além das comorbidades associadas à calcificação extra-esquelética e a distúrbios cardiovasculares⁵. O termo largamente utilizado: “osteodistrofia renal” é atualmente usado para definir mudanças na histologia óssea, mudanças essas avaliadas por biópsia⁵. Com base na remodelação óssea, a osteodistrofia renal é classificada como uma doença óssea de alta remodelação (hiperparatireoidismo secundário ou osteíte fibrosa) ou uma doença óssea de baixa remodelação (representada por osteomalácia e doença óssea adinâmica). Além disso, pode ocorrer uma doença óssea mista, que apresenta características de remodelação alta e baixa, e atualmente é classificada como remodelação alta⁵.

A maioria das evidências mostra que a doença óssea adinâmica, caracterizada por baixa taxa de renovação óssea, ocorre nos estágios iniciais da doença renal crônica em uma proporção significativa de pacientes. Isso pode ser devido ao predomínio inicial de condições inibitórias de remodelação óssea, como a resistência ao hormônio paratireoideano (PTH), níveis reduzidos de calcitriol, deficiência de hormônios

sexuais, *diabetes mellitus* e toxinas urêmicas, levando à supressão de vários meios de sinalização óssea. Em estágios posteriores, a osteíte fibrosa, uma doença óssea que causa alta taxa de renovação, se desenvolve principalmente pelo hiperparatireoidismo secundário⁶.

Em 1998, Diaz Lopez *et al.* avaliou a epidemiologia da osteodistrofia renal em 1209 biópsias de osso em cinco países ibero-americanos (Brasil, Uruguai, Argentina, Portugal e Espanha) e mostrou que o hiperparatireoidismo era mais frequente em pacientes em diálise na Espanha e em Portugal (66 e 70%, respectivamente), enquanto as lesões de remodelação mista e baixa foram responsáveis por menos de 14%. Por outro lado, pacientes da América do Sul apresentaram alta prevalência de lesões de remodelação mista e baixa (37 e 51%, respectivamente).⁷ O estudo de Araújo SM *et al.* avaliou a prevalência de DMO-DRC em pacientes em diálise no Brasil e Uruguai, e mostrou através de biópsia óssea, aumento da prevalência de hiperparatireoidismo secundário de 32,3% em 1985-1990 para 44% em 1997-2000 em 2.340 pacientes brasileiros.⁸ De acordo com dados do Censo Brasileiro de Paratireoidectomia de 2011, a prevalência de hiperparatireoidismo secundário grave foi de 10,7%, com base em níveis de hormônio paratireoide intacto (PTH_i) superiores a 1000 pg/mL, indicativos de paratireoidectomia⁹.

Um estudo publicado em 2011 e realizado em centros de hemodiálise na Argentina, Chile, Colômbia, Venezuela, México e Brasil (estudo CORES) envolvendo 16.173 pacientes analisaram o impacto dos níveis de cálcio, fosfato e PTH_i na mortalidade, e concluiu que valores séricos baixos ou altos de todas as variáveis aumentaram o risco de óbito¹⁰. As anormalidades no fósforo, cálcio e hormônio paratireoide séricos têm sido associadas a uma baixa sobrevida em pacientes em diálise. Um total de 4.500 pacientes foram recrutados aleatoriamente para o estudo COSMOS, que envolveu 227 centros de diálise em 20 países europeus. Em resumo, uma relação não-linear foi encontrada entre os parâmetros bioquímicos séricos na DMO-DRC e o risco de mortalidade. Os níveis séricos baixos e altos de fósforo, cálcio e PTH foram associados a um maior risco relativo de mortalidade, enquanto a diminuição do fósforo, cálcio e aumento de PTH séricos durante o seguimento foram associados a um risco significativamente menor de mortalidade¹¹.

Os níveis de PTHi abaixo de 150 pg/mL foram observados em 36% de 3.226 pacientes incidentes e prevalentes tratados com diálise peritoneal no Brasil (diálise peritoneal contínua ambulatorial ou diálise peritoneal automatizada).¹²

Historicamente, a osteíte fibrosa e doença mista foram as doenças ósseas mais prevalentes em pacientes com DRC. Recentemente, observou-se um aumento na prevalência de doença óssea adinâmica, particularmente em pacientes diabéticos.^{6,13}

Embora abundantes, os estudos citados acima mostram dados parciais ou foram baseados em pacientes seguidos em um centro de referência para DMO-DRC, portanto estão sujeitos a viés. A avaliação dos padrões, práticas e epidemiologia da DMO-DRC é fundamental para os programas de saúde pública. No Brasil, há dificuldades consideráveis em manter registros de patologias específicas e, especialmente, estratégias de planejamento baseadas em informações precisas. Assim, os estudos que avaliam as ocorrências nas várias regiões do país, caracterizados por diferentes realidades, são vitais para um melhor planejamento de saúde. Uma vez que existe uma falta de avaliação extensiva de pacientes em hemodiálise (HD) e diálise peritoneal (DP) no Brasil, o objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência, o perfil bioquímico e os medicamentos associados à DMO-DRC nesses pacientes.

MATERIAIS E MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO E SUA CONFIGURAÇÃO

Realizamos um estudo transversal envolvendo 11 centros de nefrologia associados da Associação Mineira de Centros de Nefrologia - AMICEN, que abrange 2.371.572 pessoas.¹⁴ A associação inclui 19 centros de terapia de substituição renal (TSR), distribuídos nas regiões leste, sul, nordeste, centro-oeste e central de Minas Gerais, Brasil.

O presente estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinque e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital da Universidade Federal de Juiz de Fora (Brasil), sob o seguinte número: 21702913.9.0000.5147.

POPULAÇÃO DE ESTUDO

Os critérios de inclusão foram pacientes com DRC acima de 18 anos em diálise (HD ou DP) por mais de 3 meses, com pelo menos uma dosagem de PTHi em 2013 e que assinaram o termo de consentimento

informado. Os critérios de exclusão foram pacientes com menos de 18 anos e, nos quais faltava a dosagem laboratorial de PTHi dentro do período de estudo.

PROCEDIMENTOS E MEDIDAS DE ESTUDO

Os dados foram baseados em registros médicos e na avaliação laboratorial obtida em julho e novembro de 2013. Para esse fim, utilizou-se o software NEFRODATA® (registro médico). Foram analisadas as seguintes variáveis sociodemográficas: idade, gênero, raça, renda e nível de escolaridade (de acordo com o IBGE). Foram analisadas as seguintes variáveis clínicas: etiologia da DRC, comorbidades associadas e concentração de cálcio do dialisado. As variáveis laboratoriais incluíram hemoglobina (g/dL), ureia (método enzimático UV - mg/dL), creatinina (método cinético Jaffe - mg/dL), albumina (método colorimétrico verde de bromocresol - g/dL), ferro (método colorimétrico de ferrozine - µg/dL), cálcio sérico total (método Arsenazo III - mg/dL), fosfato sérico (método de fosfomolibdato UV - mg/dL), fosfatase alcalina (método colorimétrico - modificado de Bowers e McComb - U/L), PTHi (quimiluminescência método - pg/mL) e alumínio (método de espectroscopia de absorção atômica com correção Zeeman - µg/L).

Os seguintes fármacos utilizados na terapia DMO-DRC também foram avaliados: quelantes de fósforo (carbonato de cálcio, acetato de cálcio e sevelamer), vitamina D ativa (calcitriol oral e venoso), análogos de vitamina D (alfacalcidol), ativadores seletivos do receptor de vitamina D (paricalcitol), e calcimiméticos (cinacalcet). O número de paratireoidectomias realizadas em 2013 também foi registrado.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Uma análise descritiva foi inicialmente realizada e os dados foram relatados como média ± desvio padrão, mediana (intervalo interquartil) ou porcentagem, dependendo da variável. A população foi dividida com base nos níveis de PTHi (< 150; 151-300; 301-600; 601-1000 > 1000 pg / mL) de acordo com Douthat *et al.* que publicou um estudo com base em 25 centros de diálise na Argentina¹⁵. Os dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais foram comparados entre os grupos através de exames ANOVA, chi-quadrado ou Mann-Whitney. A comparação entre modalidade de diálise versus variáveis laboratoriais e *diabetes mellitus* (sim e não) versus variáveis laboratoriais foi feita pelo teste t de Student ou qui-quadrado. A análise de

regressão linear foi utilizada para determinar quais variáveis estiveram associadas aos os níveis de PTHi. As correlações de Pearson ou Spearman foram realizadas entre os níveis de PTHi e variáveis clínicas e laboratoriais. Os critérios de inclusão na regressão multivariada foram de significância estatística e/ou clínica. A dosagem de PTHi foi utilizada como variável dependente e as seguintes variáveis preditoras foram utilizadas no modelo 1: idade, *diabetes mellitus*, duração da terapia e modalidade de terapia. Foi utilizado um intervalo de confiança de 95% com $p < 0,05$ e o software foi o SPSS 15.0 da IBM.

RESULTADOS

Dos 19 centros de diálise da AMICEN convidados a participar do estudo, 11 forneceram dados sobre seus pacientes. Embora 1.219 pacientes tenham sido inicialmente considerados elegíveis, 85 foram posteriormente excluídos do estudo por uma das seguintes razões: menores de 18 anos, em diálise por menos de 3 meses ou falta de dosagem laboratorial de PTHi dentro do período de estudo. Dos 1.134 pacientes avaliados, a idade média foi de $57,3 \pm 14,4$ anos, variando de 19 a 96; 55,6% eram do sexo masculino; 67% tinham ensino fundamental e a renda média mensal era de US \$ 274. As características sociodemográficas dos pacientes segundo os níveis de PTHi estão resumidos na Tabela 1.

A principal etiologia da DRC foi nefropatia hipertensiva (40,9%), seguida de doença renal diabética (24,3%). A maioria dos pacientes apresentava hipertensão arterial (80,4%); 32,9% eram diabéticos e 11,8% apresentavam doença cardiovascular. Em relação ao tratamento de diálise, 1.071 pacientes estavam em HD (94,4%) e 63 em DP (5,6%). A duração mediana da diálise foi de 43 meses (21-88), variando de 4 e 274 meses de terapia (Tabela 1). Os pacientes em DP foram analisados separadamente e nenhuma diferença foi encontrada em comparação com a análise em associação com pacientes em HD.

Ao comparar os diferentes grupos de PTHi, observou-se que o nível de PTHi diminuiu com o aumento da idade ($60,4 \pm 14,9$ vs. $51,4 \pm 13,2$, $p < 0,0001$). Os pacientes com doença renal diabética apresentaram maior prevalência de PTHi inferior a 150 pg/mL (27,6%) e menor prevalência de PTHi acima de 1000 pg/mL (2,4%). Assim como pacientes com *diabetes mellitus*, como causa de DRC ou como comorbidade, apresentaram maior prevalência de PTHi < 150 pg/

mL (27,8%) e menor prevalência de PTHi > 1000 pg/mL (4,7%).

Uma maior porcentagem de pacientes com PTHi < 150 pg/mL foi encontrada na DP em comparação com HD (33,3% vs. 22,8% com $p = 0,19$); no entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa, provavelmente devido ao baixo número de pacientes em DP. Uma maior duração da terapia foi associada a um maior nível sérico de PTHi (53,7 vs. 85,9 meses com $p < 0,001$, Tabela 1).

A maioria dos pacientes usou carbonato de cálcio como quelante de fósforo (50,5%), e 14,7% utilizou quelante de fósforo não cálcico (Sevelamer). Mais de 40% dos pacientes utilizaram análogos de vitamina D ativa (Calcitriol), vitamina D (Alfacalcidol) ou ativadores seletivos do receptor de vitamina D (Paricalcitol) (Tabela 2).

A Tabela 2 também mostra que 44,3% dos pacientes com PTHi < 150 pg/mL estavam usando quelante de fósforo à base de cálcio, dos quais 14% utilizavam quelante de fósforo não cálcico. Em relação à vitamina D, a maior porcentagem de pacientes com PTHi > 600 pg/mL utilizou calcitriol por via intravenosa (55,7%). Pacientes com PTHi < 150pg/mL usaram alguma forma de vitamina D (30,7%). Os calcimiméticos foram utilizados por 3,5% dos pacientes e 72,5% tinham PTHi > 600 pg/mL.

A Tabela 3 mostra as variáveis laboratoriais para os diferentes níveis de PTHi. Os níveis de creatina sérica e de ureia foram menores em pacientes com PTHi < 150 pg/mL ($p < 0,001$), sem diferenças em Kt/V ($p = 0,34$) ou na albumina sérica ($p = 0,74$). Os níveis de cálcio sérico, fosfato e fosfatase alcalina aumentaram com o aumento do nível sérico de PTHi ($p < 0,001$ para todas as variáveis).

A mediana do PTHi na população estudada foi de 327,7 pg/mL (P25: 161,2 pg/mL - P75: 647 pg/mL), variando de 1,3-3264 pg/mL. A prevalência de pacientes com PTHi > 600 pg/mL foi de 27,1% e com PTHi < 150 pg/mL foi de 23,4%. Considerando os alvos KDIGO para o PTHi, 49,5% dos pacientes estavam no intervalo de 150-600 pg/mL. O cálcio sérico médio foi de $9,3 \pm 0,9$ mg/dL e o fosfato sérico $5,1 \pm 1,6$ mg/dL. A hiperfosfatemia (concentração de fosfato acima de 5,5 mg/dL) ocorreu em 35,8% da população estudada e a hipofosfatemia (concentração de fosfato abaixo de 3,5 mg/dL) em 13,5%. A análise do cálcio sérico mostrou que 39,3% dos pacientes tinham uma concentração acima de 9,5 mg/dL (hipercalcemia),

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E SOCIODEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO COMO UM TODO (N = 1134) E DOS GRUPOS, SEPARADOS POR NÍVEL DE PTHi

Variáveis	População n = 1134	PTHi (pg/mL)					p
		< 150 (n = 265 - 23,4%)	150-300 (n = 264 - 23,3%)	300-600 (n = 298 - 26,2%)	600-1000 (n = 173 - 15,3%)	> 1000 (n = 134 - 11,8%)	
Idade (anos) (Média ± desvio padrão)	60,4 ± 14,9 ^{a,b,c,d,e}	58,3 ± 14,3 ^{b-a,c,d,e}	57,6 ± 14,1 ^{c-a,b,d,e}	55,9 ± 13,6 ^{d-a,b,c,e}	51,4 ± 13,2 ^{e-a,b,c,d}	60,4 ± 14,9 ^{a,b,c,d,e}	< 0,001
Gênero (%)							
Masculino	55,6	22,9	23,5	27,6	14,1	11,9	0,64
Feminino	44,4	24,1	24,5	24,5	16,7	11,7	
Etnia (%)							
Branco	48,9	23,4 ^{a-b,c,d,e}	28,4 ^{b-a,c,d,e}	25,0 ^{c-a,b,d,e}	13,2 ^{d-a,b,c,e}	10,0 ^{e-a,b,c,d}	< 0,001
Negro	24,9	18,9	15,7	28,5	19,9	17,1	
Pardo	26,2	27,8	20,7	26,4	14,9	10,2	
Escolaridade (%)							
Analfabeto	8,1	18,1	30,6	27,8	19,4	4,2	
Educação fundamental	67,0	20	22,4	30,5	16,0	11,1	0,26
Ensino médio	20,0	21,5	26,0	24,9	13,0	14,7	
Superior	4,9	30,2	18,6	25,6	11,0	14,0	
Etiologia da DRC (%)							
Hip. Nefropatia [#]	40,9	23,9 ^{a-b,d,e}	20,8 ^{b-a,c,d,e}	24,9 ^{c-s,d,e}	18,6 ^{d-a,b,c,e}	11,8 ^{e-a,b,c,d}	
DRD [#]	24,3	27,6	26,4	32,9	10,6	2,4	
GN [#]	13,7	16,5	20,9	23,7	19,4	19,4	< 0,001
DRPA [#]	3,5	25,7	22,9	31,4	8,6	11,4	
Desconhecido	4,6	12,8	19,1	31,9	14,9	21,3	
Outros	12,9	20	29,2	26,2	13,8	10,8	
Comorbidades (%)							
Hipertensão arterial	80,4	22,8	22,1	26,5 ^{c-d,e}	15,3	13,3	0,01
<i>Diabetes Mellitus</i>	32,9	27,8	26,4	29,5 ^{c-d,e}	11,6	4,7	< 0,001
DCV [*]	11,8	23,1	22,2	29,9	15,4	9,4	0,84
AVC	3,7	24,3	21,6	32,4	13,5	8,1	0,88
DVP [*]	5,7	22,8	28,1	29,8	15,8	3,5	0,24
DPOC [*]	3,1	22,6	22,6	16,1	29,0	9,7	0,32
LES [*]	1,5	26,7	20,0	13,3	33,3	6,7	0,39
Cirrose Hepática	0,3	0	66,7	0	0	33,3	0,17
Outros	34,3	23,0	26,8	25,9	14,5	9,8	0,50
Modalidade dialítica (%)							
Hemodiálise	94,4	22,8	23,7	26,4	15,5	11,6	
Diálise peritoneal	5,6	33,3	15,9	23,8	11,1	15,9	0,17
Tempo de tratamento (meses)							< 0,001
(Média ± desvio padrão)	61,9 ± 54,0	53,7 ± 52,0 ^{a-b,d,e}	55,2 ± 48 ^{b-a,c,d,e}	53,5 ± 49,5 ^{c-b,d,e}	80,7 ± 59,1 ^{d-a,b,c,e}	85,9 ± 58,5 ^{e-a,b,c,d}	
Concentração de Cálcio no Dialisado (%)							
3,5%	16,7	35,1	23,9	17,6	13,8	9,6	< 0,001
3,0%	37,4	27,0	22,0	22,9	16,1	12,1	
2,5%	45,8	16,0	24,3	31,9	15,3	12,5	

[#] Hip. Nefropatia - Nefropatia Hipertensiva; DRD: doença renal diabética; GN: glomerulonefrite; DRPA: doença renal policística do adulto; ^{*}DCV: doença cardiovascular; DVP: doença vascular periférica; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; LES: lúpus eritematoso sistêmico.

TABELA 2 FARMACOTERAPIA EM PACIENTES COM DMO-DRC ESTRATIFICADOS POR NÍVEIS DE PTHi

Fármacos	População n = 1134	PTHi (pg/ml)					p
		< 150 (n = 265 - 23,4%)	150-300 (n = 264 - 23,3%)	300-600 (n = 298 - 26,2%)	600-1000 (n = 173 - 15,3%)	> 1000 (n = 134 - 11,8%)	
Carbonato de cálcio	50,5	27,0 ^{a,b,c,d,e}	22,4 ^{b,a,c,d,e}	26,3 ^{c-a,b,d,e}	15,3 ^{d-a,b,c,e}	9,1 ^{e-a,b,c,d}	0,007
Acetato de cálcio	5,1	17,3	34,6	19,2	15,4	13,5	0,28
Sevelamer*	14,7	14,0 ^{a,b,c,d,e}	23,8 ^{b-a,c,d,e}	20,1 ^{c-a,b,e}	20,7 ^{d-a,b,e}	21,3 ^{e-a,b,c,d}	< 0,001
Alfacalcidol**	18,7	13,3 ^{a,b,c,d,e}	25,6 ^{b-a,c,d,e}	30,3 ^{c-a,b,d,e}	18,5 ^{d-a,b,c,e}	12,3 ^{e-a,b,c,d}	0,002
Calcitriol (oral)***	8,0	10,1 ^{a-b,c,d}	18,0 ^{b-a,c,d,e}	41,6 ^{c-a,b,d,e}	19,1 ^{d-a,b,c,e}	11,2 ^{e-b,c,d}	0,001
Calcitriol (venoso)***	13,5	7,3 ^{a-b,c,d,e}	9,9 ^{b-a,c,d,e}	27,2 ^{c-a,b,d,e}	32,5 ^{d-a,b,c,e}	23,2 ^{e-a,b,c,d}	< 0,001
Paricalcitol****	0,2	0	50,0	0	0	50,0	0,35
Cinacalcet*****	3,5	2,5 ^{a-b,c,d,e}	7,5 ^{b-a,c,e}	17,5 ^{c-a,b,d,e}	7,5 ^{d-b,c,e}	65,0 ^{e-a,b,c,d}	< 0,001
Eritropoietina	83,1	22,9 ^{a-c,d,e}	22,5 ^{b-c,d,e}	25,4 ^{c-a,b,d,e}	16,4 ^{d-a,b,c,e}	12,8 ^{e-a,b,c,d}	0,01

*quelante de fósforo não cálcico; **análogos da vitamina D; *** vitamina D oral e venosa; ****ativadores seletivos de receptores da vitamina D; *****calcimimético.

enquanto que em 12,6% esta estava inferior a 8,4 mg/dL (hipocalcemia).

Quanto à modalidade de terapia, 11,6% dos pacientes em HD e 15,9% na DP apresentaram um PTHi acima de 1000 pg/mL, com 33,3% dos pacientes com DP apresentando PTHi < 150 pg/mL (Tabela 1). A hiperfosfatemia apresentou alta prevalência em pacientes em HD (35,5%) e DP (41,4%).

Observou-se uma correlação positiva significativa entre a concentração de cálcio no banho de diálise e PTHi ($r = 0,08$ $p = 0,006$), fosfatase alcalina ($r = 0,490$ $p < 0,0001$) e fósforo ($r = 0,234$ $p < 0,0001$).

A análise de regressão linear demonstrou associação negativa significativa no modelo 1 entre o nível de PTHi, idade e *diabetes mellitus*. A duração da terapia mostrou associação significativa positiva com os níveis séricos de PTHi (Tabela 4). Durante 2013, não houve relatos de paratireoidectomia em nenhum dos pacientes do estudo.

DISCUSSÃO

Neste estudo, a prevalência de pacientes com PTHi < 150 pg/mL foi de 23,4% e com PTHi > 600 pg/mL foi de 27,1%. Os quelantes de fósforo utilizados pela maioria dos pacientes em relação ao nível de PTHi foram a base de cálcio, a maioria usava vitamina D por via oral e uma pequena porcentagem usava calcimiméticos e ativadores seletivos de receptores de vitamina D.

A média de idade e gênero e as principais etiologias em nosso estudo são semelhantes às da população em diálise no Brasil⁴ e na Argentina, conforme demonstrado em um estudo publicado em 2013, que informou sobre 1.210 pacientes de 25 centros de

diálise com idade média de $55,3 \pm 17,6$ anos e 60,8% do sexo masculino¹⁵.

A amostra utilizada neste estudo representa cerca de 1% da população brasileira em diálise em 2013⁴. Em relação à modalidade de diálise, nosso estudo apresentou menos pacientes em DP em comparação com a Pesquisa Brasileira de Diálise Crônica de 2013 (5,6% vs. 9,2%)⁴.

Um estudo realizado com 5.008 pacientes em diálise na Hungria demonstrou uma relação inversa entre idade e níveis de PTHi, independentemente da *diabetes mellitus*¹⁶. Nossos resultados corroboram essa conclusão, mostrando que a idade foi inversamente associada ao nível de PTHi. Provavelmente isso deve-se a uma maior prevalência de doença óssea de baixa remodelação.^{13,17}

A etnia da população brasileira é um assunto complexo e controverso, já que o Brasil tem a maior miscigenação racial do mundo.¹⁸ Os níveis mais baixos de PTHi em indivíduos brancos e pardos e os níveis mais altos em indivíduos negros observados em nosso estudo não permitem inferências sobre a população brasileira em geral. Como demonstrado por Dos Reis *et al.* nas biópsias ósseas de indivíduos sem DRC, os resultados da análise histomorfométrica não mostraram associação com gênero e raça no Brasil¹⁹. Um estudo realizado nos Estados Unidos com 2.056 pacientes relatou que pacientes negros em estágios pré-dialíticos e dialíticos apresentaram níveis séricos mais baixos de 25 hidroxivitamina D e maiores níveis de PTHi quando comparados aos pacientes brancos.²⁰ Em um estudo dos EUA com 139.328 pacientes, incluindo 32% de afro-americanos em tratamento de hemodiálise três vezes por semana, em uma única e grande

TABELA 3 VARIÁVEIS LABORATORIAIS E Kt/V EXPRESSOS COMO MÉDIA ± DP EM PACIENTES ESTRATIFICADOS POR SEUS NÍVEIS DE PTHi

Variáveis laboratoriais e Kt/V	População n = 1134	PTHi (pg/ml)					p
		< 150 (n = 265 - 23,4%)	150-300 (n = 264 - 23,3%)	300-600 (n = 298 - 26,2%)	600-1000 (n = 173 - 15,3%)	> 1000 (n = 134 - 11,8%)	
Uréia (mg/dL)	118,5 ± 37,8	110,7 ± 37,5 ^{a,b,c,d,e}	115,9 ± 35,3 ^{b,a,c,d,e}	119,8 ± 38,5 ^{c,a,b,d,e}	126,5 ± 38,9 ^{d,a,b,c}	125,3 ± 36,9 ^{e,a,b,c}	< 0,001
Creatinina (mg/dL)	9,1 ± 3,5	8,0 ± 3,1 ^{a,b,c,d,e}	8,6 ± 3,3 ^{b,a,c,d,e}	9,7 ± 4,2 ^{c,a,b,d,e}	10,0 ± 2,9 ^{d,a,b,c}	10,2 ± 3,1 ^{e,a,b,c}	< 0,001
Cálcio (mg/dL)	9,3 ± 0,9	9,5 ± 1,0 ^{a,c}	9,3 ± 0,9	9,1 ± 0,9 ^{c,a,e}	9,4 ± 0,9	9,5 ± 0,8 ^{a,c}	< 0,001
Fósforo (mg/dL)	5,1 ± 1,6	4,8 ± 1,4 ^{a,c,d,e}	4,8 ± 1,4 ^{b,c,d,e}	5,2 ± 1,7 ^{c,a,b,d,e}	5,5 ± 1,6 ^{d,a,b,c,e}	5,8 ± 1,6 ^{e,a,b,c,d}	< 0,001
Hemoglobina (g/dL)	11,0 ± 2,3	10,9 ± 1,9	11,0 ± 1,9	11,2 ± 3,3	11,2 ± 1,7	10,6 ± 1,7	0,14
Albumina (g/dL)	3,8 ± 0,4	3,86 ± 0,5	3,88 ± 0,4	3,88 ± 0,4	3,83 ± 0,4	3,83 ± 0,4	0,74
Ferro (µg/dL)	74,1 ± 39,0	70,20 ± 34,7	75,21 ± 38,5	76,03 ± 35,1	74,57 ± 38,9	75,09 ± 53,7	0,45
Ferritina (ng/mL)	510,0 ± 402,9	511,4 ± 394,3	514,8 ± 394,1	508,0 ± 377,5	491,8 ± 443,7	526,3 ± 440,4	0,96
Fosf alcalina, (U/L) [#]	199,7 ± 243,1	121,9 ± 101,4 ^{a,b,c,d,e}	150,8 ± 150,3 ^{b,a,c,d,e}	173,3 ± 143,3 ^{c,a,b,d,e}	228,7 ± 245,0 ^{d,a,b,c,e}	470,4 ± 470,1 ^{e,a,b,c,d}	< 0,001
Alumínio (ug/L)	10,6 ± 7,0	11,2 ± 7,1	10,2 ± 6,2	10,5 ± 7,7	11,4 ± 7,4	9,1 ± 5,6	0,05
Kt/V	1,49 ± 0,48	1,45 ± 0,51	1,54 ± 0,52	1,49 ± 0,48	1,49 ± 0,40	1,51 ± 0,37	0,34

[#] Fosf alcalina - Fosfatase alcalina

TABELA 4 REGRESSÃO LINEAR USANDO O NÍVEL DE PTHi COMO VARIÁVEL DEPENDENTE

Modelo 1	Beta	Sig	Intervalo de confiança de 95% para B	
			Limite Inferior	Limite Superior
Idade	-0,161	0,000	-7,235	-3,410
Diabetes Mellitus (sim)	-0,104	0,001	-165,884	-45,411
Duração do tratamento	0,188	0,000	1,130	2,170
Modalidade da diálise (hemodiálise)	0,055	0,060	-5,294	245,816

instituição provedora de diálise, a maioria dos valores laboratoriais foi medida mensalmente por até 60 meses (julho de 2001 a junho de 2006). O estudo mostrou que os afro-americanos tinham níveis mais elevados de cálcio sérico e PTH, mas concentrações semelhantes de fósforo e fosfatase alcalina, e eram mais propensos a receber fármacos injetáveis e ativos de vitamina D e em doses mais altas do que os seus homólogos não afro-americanos.²¹

Diabetes Mellitus é conhecida por estar associada a distúrbio ósseo de baixa remodelação.^{12,16,22} Em nosso estudo, 39,3% dos pacientes com níveis de PTHi abaixo de 150 pg/mL apresentaram *diabetes mellitus*, consistente com a revisão recente de Bover *et al.*, em que a doença de remodelamento ósseo esteve associada, entre outras doenças, ao *diabetes mellitus*.¹³ Pacientes diabéticos com DRC têm taxas mais baixas de formação óssea, uma complicação que muitas vezes antecede o desenvolvimento de DRC. Nestes pacientes, há uma deficiência de vitamina D e um aumento de produtos finais da glicolização (AGE), bem como uma diminuição da vida útil dos osteoblastos.²² Quanto à modalidade de terapia, vários autores encontraram níveis mais baixos de PTHi na DP

do que em HD.^{23,24} No entanto, nenhuma diferença foi observada em nosso estudo, provavelmente devido ao baixo número de pacientes em DP.

O transtorno ósseo de alta remodelação desenvolve-se cedo durante a DRC, e continua a evoluir quando os pacientes iniciam a terapia dialítica.²⁵ Isso também foi observado neste estudo: uma maior prevalência de níveis séricos de PTHi foi associada a uma maior duração da terapia.

Em relação ao uso de drogas, encontramos uma porcentagem elevada de pacientes usando quelantes de fósforo à base de cálcio (55,6%), consistente com o estudo de Tentori *et al.*, através da análise de dados dos DOPPS I, II e III com 25.558 pacientes em hemodiálise, o que mostrou uma alta porcentagem dessas drogas (72,9%).²⁶ Esses autores também mostraram que 17,1% utilizavam Sevelamer em comparação com 14,7% encontrados em nosso estudo. O Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2013 indica um maior uso (38%) de quelante de fósforo não cálcico (Sevelamer)⁴, em desacordo com o nosso estudo, provavelmente devido a problemas do sistema público de saúde relacionado à distribuição de fármacos.

O uso de vitamina D e análogos (calcitriol oral e venoso, alfalcidol, paricalcitol) na população estudada foi de 40,2%. No entanto, ao analisar diferentes grupos com PTHi, observamos que 46,7% dos pacientes com PTHi > 1000 pg/mL usaram esses medicamentos, enquanto que em pacientes com PTHi < 150 pg/mL, 30,7% os usaram. Devido à natureza transversal deste estudo, alguns pacientes podem ter uma diminuição no PTHi associado ao uso de vitamina D ou à paratireoidectomia prévia (antes de 2013). Em comparação com outros estudos, o uso de vitamina D no presente estudo foi baixo. Por exemplo, no estudo de Tentori *et al.*, A vitamina D foi prescrita para 52% dos pacientes, embora isso não tenha sido analisado como função do nível de PTHi.²⁶ Um estudo argentino revelou que 59,3% dos pacientes com PTHi > 300 pg/mL e 36,9% dos pacientes com PTHi < 150 pg/mL usaram vitamina D ativa ou seus análogos.¹⁵

Levando em consideração o grande número de pacientes com hiperparatireoidismo em nosso estudo, os calcimiméticos (Cinacalcet) foram subutilizados, provavelmente porque apesar de estarem disponíveis no Brasil, esses medicamentos ainda não eram distribuídos gratuitamente através da rede pública de saúde, ao contrário do calcitriol e outros análogos ativos de vitamina D (por exemplo, alfalcidol). Da mesma forma, o baixo uso de ativadores seletivos de receptores de vitamina D pode ser devido ao mesmo motivo.

Não houve registro de quelante de fósforo à base de alumínio na população estudada, e a hemodiálise foi realizada por osmose reversa nos 11 centros de nefrologia. Os níveis séricos de alumínio foram associados a menores níveis de PTHi em nosso estudo. Vários autores questionam se fontes distintas de alumínio, como utensílios domésticos de alumínio, soluções parenterais ou alimentos, poderiam explicar esse fato.²⁷⁻²⁹

No que diz respeito a concentração de cálcio no dialisato (CCD), um estudo recente de Jean & Chazot em hemodiálise mostra que diferentes regiões do mundo têm várias estratégias em relação a este tópico. Diminuir o CCD reduz ligeiramente a calcemia, mas principalmente estimula a secreção de hormônio da paratireóide e a remodelação óssea. Por outro lado, o aumento do CCD aumenta ligeiramente a calcemia e reduz marcadamente a secreção do hormônio paratireoidiano e a renovação óssea. Além disso, CCDs mais elevados favorecem a estabilidade hemodinâmica e podem prevenir arritmias ventriculares. Mesmo que alguns estudos tenham demonstrado que o uso de

CCDs individuais de 1,25 ou 1,75 mmol/L não é prejudicial, os benefícios reais desta estratégia precisam ser avaliados em um ensaio grande e multicêntrico³⁰. Na diálise peritoneal, o uso a longo prazo (1-2 anos) de dialisato com baixo teor de cálcio (1,25 mmol/L) resulta em níveis séricos reduzidos de cálcio e não tem efeito sobre o nível de fosfato. Não se observou significância clínica na mudança do metabolismo ósseo entre os pacientes com concentração padrão e baixa de cálcio no dialisato, apesar do aumento do hormônio da paratireóide sérica no grupo com baixo cálcio no dialisato.³¹

Com base no Censo Brasileiro de Paratireoidectomia de 2011, 10,7% dos pacientes em diálise apresentaram um PTHi > 1000 pg/mL⁹, o que está de acordo com os resultados encontrados em nosso estudo (11,8%). Não há dados precisos sobre o número de paratireoidectomias realizadas no Brasil. No entanto, um estudo na Argentina, com uma amostra populacional de 1.210 pacientes, mostrou que 70 pacientes (5,8%) foram submetidos a este procedimento.¹⁵ Conforme mencionado, não foram encontradas referências a paratireoidectomias nos registros analisados em nosso estudo.

O desenho transversal deste estudo é uma limitação e, portanto, algumas inferências não podem ser feitas. O cálcio iônico não foi medido e apenas uma medida do PTHi foi realizada. A importância do presente estudo é que, primeiro, analisa a realidade das unidades de diálise que atendem uma grande parte da população; e, em segundo lugar, fornece uma ideia geral de práticas padrões de tratamento do DMO-DRC, uma vez que não se concentra exclusivamente nos dados de pacientes sintomáticos ou de pacientes acompanhados em um centro de referência de DMO-DRC.

Podemos concluir que a prevalência de pacientes fora da meta de PTHi KDIGO foi de 50,5%. A hiperfosfatemia ocorreu em 35,8% da população estudada e a hipofosfatemia em 13,5%. A análise do cálcio sérico mostrou que 39,3% dos pacientes apresentavam hipercalcemia e 12,6% apresentavam hipocalcemia. Houve um baixo uso de vitamina D ativa, ativadores seletivos de receptores de vitamina D e calcimiméticos. Esses dados chamam a atenção para a necessidade de um maior cumprimento das políticas e diretrizes públicas relativas ao fornecimento de medicamentos para a DMO-DRC.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer a AMGEN Brasil, ao Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, a Fundação IMEPEN e os responsáveis pelos Centros de Nefrologia associados à AMICEN, bem como suas equipes: Serviço Ubaense de Nefrologia, Clínica de Tratamento Nefrológico Ltda, Renalclin Clínica de Doenças Renais Ltda, Hemodiálise do Hospital de Cataguases, Centro de Tratamento de Doenças Renais, Centro de Terapia Renal Substitutiva da Santa Casa de Misericórdia de Lavras, Clínica Médica Uni-Rim TRS Ltda, Centro Nefrológico Formiguense, Nefroclin Ltda e Centro Nefrológico de Viçosa.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE); 2015 [cited 2015 Jun 7]. Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/>
2. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet* 2011;377:1778-97.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th ed.; 2014 [cited 2015 Jun 8]. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/19-atlas-6th-edition.html>
4. Sesso RC, Lopes AA, Thome FS, Lugon JR, Dos Santos DR. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2013 - trend analysis between 2011 and 2013. *J Bras Nefrol* 2014;36:476-81.
5. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945-53.
6. Drüeke TB, Massy ZA. Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;89:289-302.
7. Díaz López JB, Jorgetti V, Caorsi H, Ferreira A, Palma A, Menendez P, et al. Epidemiology of renal osteodystrophy in Iberoamerica. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:41-5.
8. Araujo SM, Ambrosini 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;(85)S54-6.
9. 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.
10. Naves-Díaz M, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Fernández-Martín JL, Rodríguez-Puyol D, et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1938-47.
11. Fernández-Martín JL, Carrero JJ, Benedik M, Bos WJ, Covic A, Ferreira A, et al. COSMOS: the dialysis scenario of CKD-MBD in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1922-35.
12. Fernandes N, Bastos MG, Cassi HV, Machado NL, Ribeiro JA, Martins G, et al.; Brazilian Peritoneal Dialysis Multicenter Study. The Brazilian Peritoneal Dialysis Multicenter Study (BRAZPD): characterization of the cohort. *Kidney Int Suppl* 2008;(108)S145-51.
13. Bover J, Ureña P, Brandenburg V, Goldsmith D, Ruiz C, Da-Silva I, et al. Adynamic bone disease: from bone to vessels in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2014;34:626-40.
14. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Adscrição e população por municípios por macrorregião e microrregião de saúde - Estimativa IBGE/TCU 2014 [cited 2015 Jun 8]. Available from: http://www.saude.mg.gov.br/images/anexos/PDR/Adscricao_e_populacao_dos_municipios_por_macrorregioes_e_microrregioes_de_saude.pdf
15. Douthat WG, Castellano M, Berenguer L, Guzmán MA, de Arteaga J, Chiurchiu CR, et al. High prevalence of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients on dialysis in Argentina. *Nefrologia* 2013;33:657-66.
16. Kiss I, Kiss Z, Ambrus C, Szabó A, Szedegi J, Balla J, et al.; CKD-MBD Working Group of Hungarian Society of Nephrology. Age-dependent parathormone levels and different CKD-MBD treatment practices of dialysis patients in Hungary--results from a nationwide clinical audit. *BMC Nephrol* 2013;14:155.
17. Brandenburg VM, Floege J. Adynamic bone disease--bone and beyond. *NDT Plus* 2008;1:135-47.
18. Nobles M. History counts: a comparative analysis of racial/color categorization in US and Brazilian censuses. *Am J Public Health Res* 2000;90:1738-45.
19. Dos Reis LM, Batalha JR, Muñoz DR, Borelli A, Correa PH, Carvalho AB, et al. Brazilian normal static bone histomorphometry: effects of age, sex, and race. *J Bone Miner Metab* 2007;25:400-6.
20. Jovanovich A, Chonchol M, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, et al.; HOST Investigators. Racial differences in markers of mineral metabolism in advanced chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:640-7.
21. Kalantar-Zadeh K, Miller JE, Kovesdy CP, Mehrota R, Lukowsky LR, Streja E, et al. Impact of race on hyperparathyroidism, mineral disarrays, administered vitamin D mimetic, and survival in hemodialysis patients. *J Bone Miner Res* 2010;25:2724-34.
22. Andress DL, Hercz G, Kopp JB, Endres DB, Norris KC, Coburn JW, et al. Bone histomorphometry of renal osteodystrophy in diabetic patients. *J Bone Min Res* 1987;2:525-31.
23. Diaz Corte C, Rodríguez A, Naves ML, Fernández Martín JL, Cannata JB. [Bone metabolic markers and use of vitamin D in dialysis. Multicenter survey. (II). Collaborative Centers of the Multicenter Study on Renal Osteodystrophy]. *Nefrologia* 2000;20:244-253. Spanish.
24. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure--an evolving disorder. *Kidney Int* 1993;43:436-42.
25. Gueiros JE, Hernandez FR, Karohl C, Jorgetti V; Sociedade Brasileira de Nefrologia. [Prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD]. *J Bras Nefrol* 2011;33:7-14. Portuguese.
26. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52:519-30.
27. Gura KM. Aluminum contamination in parenteral products. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17:551-7.
28. Lin JL, Yang YJ, Yang SS, Leu ML. Aluminum utensils contribute to aluminum accumulation in patients with renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997;30:653-8.
29. Willhite CC, Karyakina NA, Yokel RA, Yenugadhathi N, Wisniewski TM, Arnold IM, et al. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts. *Crit Rev Toxicol* 2014;44:1-80.
30. Jean G, Chazot C. Individualizing the dialysate calcium concentration. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24:538-45.
31. Cao XY, Zhou JH, Cai GY, Ding R, Tang L, Wu D, et al. Long term effects on mineral and bone metabolism by low versus standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:2031-7.