



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MORFOFUNCIONAIS
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA

FERNANDA MARTINS DE SOUZA

Avaliação dos parâmetros bioquímicos minerais e ósseos em pacientes com doença renal crônica e sua relação com fatores de risco, tempo de progressão e tratamento da doença

FORTALEZA-CE
2024

FERNANDA MARTINS DE SOUZA

Avaliação dos parâmetros bioquímicos minerais e ósseos em pacientes com doença renal crônica e sua relação com fatores de risco, tempo de progressão e tratamento da doença

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Ciências Morfofuncionais da Universidade Federal do Ceará como requisito para a Qualificação de Mestrado em Ciências Morfofuncionais. Área de Concentração: Morfofisiologia Cardiovascular, Renal e Metabólica.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Renata de Sousa Alves

FORTALEZA

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M343a Martins, Fernanda.

Avaliação dos parâmetros bioquímicos minerais e ósseos em pacientes com doença renal crônica e sua relação com fatores de risco, tempo de progressão e tratamento da doença / Fernanda Martins. – 2024.
75 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica, Fortaleza, 2024.

Orientação: Prof. Dr. Renatade Sousa Alves.

1. Distúrbio Mineral e Ósseo. 2. Doença Renal Crônica. 3. Terapia Renal Substitutiva (TRS). 4. Parâmetros bioquímicos. I. Título.

CDD 615.1

FERNANDA MARTINS DE SOUZA

Avaliação dos parâmetros bioquímicos minerais e ósseos em pacientes com doença renal crônica e sua relação com fatores de risco, tempo de progressão e tratamento da doença

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Ciências Morfofuncionais da Universidade Federal do Ceará como requisito para a Qualificação de Mestrado em Ciências Morfofuncionais. Área de Concentração: Morfofisiologia Cardiovascular, Renal e Metabólica.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Renata de Sousa Alves

Aprovado em 29/02/2024

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Roberta Jeane Bezerra Jorge
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof^a. Dr^a. Helena Serra Azul Monteiro
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. Tiago Lima Sampaio
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof^a. Dr^a. Renata de Sousa Alves (orientadora)
Universidade Federal do Ceará - UFC

FORTALEZA

2024

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é uma condição de saúde de grande relevância devido às suas implicações clínicas e impacto na qualidade de vida dos pacientes. A progressão da doença exerce influência significativa no metabolismo mineral e ósseo dos pacientes, uma vez que as alterações nesses parâmetros estão fortemente associadas a complicações clínicas, como doença óssea renal, calcificação vascular e desfechos cardiovasculares adversos. Além disso, a terapia de hemodiálise, frequentemente utilizada para pacientes com DRC em estágio avançado, pode afetar o equilíbrio mineral e ósseo bem como outros fatores de riscos associados, aumentando a complexidade e gestão clínica. O estudo foi aprovado pelo parecer de número 6.055.977 do Comitê de Ética em Pesquisa e teve como objetivo analisar as relações entre parâmetros bioquímicos minerais, fatores de risco associados aos distúrbios minerais e ósseos, tempo de diagnóstico e tratamento em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) visando compreender a interação desses elementos e identificar possíveis padrões ou associações que possam influenciar o prognóstico e a progressão da doença. Realizou-se a aplicação de um formulário em 170 pacientes de um ambulatório de nefrologia. O formulário abordou questões envolvendo dados pessoais (nome, idade, sexo, peso, altura, circunferência abdominal, circunferência da panturrilha), dados clínicos (tempo de diagnóstico e tempo de hemodiálise) e fatores de risco como tabagismo, diabetes e hipertensão. Para a avaliação dos parâmetros bioquímicos foram utilizados valores séricos de cálcio, fósforo e paratormônio (PTH) de 89 pacientes. Foram analisadas características demográficas, clínicas e antropométricas. Quanto aos níveis séricos de cálcio, fósforo e PTH, os indivíduos foram categorizados e avaliados quanto a influência dos fatores de risco e associação destes sobre os biomarcadores, incluindo sua relação em função do tempo de diagnóstico e tempo de hemodialise, bem como correlações destes níveis com dados clínicos. Como resultados, identificou-se uma alta prevalência de DRC em estágios avançados, particularmente entre sexo masculino. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a diabetes mellitus (DM) foram as comorbidades mais frequentes. Observou-se que pacientes diabéticos demonstraram níveis mais baixos de PTH em comparação a aqueles que não apresentavam essa condição e que pacientes submetidos à hemodiálise apresentaram níveis séricos de fósforo mais elevados em relação aqueles em tratamento conservador. Identificou-se que HAS esteve mais presente em quadros de hiperfosfatemia e também associados com alterações de PTH, adicionalmente, constatou-se que a idade média e Índice de Massa Corporal (IMC) estiveram mais elevados em pacientes com hipocalcemia em comparação a outras alterações. Quanto à influência do tempo de diagnóstico e tempo de hemodiálise sobre os níveis dos biomarcadores, observou-se que apenas a concentração sérica de PTH variou em função do tempo de diagnóstico e do tempo de hemodiálise. Além disso, o tempo de hemodiálise correlacionou-se positivamente tanto com níveis de Fósforo ($r = 0,3138$; $p = 0,0299$) quanto de PTH ($r = 0,2988$; $p = 0,0391$) enquanto o tempo de diagnóstico e o IMC se correlacionaram positivamente apenas com os níveis de PTH ($r = 0,3451$; $p = 0,0009$; e $r = 0,2381$; $p = 0,0239$) e a idade correlacionou-se negativamente com os níveis de fósforo ($r = -0,2365$; $p = 0,0248$). Dessa forma, o estudo possibilitou traçar o perfil demográfico, clínico e antropométrico dos pacientes com DRC, além de destacar relações entre parâmetros bioquímicos minerais e fatores de risco associados aos distúrbios ósseos e minerais. Esses resultados têm o potencial de guiar estratégias mais eficazes de prevenção e tratamento, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e mitigar as complicações ósseas e minerais na saúde dos pacientes com DRC.

Palavras-chave: Distúrbio Mineral e Ósseo; Doença Renal Crônica; Terapia Renal Substitutiva (TRS); Parâmetros bioquímicos;

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a health condition of great relevance due to its clinical implications and impact on patients' quality of life. The progression of the disease significantly influences the mineral and bone metabolism of patients, as alterations in these parameters are strongly associated with clinical complications such as renal bone disease, vascular calcification, and adverse cardiovascular outcomes. Additionally, hemodialysis therapy, often used for patients with advanced CKD, can affect mineral and bone balance as well as other associated risk factors, increasing clinical complexity and management. The study was approved by Ethics Research Committee opinion number 6.055.977 and aimed to analyze the relationships between mineral biochemical parameters, risk factors associated with mineral and bone disorders, time of diagnosis, and treatment in patients with Chronic Kidney Disease (CKD) to understand the interaction of these elements and identify possible patterns or associations that may influence the prognosis and progression of the disease. A questionnaire was administered to 170 patients from a nephrology outpatient clinic. The questionnaire addressed issues involving personal data (name, age, sex, weight, height, waist circumference, calf circumference), clinical data (time of diagnosis and time of hemodialysis), and risk factors such as smoking, diabetes, and hypertension. Serum calcium, phosphorus, and parathyroid hormone (PTH) values from 89 patients were used for biochemical parameter evaluation. Demographic, clinical, and anthropometric characteristics were analyzed. Regarding serum levels of calcium, phosphorus, and PTH, individuals were categorized and evaluated for the influence of risk factors and their association with biomarkers, including their relationship with diagnosis and hemodialysis time, as well as correlations of these levels with clinical data. As a result, a high prevalence of advanced CKD was identified, particularly among males. Systemic arterial hypertension (SAH) and diabetes mellitus (DM) were the most frequent comorbidities. It was observed that diabetic patients showed lower PTH levels compared to those who did not have this condition, and patients undergoing hemodialysis presented higher serum phosphorus levels compared to those undergoing conservative treatment. SAH was more present in cases of hyperphosphatemia and also associated with PTH alterations; additionally, it was found that the average age and Body Mass Index (BMI) were higher in patients with hypocalcemia compared to other alterations. Regarding the influence of diagnosis and hemodialysis time on biomarker levels, it was observed that only serum PTH concentration varied according to diagnosis and hemodialysis time. Furthermore, hemodialysis time positively correlated with both phosphorus levels ($r = 0.3138$; $p = 0.0299$) and PTH levels ($r = 0.2988$; $p = 0.0391$), while diagnosis time and BMI correlated positively only with PTH levels ($r = 0.3451$; $p = 0.0009$; and $r = 0.2381$; $p = 0.0239$), and age correlated negatively with phosphorus levels ($r = -0.2365$; $p = 0.0248$). Thus, the study enabled the delineation of the demographic, clinical, and anthropometric profile of CKD patients, as well as highlighted relationships between mineral biochemical parameters and risk factors associated with bone and mineral disorders. These results have the potential to guide more effective prevention and treatment strategies aimed at improving the quality of life and mitigating bone and mineral complications in CKD patients.

Keywords: Mineral and Bone Disorder; Chronic Kidney Disease; Renal Replacement Therapy (RRT); Biochemical Parameters.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Metabolismo da vitamina D -;

Figura 2: Homeostase do cálcio e fósforo e sua regulação pelo PTH ;

Figura 3: Propagação da unidade multicelular básica (BMU) a partir dos feixes axiais neurovasculares

Figura 4: Diagrama de Fluxo da Metodologia de Pesquisa

Figura 5: Gráfico de Pacientes categorizados para os níveis de Ca, P e PTH;

Figura 6: Comparação dos níveis de marcadores bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo entre grupos de acordo com o tempo de diagnóstico

Figura 7: Comparação dos níveis de marcadores bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo entre grupos de acordo com o tempo de hemodiálise;

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estágios da Doença Renal Crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular;

Tabela 2 – Perfil demográfico, clínico e antropométrico;

Tabela 3 – :Tabela de Contingência das frequências dos limites séricos de Cálcio, fósforo e PTH entre pacientes em em terapia renal substitutiva (TRS) e em tratamento convencional

Tabela 4: Influência de fatores de riscos sobre os níveis de marcadores bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo;

Tabela 5 Avaliação da associação entre os principais fatores de risco que contribuem para o desequilíbrio mineral e ósseo;

Tabela 6: Níveis de marcadores bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo em função do tempo de diagnostico;

Tabela 7: : Níveis de marcadores bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo em função do tempo de hemodiálise;

Tabela 8: Correlações do Ca, P e PTH sérico com parâmetros clínicos dos pacientes com doença renal crônica;

LISTA DE ABREVIATURAS

1,25(OH)2D	1,25-dihidróxi-vitamina D
25(OH)D	25-hidróxi-vitamina D
Ca	Cálcio
C.A	Circunferência abdominal
C.P	Circunferência da panturrilha
DRC	Doença Renal Crônica
DMO-DRC	Distúrbio Mineral e Ósseo da Doença Renal Crônica
DM	Diabetes Mellitus
ERFG	Ritmo de filtração glomerular estimado
FGF-23	Fator de crescimento de fibroblasto 23
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HD	Hemodiálise
HPTS	Hiperparatireoidismo secundário
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantúdeo
P	Fósforo
PTH	Paratormônio
TGF	Taxa de Filtração Glomerular
TRS	Terapia Renal substitutiva
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	12
2. JUSTIFICATIVA	14
3.OBJETIVOS	15
3.1 GERAL.....	15
3.2 ESPECÍFICOS	16
4.REVISÃO DA LITERATURA	17
4.1 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA	17
4.2 EPIDEMIOLOGIA	19
4.3 ALTERAÇÕES DO METABOLISMO MINERAL E ÓSSEO EM DOENTES RENAI CRÔNICOS	20
4.4.1 DISTÚRBIOS MINERAIS E ÓSSEOS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA (DMO-DRC).....	20
4.4.2 HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC).....	22
4.4.3 VITAMINA D E METABOLISMO DO CÁLCIO E FÓSFORO	23
4.4.4 CICLO DO REMODELAMENTO ÓSSEO.....	26
4.4 SINAI, SINTOMAS E MARCADORES DOS DISTÚBIOS MINERAIS E ÓSSEOS (DMO)	29
4.5 FATORES DE RISCOS E DESFECHOS ASSOCIADOS	30
4.6 TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA (TRS)	32
5.METODOLOGIA	35
5.1DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	35
5.2 SELEÇÃO DA AMOSTRA	36
5.2.1 COLETA DE DADOS	37
5.4 ASPECTOS ÉTICOS	37
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
6 RESULTADOS	38
6.1 PERFIL CLÍNICO, DEMOGRÁFICO E ANTROPOMÉTRICO DOS PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA .	38
6.2 CATEGORIZAÇÃO DOS PACIENTES QUANTO AOS NÍVEIS DOS MARCADORES BIOQUÍMICOS DO METABOLISMO MINERAL E ÓSSEO	40
6.3 AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE FATORES DE RISCOS SOBRE OS NÍVEIS DE MARCADORES BIOQUÍMICOS DO METABOLISMO MINERAL E ÓSSEO	43
6.4 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE OS PRINCIPAIS FATORES DE RISCO QUE CONTRIBUEM PARA O DESEQUILÍBRIO MINERAL E OSSEO	44
6.5 ANÁLISE DOS NÍVEIS DE MARCADORES BIOQUÍMICOS DO METABOLISMO MINERAL E ÓSSEO EM FUNÇÃO DO TEMPO DE DIAGNOSTICO E TEMPO DE HEMODIÁLISE.....	46
6.6 CORRELAÇÕES DOS NÍVEIS SÉRICOS COM DADOS CLÍNICOS	50
7. DISCUSSÃO	52
8.LIMITAÇÕES	61
9. CONCLUSÃO	62

10. PESPECTIVAS	63
11. ANEXOS	64
11.1 TCLE (ANEXO A)	64
11.2 FICHA DA ENTREVISTA (ANEXO B)	66
12.REFERÊNCIAS	67

1.INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada por mudanças persistentes na estrutura ou função dos rins por mais de três meses, afetando a saúde. Dentre elas destaca-se a redução na taxa de filtração glomerular (TFG) abaixo de 60 ml/min/1,73m², além da presença de outros indicadores de dano renal, como albuminúria, anormalidades no sedimento urinário, desequilíbrios eletrolíticos ou outras complicações tubulares, detecção de anormalidades em análises histológicas ou exames de imagem, e histórico de transplante renal. (KDIGO,2012).

A perda da função renal resulta em uma incapacidade de manter o equilíbrio adequado da água, eletrólitos e pH no corpo humano. Esses processos são cruciais para garantir o funcionamento saudável de uma série de funções fisiológicas (Perusso, et al.,2019). Os rins, por meio das células dos túbulos renais, realizam essa regulação através de uma série de mecanismos especializados, como canais iônicos, transportadores, trocadores, cotransportadores e bombas. Esses mecanismos permitem a excreção de resíduos metabólicos e toxinas, a reabsorção de substâncias vitais e o ajuste dos níveis de eletrólitos e água conforme as necessidades do organismo. Portanto, a função renal é fundamental para manter a homeostase e promover o bem-estar geral do corpo humano (Soeiro;Helou,2015)

A DRC está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade, com grande impacto socioeconômico, tornando-se um problema de saúde pública em todo o mundo, com uma prevalência crescente e desfechos adversos (Aguiar et al., 2020). O diagnóstico da doença renal é realizado por meio de exames laboratoriais que avaliam a TFG, indicando a quantidade de fluidos filtrados pelos néfrons dos rins em funcionamento. No estágio avançado da doença, a TFG pode diminuir para menos de 15 ml/min/1,73m², o que é um critério importante para encaminhar o paciente para Terapia de Reposição da Função Renal (TRS) (Webster et al., 2017).

Alguns fatores podem influenciar a progressão da lesão renal e subsequente Insuficiência Renal (IR), como a proteinúria elevada e a redução da filtração glomerular, que são consequências da doença renal crônica (DRC). Por outro lado, o tabagismo, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) são considerados causas ou fatores associados ao desenvolvimento e agravamento da DRC. Estudos têm

demonstrado uma relação íntima entre HAS e função renal, podendo a hipertensão ser tanto uma causa quanto uma consequência da disfunção renal. Da mesma forma, o DM2 tem sido identificado como a principal causa de insuficiência renal crônica em pacientes com DRC em tratamento (Moraes et al., 2009; Soares et al., 2017)

Ao longo da progressão da doença renal crônica, muitos pacientes enfrentam complicações relacionadas aos distúrbios minerais e ósseos (DMO), resultantes do desequilíbrio de cálcio, fósforo, calcitriol (vitamina D) e hormônio da paratireoide (PTH). Essas complicações incluem risco de doenças cardiovasculares (DCV), perda óssea, fraturas, inflamação e aumento da mortalidade. Além disso, representam um fator de risco para calcificação vascular (CV), que pode estar associada a anormalidades no remodelamento ósseo, alterações nos níveis séricos de minerais e ao próprio tratamento para o DMO (Tentori et al., 2008; Peres; Pércio 2014; Custodio, 2018).

Vários são os fatores que atuam na fisiopatologia do DMO-DRC, entre esses pode-se destacar a diminuição da eliminação de fósforo pelos rins, o aumento da secreção do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23), a diminuição da produção de calcitriol, com consequente diminuição dos níveis séricos de cálcio (hipocalcemia). O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) é uma complicação resultante da desregulação do metabolismo de cálcio e fósforo em pacientes com doença renal crônica (DRC) e representa uma das manifestações clássicas dos DMO-DRC (Webster et al., 2017; Porto et al., 2016).

Essa condição induz um estado de alto *turnover* ósseo, caracterizado por elevada atividade osteoblástica e osteoclástica contribuindo diretamente para a progressão da doença. Além disso, o hiperparatireoidismo também pode ser secundário à deficiência de 1,25-dihidróxi-vitamina D [1,25(OH)₂D], achado comum entre pacientes em hemodiálise (Cozzolino, 2018; Porto et al., 2016).

O tratamento da doença renal crônica envolve duas abordagens principais: o tratamento conservador, que inclui medicamentos, modificações na dieta e no estilo de vida, com o objetivo de retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida; e a diálise (peritoneal ou hemodiálise) necessária em estágios avançados quando o tratamento conservador não é mais eficaz, substituindo a função renal comprometida para garantir a sobrevivência do paciente (Sociedade Brasileira De Nefrologia, 2023).

A Hemodiálise (HD) é um procedimento complexo que envolve a filtração extracorpórea do sangue por meio de uma máquina e sistema vascular, usando um acesso venoso, sendo necessária em pacientes com estágio avançado da doença, substituindo função renal que foi perdida. Ao longo do tempo, a hemodiálise pode acarretar riscos para os pacientes, incluindo complicações vasculares, nutricionais, infecções e desequilíbrios minerais e ósseos. Embora seja uma terapia crucial para pacientes com DRC, seus efeitos cumulativos podem ter um impacto significativo na qualidade de vida (Vieira et al., 2005).

Essas complicações, somadas às intercorrências durante o procedimento, como hipotensão, hipertensão, cefaleia, câimbras, náuseas, vômitos e calafrios, estão intimamente ligadas às condições clínicas dos pacientes e à qualidade da diálise. Esses desafios não apenas afetam a saúde física, mas também têm um efeito marcante na qualidade de vida, provocando mudanças substanciais em diversos aspectos da vida dos pacientes e aumentando o risco de fragilidade física e emocional, assim como de eventos adversos à saúde (Gesualdo et al., 2020; Da Silva Evaristo et al., 2020).

Estudos recentes destacam uma diminuição na sobrevivência após o início da hemodiálise, associada à duração do tratamento e a alterações nos níveis de cálcio, creatinina e potássio, ressaltando a importância de considerar cuidadosamente os efeitos cumulativos desse procedimento na gestão eficaz da DRC visando otimizar os benefícios terapêuticos e minimizar os riscos associados (Bialeski et al., 2022).

2. JUSTIFICATIVA

A homeostase, ou equilíbrio interno do corpo, é perturbada em pacientes com doença renal crônica (DRC) devido a disfunções nas vias normais de regulação, causadas pelo declínio na função dos rins e pelas mudanças compensatórias em diversos hormônios, como o hormônio da paratireoide (PTH), a vitamina D e o fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23). As alterações na densidade mineral óssea (DMO) associadas à DRC começam em alguns pacientes quando a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) está em torno de 70 mL/min/1,73m² e são quase universais quando a TFGe é inferior a 30 mL/min/1,73m² (Elias et al., 2021)

A necessidade de hemodiálise acrescenta uma nova complexidade ao sistema regulatório já disfuncional, uma vez que os pacientes são expostos a uma solução externa

rica em cálcio (dialisato) durante o procedimento de diálise. A rápida mudança nos níveis de cálcio ionizado durante a diálise pode desequilibrar a relação entre o cálcio nos ossos e no sangue, resultando em uma alteração adicional no equilíbrio geral do cálcio no organismo. Além disso, o tratamento dialítico em si apresenta riscos os quais podem complicar ainda mais a condição dos pacientes e impactar negativamente sua qualidade de vida. Esses riscos adicionais tornam crucial a monitorização cuidadosa dos pacientes durante e após o procedimento de hemodiálise (Elias et al., 202; Da Silva Evaristo et al., 2020)

A avaliação do perfil bioquímico desempenha um papel importante na vida dos pacientes com DRC. Detectar alterações nos parâmetros minerais, como cálcio, fósforo, PTH e fosfatase alcalina, pode indicar possíveis complicações ósseas. Mesmo sem sintomas evidentes, é essencial monitorar regularmente esses níveis. A combinação desses biomarcadores é fundamental para diagnosticar diferentes formas de doença óssea associada à DRC. Por exemplo, baixos níveis de PTH e fosfatase alcalina sugerem doença óssea com baixo remodelamento, enquanto níveis elevados indicam doença com aumento de remodelamento ósseo (Ministério da saúde, portaria nº 69, 2010; Carvalho et al., 2012).

Dessa forma, podemos considerar o perfil bioquímico como uma ferramenta essencial de análise na qual somado a fatores de riscos estabelecidos, possibilita ampliar a compreensão dos possíveis impactos da doença nos pacientes com DRC, mas também a identificação de relações entre eles. Essas análises fornecem informações valiosas para aprimorar as estratégias terapêuticas e melhorar a qualidade de vida desses pacientes pois contribuem na identificação de indicadores precoces e na compreensão das bases bioquímicas subjacentes às complicações associadas à DRC

3.OBJETIVOS

3.1 Geral

Analisar as relações entre parâmetros bioquímicos minerais, fatores de risco associados aos distúrbios minerais e ósseos, tempo de diagnóstico e tratamento em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) visando compreender a interação desses elementos e identificar

possíveis padrões ou associações que possam influenciar o prognóstico e a progressão da doença.

3.2 Específicos

- Traçar o perfil demográfico, clínico e antropométrico de pacientes com doença renal crônica;
- Comparar parâmetros bioquímicos minerais e ósseos em pacientes submetidos à hemodiálise com aqueles em tratamento conservador;
- Verificar possíveis associações de alterações do mineral e ósseo com fatores de riscos e comorbidades;
- Correlacionar e avaliar a influencia do tempo de hemodiálise e do tempo de diagnóstico sobre parâmetros bioquímicos minerais e ósseos;

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Definição e classificação da doença renal crônica

A Doença Renal Crônica (DRC) é uma condição médica prevalente e progressiva que envolve uma deterioração a longo prazo da função renal, levando a complicações sistêmicas significativas. De acordo com Gansevoort et al. (2013), a DRC é caracterizada por alterações estruturais e funcionais renais persistentes, geralmente com duração superior a três meses. Este estado de saúde crônico resulta em uma diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), frequentemente acompanhada de proteinúria, como enfatizado por Saran et al (2020).

A DRC é uma preocupação global de saúde pública devido a suas implicações para a qualidade de vida dos pacientes, bem como sua associação com doenças cardiovasculares e a progressão para a insuficiência renal crônica (Jha et al., 2013). O entendimento dessa condição complexa é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e manejo clínico apropriado.

Para melhor organizar o tratamento dos pacientes que sofrem de Doença Renal Crônica (DRC) e para fazer uma estimativa do seu prognóstico, é essencial que, após o diagnóstico, todos os pacientes sejam categorizados de acordo com os critérios apresentados na tabela 1. Essa categorização está fortemente relacionada ao prognóstico, especialmente considerando os principais desfechos da DRC, que incluem doença cardiovascular, progressão para insuficiência renal terminal (TRS) e mortalidade. Dado que existe uma conexão direta entre o estágio da DRC e esses desfechos, como mencionado anteriormente, é fundamental que a atenção clínica seja intensificada à medida que a DRC progride, com foco na gestão dos fatores que podem acelerar essa progressão (Levey et al., 2009; Stevens et al., 2013).

As diretrizes para classificação da Doença Renal Crônica (DRC) são estabelecidas por organizações médicas e de saúde, sendo amplamente aceitas em todo o mundo. As diretrizes mais reconhecidas e utilizadas são as do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), atualizadas em 2012 que classifica a Doença Renal Crônica (DRC) em cinco estágios, os quais dependem das modificações anatômicas, estruturais e

funcionais do sistema renal. A avaliação funcional, por sua vez, é baseada na estimativa da taxa de filtração glomerular (eTFG) que juntamente com a presença de indicadores de lesão renal, como a proteinúria, desempenha um papel fundamental na caracterização da progressão da DRC (Aguiar et al., 2020).

A Taxa de Filtração Glomerular (TFG) é uma medida direta da taxa de filtração dos rins, obtida pela coleta de urina e medição da creatinina. Por outro lado, a Taxa de Filtração Glomerular Estimada (TFGe) é uma estimativa da função renal calculada a partir de equações que consideram variáveis como idade, sexo, raça, peso e creatinina sanguínea. A TFGe é comumente usada na prática clínica, sendo mais acessível para os profissionais de saúde, o que facilita a orientação das medidas preventivas e o encaminhamento para especialistas (KDIGO, 2012).

Dessa forma, a classificação dos estágios da Doença Renal Crônica (tabela 1) desempenha um papel crucial no campo da nefrologia e na prática clínica, proporcionando inúmeras vantagens, pois não apenas fornece informações relevantes para o diagnóstico e tratamento clínico, mas também é fundamental para a pesquisa, o monitoramento da progressão da doença e a eficiência dos sistemas de saúde, desempenhando um papel essencial na gestão abrangente dessa condição crônica de saúde.

Tabela 1 - Estágios da Doença Renal Crônica (DRC) de acordo com a taxa de filtração glomerular (TGF).

ESTÁGIO	TFG (ml/min/1,73 m ²)
Estágio 1: A DRC é identificada quando há lesão renal com TFG normal ou aumentada. Neste estágio, pode haver evidência de lesão renal, mas a função renal ainda é considerada normal	>90
Estágio 2: a DRC é caracterizada por TFG levemente diminuída, isso indica uma TFG moderadamente reduzida, mas ainda não atingiu o limite de 60 mL/min/1,73 m ² que definiria a DRC.	60-89
Estágio 3A: Envolve uma TFG moderadamente diminuída	45-59
Estágio 3B: Envolve uma TGF Moderadamente a	

severamente diminuído	30-44
Estágio 4: A DRC é classificada quando a TFG está significativamente diminuída. Pacientes neste estágio geralmente requerem monitoramento mais próximo e intervenções para retardar a progressão da doença.	15-29
Estágio 5: Insuficiência renal terminal ou a necessidade de terapia de substituição renal, como diálise ou transplante renal	<15

Fonte: KDIGO 2012 *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic*.

4.2 Epidemiologia

Com a transição epidemiológica em curso, a Doença Renal Crônica (DRC) emerge como um dos principais desafios para a saúde global e está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade, com grande impacto socioeconômico. Dada a crescente prevalência de hipertensão, diabetes mellitus somando a obesidade que vem contribuindo para o aumento de DRC na população. Essas condições inter-relacionadas contribuem para a gravidade dos quadros clínicos associados à DRC (Bastos; Kirsztajn, 2011; Amaral et al., 2021).

Nos países desenvolvidos, a prevalência de DRC varia de 10% a 13% na população adulta. No Brasil, entre 3 e 6 milhões de indivíduos são afetados pela doença renal crônica. A hipertensão arterial e o diabetes são as principais causas, sendo os distúrbios cardiovasculares um dos principais fatores de risco de mortalidade associados à DRC (Marinho et al., 2017).

Gouvêa et al. (2023) analisaram a mortalidade por doença renal crônica no Brasil, observando variações na taxa de mortalidade de acordo com a região geográfica. O Centro-Oeste teve a taxa mais alta ao longo do período estudado, seguido pela região Norte a partir de 2015. O Nordeste apresentou consistentemente a menor taxa de mortalidade de 2009 a 2013 e retomou essa posição após 2018. Entre 2014 e 2017, a região Sul registrou a menor taxa de mortalidade. Houve um aumento contínuo na taxa de mortalidade por DRC para

ambos os sexos, especialmente entre indivíduos com 75 anos ou mais, e nas macrorregiões Norte e Nordeste do país.

O crescimento anual na quantidade de novos casos de pacientes com doença renal em estágio avançado, que requerem transplante renal, conduziu à constante ampliação da fila de espera por transplante em nível mundial. Conforme o censo publicado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) em 2020, dados de 2018 revelam que havia 133.464 mil indivíduos em tratamento de diálise. Em uma análise abrangendo o período de 2000 a 2018, a sociedade identifica um total de 1.564.686 pessoas diagnosticadas com Doença Renal Crônica (DRC) em todo o mundo (BATISTA et al., 2017)

Contudo, há uma escassez de dados sobre a prevalência de diferentes tipos de anormalidades ósseas associadas à Doença Renal Crônica (DRC) no Brasil. Um estudo conduzido por Araujo et al. (2003) revelou que, no período de 1997 a 2001, a prevalência de doença óssea secundária à hipertensão arterial sistêmica (HPTS) foi de 44%, doença óssea mista atingiu 23,9%, osteomalácia apresentou 11,7%, e a doença óssea adinâmica registou 20,4% na população brasileira.

4.3 Alterações do metabolismo mineral e ósseo em doentes renais crônicos

4.4.1 Distúrbios minerais e ósseos da doença renal crônica (DMO-DRC)

Os DMO estão intrinsecamente relacionados à diminuição da função renal e envolvem uma série de interações complexas entre o sistema renal, o sistema esquelético e o sistema endócrino. A patogênese dos distúrbios minerais e ósseos na DRC é multifatorial e abrange diversos aspectos, como hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperparatireoidismo secundário, deficiência de vitamina D e anormalidades no metabolismo ósseo. Isso resulta em alterações na homeostase do cálcio e do fósforo, bem como em remodelação óssea anormal, levando a fragilidade óssea e calcificações vasculares (Carvalho; Barreto, 2021).

A remodelação óssea é um processo altamente regulado que ocorre em duas fases distintas: reabsorção e formação. Essas fases são orquestradas por dois tipos de células, os osteoclastos, responsáveis pela reabsorção, e os osteoblastos, encarregados da formação do

osso. Os osteoblastos passam por um processo de maturação, sintetizam uma matriz orgânica chamada osteóide e promovem a mineralização dela. Além disso, desempenham um papel crucial na ativação dos osteoclastos. A remodelação óssea é estritamente controlada por hormônios, com destaque para três principais: o paratormonio (PTH), o calcitriol e a calcitonina. Essas substâncias agem diretamente em receptores específicos ou de forma indireta, influenciando a atividade local das células envolvidas (Ferreira, 2006).

Para entender a fisiopatologia dos distúrbios minerais e ósseos em pacientes renais, é importante compreender a homeostase normal do cálcio e do fósforo no organismo. O cálcio e o fósforo são minerais essenciais com uma interdependência regulada pelos hormônios, principalmente a paratireoide (PTH), a vitamina D ativa e a fibroblast growth factor 23 (FGF23). O PTH estimula a liberação de cálcio a partir do osso e aumenta a reabsorção de cálcio nos túbulos renais, enquanto o FGF23 regula o metabolismo do fósforo (Peres; Pércio, 2014; Quadros, 2022).

Em pacientes renais, particularmente na DRC avançada, ocorre uma série de disfunções no metabolismo do cálcio e do fósforo. O primeiro fator é a incapacidade dos rins doentes de excretar o fósforo adequadamente, levando à hiperfosfatemia. Como resultado, há uma queda na ativação da vitamina D, o que prejudica a absorção intestinal de cálcio e diminui sua concentração sérica. O hiperparatireoidismo secundário ocorre como uma tentativa do organismo de corrigir a hipocalcemia resultante, resultando na liberação excessiva de PTH, o que por sua vez aumenta a reabsorção de cálcio no osso e geralmente se manifesta com dor óssea e muscular, aumento da incidência de fraturas e deformidades ósseas e calcificações vasculares e de tecidos moles. A patologia também está associada a desfechos desfavoráveis e aumento das taxas de mortalidade (Yuen et al., 2016).

Portanto, nesses distúrbios, verifica-se uma deterioração nos mecanismos de renovação do osso, mineralização deficiente, redução da resistência óssea e impacto no crescimento linear. Adicionalmente, podem surgir outras irregularidades no tecido ósseo, incluindo osteíte óssea, osteomalácia, osteopenia, osteoporose ou mesmo uma associação dessas condições (Quadros, 2018; Moe & Drüeke, 2012).

A osteodistrofia renal (OR) é um conjunto de doenças ósseas metabólicas que se desenvolvem durante a progressão da doença renal crônica (DRC) e faz parte das

manifestações do distúrbio mineral e ósseo associado à DRC (DMO-DRC). O termo "osteodistrofia renal" é usado para descrever as alterações microscópicas nas lesões ósseas que requerem uma biópsia óssea para diagnóstico. A biópsia óssea é considerada o método padrão para classificar histologicamente a OR. Este procedimento, geralmente realizado na crista ilíaca após marcação com tetraciclina, permite o diagnóstico e classificação das diferentes alterações histológicas no tecido ósseo que compõem o espectro da OR, através da análise quantitativa das características morfológicas (Barreto et al., 2018).

4.4.2 Hiperparatireoidismo secundário na doença renal crônica (DRC)

O hormônio da paratireoide (PTH) é uma proteína produzida nas glândulas paratireoides, com sua liberação controlada pela quantidade de cálcio no sangue. Quando o cálcio sérico (iônico) diminui, o PTH é liberado para aumentar os níveis de cálcio, enquanto seu aumento resulta na redução da produção de PTH. O PTH atua em diferentes órgãos: nos rins, promove a reabsorção de cálcio e a produção de vitamina D; nos ossos, estimula a formação de osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea; e no intestino, facilita a absorção de cálcio e fósforo da dieta. Essas ações coordenadas ajudam a manter o equilíbrio do cálcio no organismo (Santiago-Pena, 2020).

O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) é uma complicação comum na doença óssea mineral associada à doença renal crônica (DMO-DRC), sendo caracterizada por uma patogênese complexa na qual diversos fatores atuam concomitantemente para impulsionar essa condição, resultando em hipocalcemia e no aumento da síntese e liberação do paratormônio (PTH) pelas paratireoides. Essas alterações podem levar a dores, deformidades ósseas e calcificação vascular (Porto, 2021).

Esses fatores incluem a retenção de fósforo no sangue devido à sua excreção reduzida pelos rins, bem como a diminuição na produção da forma ativa da vitamina D, conhecida como 1,25-dihidroxicolecalciferol ou calcitriol. Essa redução na síntese de calcitriol é causada pela perda de massa renal funcional e pelo aumento dos níveis do fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF-23). O FGF-23 inibe a atividade da enzima 1α -hidroxilase, responsável pela conversão da vitamina D em sua forma ativa. Como resultado, ocorre uma diminuição na absorção intestinal e na reabsorção óssea de cálcio,

contribuindo para a incidência e persistência de episódios de hipocalcemia (KDIGO, 2017).

A hipocalcemia estimula fortemente a secreção do hormônio paratiroideo (PTH) e o crescimento das glândulas paratireoides. A ação do cálcio parece ser controlada pelo receptor de cálcio, e estudos indicam que há uma redução na expressão desse receptor nas glândulas paratireoides hiperplásicas observadas em pacientes com doença renal. A diminuição dos receptores de cálcio pode levar a um aumento potencial na secreção de PTH, já que a resposta das glândulas paratireoides ao cálcio pode estar comprometida. No entanto, a relação entre a expressão do receptor de cálcio e os níveis de PTH não é totalmente compreendida (Sampaio et al., 2008).

Logo, as interações entre vitamina D, cálcio, fósforo e PTH desempenham um papel crucial na manutenção do equilíbrio mineral e ósseo no organismo. De forma mais detalhada, A vitamina D, através do seu receptor VDR, estimula a absorção intestinal de cálcio e fósforo, enquanto inibe a liberação de PTH na paratireoide. Em estágios avançados da doença renal crônica (DRC), a diminuição dos receptores VDR na paratireoide resulta em resistência à vitamina D. O cálcio atua por meio do seu receptor CaR, que regula a secreção de PTH. No entanto, à medida que o hiperparatireoidismo secundário (HPTS) progride, a expressão do CaR é reduzida. O fósforo inibe a ativação da vitamina D e, conseqüentemente, causa aumento do PTH e resistência óssea ao mesmo. O PTH, por sua vez, desempenha um papel crítico na regulação do cálcio, estimulando sua reabsorção renal e liberando-o dos ossos. Na DRC, a redução da vitamina D ativa e a hipocalcemia estimulam a secreção de PTH. Isso pode levar à hiperplasia das glândulas paratireoides, que podem tornar-se resistentes ao tratamento clínico, exigindo paratireoidectomia em casos avançados. (Maeda et al., 2013; Sampaio et al., 2008).

4.4.3 Vitamina D e metabolismo do cálcio e fósforo

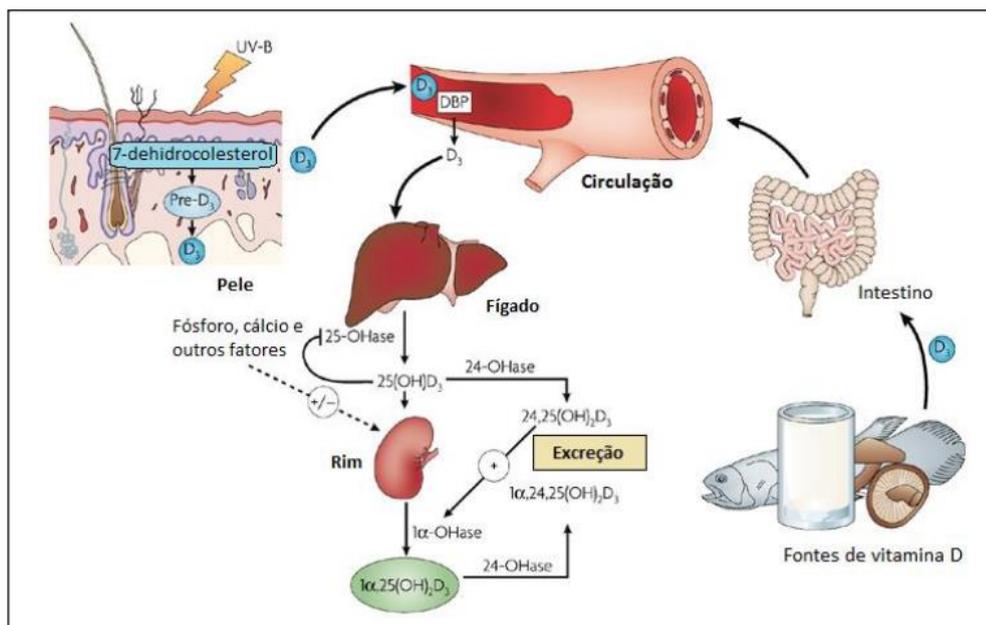
A vitamina D₃, também conhecida como colecalciferol, é uma substância orgânica que o corpo pode sintetizar internamente a partir do 7-deidrocolesterol, quando exposto à radiação ultravioleta B (UVB), ou ser obtida através da alimentação, encontrada em diversos alimentos. No corpo, a vitamina D exerce um papel crucial como um hormônio

esteróide em várias rotas metabólicas, sendo especialmente reconhecida por sua influência no metabolismo do cálcio e do fósforo (Pérez-Hernández et al., 2016).

A vitamina D3 possui diversos metabólitos, sendo o mais abundante na circulação o 25-hidróxi-vitamina D (25-OH-D). No entanto, sua forma biologicamente ativa e que influencia o metabolismo mineral e ósseo é a 1,25(OH)₂D. A 25(OH)D é convertida em 1,25(OH)₂D₃, também conhecida como calcitriol, no rim pela ação da 1 α -hidroxilase, sendo esta última regulada pela PTH e hipofosfatemia e inibida pelo cálcio e pela FGF23 (figura1). O calcitriol exerce suas funções biológicas ao se ligar a receptores nucleares, formando um heterodímero com o receptor de retinoide-X e facilitando a transcrição do DNA para RNA mensageiro. Além disso, possui ações não genômicas, como o aumento rápido do cálcio intracelular e a ativação de enzimas como a fosfolipase C, requerendo um receptor nuclear intacto para essas funções. (Wacker; Holick, 2013; Santiago-Pena, 2020).

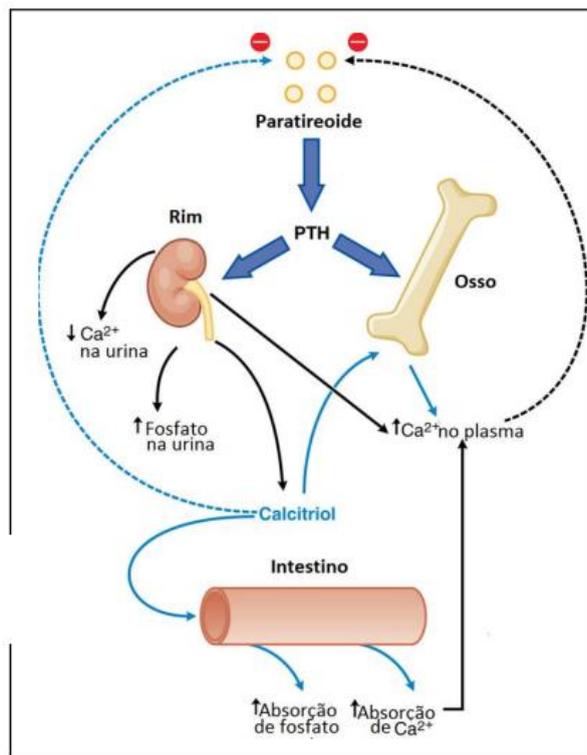
A deficiência de 25(OH)D é muito comum, não apenas em determinados grupos de pacientes, mas também na população em geral, sendo altamente prevalente em pacientes com doença renal crônica em diferentes estágios, podendo ser determinada em até 90% da população quando se trata de pacientes em estágio 5D de hemodiálise (HD). Este déficit é significativo, uma vez que o metabolismo ósseo é altamente regulado por vários fatores, como a Vitamina D (VitD), hormônio paratireoide (PTH), fosfatase alcalina (FA), cálcio e fosfato. A deficiência de VitD está associada a uma maior secreção de PTH devido à baixa concentração de cálcio no sangue e de 1,25-(OH)₂-Vitamina D₃, resultando em aumento da reabsorção óssea e, conseqüentemente, uma redução na massa óssea (Dominguez-Mendez et al., 2020; Lopez et al., 2018) (figura2)

Figura 1: Metabolismo da vitamina D



Fonte: Adaptado de Deeb, Trump e Johnson (2007); UV-B: radiação ultravioleta B; D₃: colecalfiferol; DBP: Proteína ligadora de vitamina D; 25-OHase: 25-hidroxilase; 25(OH)D₃: 25-hidróxi-vitamina D; 1α-OHase: 1-α-hidroxilase; 1α,25(OH)₂D₃: 1,25-dihidróxi-vitamina D; 24-OHase: 24-hidroxilase; 1α,24,25(OH)₃D₃: 1,24,25-trihidróxi-vitamina D; e 24,25(OH)₂D₃: ácido calcitróico.

Figura 2 : Homeostase do cálcio e fósforo e sua regulação pelo PTH



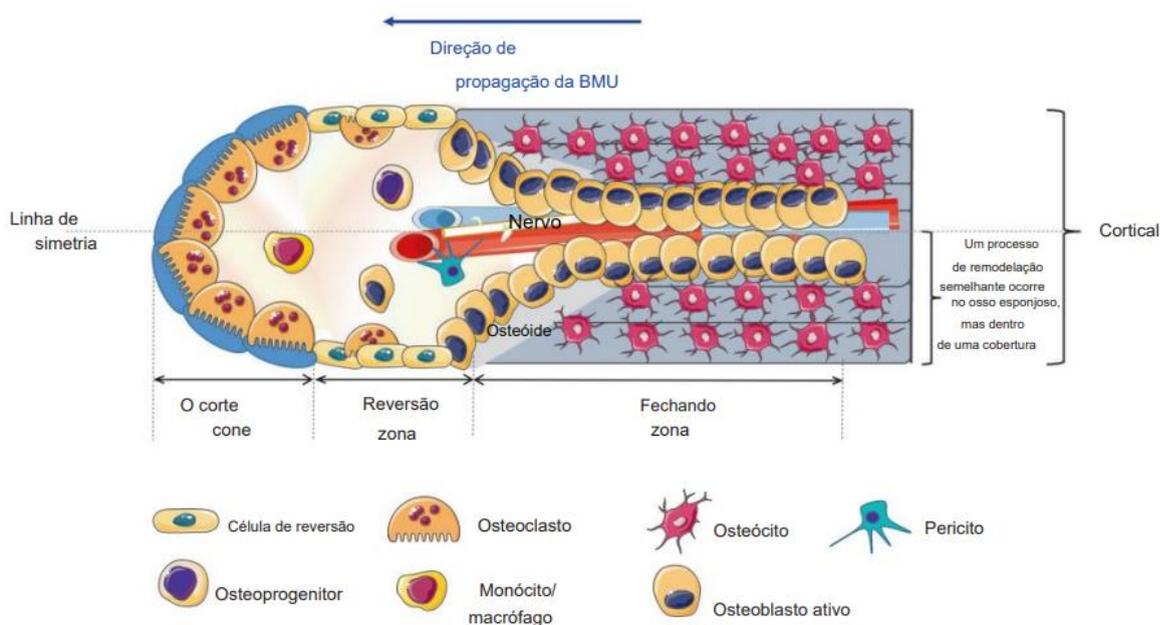
Fonte: Adaptado de Brunton, Chabner e Knowlmann, 2012, p.1277. PTH = paratormônio.

4.4.4 Ciclo do remodelamento ósseo

Durante a vida, os ossos passam por processos de modelagem e remodelação para crescer ou mudar de forma em resposta a influências fisiológicas ou forças mecânicas. A modelagem óssea envolve alterações na forma ou tamanho dos ossos, enquanto a remodelação óssea visa manter a força e a homeostase mineral. Esse processo é mediado por células especializadas, osteoclastos e osteoblastos, que colaboram durante a reabsorção e formação do osso. As células organizam-se em unidades temporárias chamadas "unidades multicelulares básicas" (BMU), onde osteoclastos removem osso antigo e osteoblastos depositam osso novo. A BMU ativa consiste em osteoclastos preparando a superfície óssea para a formação de osso de reposição, e osteoblastos depositando osso não-mineralizado osteoide. O arranjo ordenado das células dentro da BMU é crucial para garantir a correta sequência das fases da remodelação óssea (Katsimbri, 2017).

A figura abaixo (figura 3) representa a propagação da unidade multicelular básica (BMU) a partir dos feixes axiais neurovasculares que consiste em osteoclastos, osteoblastos, células de reversão e osteoclastos secundários. Ao longo da zona de reversão, os osteócitos geram a zona de fechamento. Uma linha de simetria divide a BMU cortical ao meio, movendo-se em direção ao eixo longitudinal do osso longo. Enquanto metade da BMU cortical é semelhante à BMU na superfície esponjosa, no osso esponjoso, a BMU é separada da medula por uma estrutura celular chamada dossel (Bolamperti et al., 2020).

Figura 3: Propagação da unidade multicelular básica (BMU) a partir dos feixes axiais neurovasculares.



Fonte: Adaptado de de Bolamperti et al., 2020

A ativação marca o início do processo de remodelação óssea, quando o osso sai de um estado quiescente. O sinal para iniciar essa remodelação pode ser hormonal ou mecânico e é detectado pelo osso. As forças físicas que exercem tensão mecânica e causam microdano no esqueleto são convertidas em sinais biológicos pelos osteócitos. Uma vez iniciada a sinalização, as células que revestem o osso se contraem, a membrana endosteal é degradada pela ação das collagenases, e os precursores dos osteoclastos são recrutados da

circulação e ativados, transformando-se em grandes células. O ciclo de remodelação óssea compreende várias fases: reabsorção, com intensa atividade osteoclástica; reversão, com recrutamento de pré-osteoblastos; formação, com síntese da matriz osteoide pelos osteoblastos; e repouso, onde ocorre o processo de mineralização. (Bolaperto et al., 2020; Kim henriksen et al., 2009).

Durante a reabsorção óssea, os osteoclastos ativos se ancoram na superfície óssea e iniciam o processo de degradação da matriz óssea por meio da liberação de íons de hidrogênio e enzimas, como a catK. Paralelamente, o hormônio paratireoidiano (PTH), secretado em resposta a baixos níveis de cálcio no sangue, atua diretamente nos ossos, estimulando a atividade dos osteoclastos e promovendo a reabsorção óssea, enquanto nos rins, aumenta a absorção de cálcio e estimula a produção de vitamina D ativa, que por sua vez aumenta a absorção de cálcio nos intestinos. Por outro lado, o estrogênio exerce um papel protetor no osso, regulando a apoptose das células ósseas e prevenindo uma reabsorção óssea excessiva, mas após a menopausa, a diminuição dos níveis de estrogênio leva a um aumento na atividade dos osteoclastos e à redução na formação óssea, resultando em maior reabsorção óssea (Rowe et al., 2023; Abdelgawad et al., 2016).

Durante a reabsorção óssea, os osteoclastos desempenham um papel crucial, levando cerca de 2 a 4 semanas para completar cada ciclo de remodelação. Eles liberam íons hidrogênio para reduzir o pH e enzimas como a catK para degradar a matriz óssea. Isso resulta na formação de cavidades chamadas lacunas de Howship na superfície óssea. Após essa atividade, os osteoclastos multinucleados sofrem apoptose, encerrando essa fase (Crockett et al., 2011).

Após a reabsorção, as cavidades ósseas são preenchidas por uma variedade de células, incluindo monócitos, osteócitos e pré-osteoblastos, que iniciam a formação óssea. Os sinais que marcam o fim da reabsorção e o início da formação não são completamente compreendidos, mas o fator de crescimento TGF β parece desempenhar um papel crucial. Ele correlaciona-se com os índices de remodelamento ósseo e regula a produção de RANKL pelos osteoblastos, diminuindo a reabsorção osteoclástica (Bolamperti et al.,2022).

Durante a fase de formação de novo osso, que dura cerca de 4 a 6 meses, os osteoblastos sintetizam uma nova matriz proteica chamada osteoide. Esta matriz, composta

principalmente por colágeno tipo I, preenche as cavidades deixadas pelos osteoclastos e é gradualmente mineralizada. Os osteoblastos continuam sua atividade até se transformarem em células de revestimento ósseo. Alguns permanecem dentro da matriz como osteócitos, enquanto outros se transformam em células de revestimento ou sofrem apoptose. Essas células de revestimento regulam a troca de materiais no osso e podem se tornar osteoblastos sob certos estímulos (Hart et al.2020; Misof et al., 2019).

4.4 Sinais, sintomas e marcadores dos distúrbios minerais e ósseos (DMO)

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Distúrbio Mineral Ósseo (2016), nas fases iniciais da doença renal crônica (DRC), a maioria dos pacientes não apresenta sintomas visíveis. O diagnóstico clínico geralmente ocorre quando a doença está em estágios avançados, manifestando-se como dores ósseas, articulares, deformidades ósseas, fraturas, dentre outras. Muitas vezes, nesse ponto, os pacientes já estão submetidos à terapia de renal substitutiva (TRS), e o ideal seria que o diagnóstico e tratamento fossem realizados antes que essas complicações ocorressem. Portanto, é recomendável iniciar a monitorização dos níveis séricos de cálcio, fósforo, PTH e fosfatase alcalina em todos os pacientes com DRC a partir do estágio 3. Isso possibilita a identificação precoce de anormalidades e intervenções apropriadas.

Na DRC E3a-5D, o cálcio e o fósforo séricos devem ser mantidos dentro da faixa da normalidade para o método utilizado. Ponto de corte utilizado para o fósforo sérico é 4,5 mg/dL; porém, nos pacientes em diálise, nível sérico de fósforo de até 5,5 mg/dL é considerado aceitável. O cálcio sérico deve ser mantido dentro do limite da normalidade, geralmente entre 8,5 a 10 mg/dl. O nível sérico de hormônio paratireoideo (PTH) é amplamente utilizado para diagnosticar e avaliar a gravidade do hiperparatireoidismo secundário (HPTS) em pacientes com doença renal crônica (Lucca et al.,2021).

No entanto, a precisão do PTH na predição do tipo de doença óssea que o paciente apresenta, especialmente quando os níveis estão moderadamente elevados, é discutível. Recentemente, foi sugerido que em pacientes em terapia renal substitutiva (TRS), os níveis de PTH fossem mantidos entre 2 a 9 vezes o limite superior da normalidade, geralmente

resultando em valores de PTH na faixa de 150 a 600 pg/mL. No entanto, no caso de pacientes com DRC em tratamento conservador (estágios 3 a 5), os valores de PTH ideais para o diagnóstico de HPTS são controversos e ainda não foram estabelecidos de forma definitiva (Carvalho, 2012).

Essa falta de consenso quanto aos níveis de PTH em pacientes com DRC em tratamento conservador é um desafio na prática clínica, uma vez que a interpretação dos resultados laboratoriais pode variar e requer uma abordagem individualizada.

4.5 Fatores de Riscos e desfechos associados

Segundo as Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Ósseo na doença renal (2008), a Doença Renal Crônica (DRC) é um desafio crescente em saúde, frequentemente associado a comorbidades graves, como distúrbios do metabolismo mineral. Essas complicações contribuem para o desenvolvimento de doenças ósseas e cardiovasculares, sendo esta última uma das principais causas de mortalidade em pacientes com DRC. A relação entre doença óssea e cardiovascular se baseia em evidências crescentes que indicam que as alterações na remodelação óssea aumentam a suscetibilidade à calcificação, especialmente nas artérias, fora do tecido ósseo.

Vários fatores vêm sendo relacionados com a progressão da DRC: hipertensão arterial sistêmica (HAS) não controlada, proteinúria, uso de drogas nefrotóxicas, obstrução do trato urinário, diabetes mellitus, refluxo urinário, dieta com alto teor de proteínas, tabagismo, infecção urinária, obesidade, dislipidemia, anemia crônica, acidose metabólica, deficiência de vitamina D, hiperfosfatemia e doença de base ativa (Bastos; Kirsztajn, 2011).

A DRC e os DMO compartilham em comum fatores de risco, de acordo com As diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica – drc no sistema único de saúde (2014), estes incluem diabetes, hipertensão e obesidade. A identificação precoce e o controle desses fatores são fundamentais para a prevenção e o tratamento eficaz da DRC e dos DMO, trazendo benefícios significativos para a saúde óssea e renal dos pacientes. Além disso, as complicações do DMO-DRC podem incluir osteoporose e

osteopenia, que afetam uma parcela significativa dos pacientes submetidos a transplante renal, aumentando o risco de fraturas nos primeiros 18 meses após o procedimento (Fernández Castillo et al., 2015).

A associação entre DRC e Distúrbio Mineral e Ósseo (DMO) é evidente à medida que a função renal diminui e o metabolismo mineral é perturbado, afetando a microestrutura e a remodelação óssea, tendo como fatores de risco o sexo feminino, idade avançada, menopausa precoce, histórico de osteoporose, baixa ingestão de cálcio e vitamina D3, além de hábitos de vida não saudáveis (Barreto, 2018).

Em relação aos parâmetros laboratoriais, os DMO-DRC estão ligados a alterações no metabolismo de cálcio, fósforo e hormônio paratireoideiano (PTH), juntamente com remodelação óssea anormal. Fatores de risco incluem redução na Taxa de Filtração Glomerular (TFG), hiperfosfatemia, hipocalcemia, PTH elevado, tempo de exposição à DRC, presença de comorbidades como diabetes e hipertensão (Moe & Drüeke, 2008).

Existem evidências crescentes indicando que os distúrbios do metabolismo ósseo na doença renal crônica (DRC) estão correlacionados com calcificações no sistema cardiovascular, que representam uma causa significativa de óbitos. No entanto, os mecanismos subjacentes a essa associação não estão completamente esclarecidos. Concentrações elevadas de cálcio e fósforo no sangue são identificadas como fatores cruciais no processo de calcificação arterial (Covic et al., 2010).

Quando ocorrem distúrbios na remodelação óssea, como o aumento da liberação de cálcio e fósforo dos ossos para a corrente sanguínea, ou na baixa remodelação, na qual o osso não consegue absorver esses minerais, isso cria uma sobrecarga que favorece a formação de calcificações fora dos ossos, incluindo as calcificações vasculares (Peres, 2014).

Dessa forma, a identificação precoce desses fatores de risco e a gestão adequada da DRC são cruciais para prevenir e tratar o DMO, melhorando assim a qualidade de vida e a saúde óssea desses pacientes. Essas ações não apenas atenuam o impacto das complicações ósseas, mas também auxiliam na contenção da progressão da DRC como um todo, reforçando a importância do diagnóstico e manejo eficazes no contexto dessa complexa interação de fatores. Portanto, a conscientização, o acompanhamento regular e a intervenção terapêutica oportuna são essenciais para mitigar os efeitos adversos do DMO-

DRC e promover a saúde geral desses indivíduos.

4.6 Terapia renal substitutiva (TRS)

A progressão da Doença Renal Crônica (DRC) para estágios mais avançados leva à necessidade de terapias renais substitutivas, como hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal, com o objetivo de preservar a vida dos afetados. Embora a terapia renal substitutiva evite a morte iminente em pessoas com DRC avançada, aqueles tratados com diálise apresentam maior risco de morte do que a população geral, principalmente por condições cardiovasculares (Ribeiro et al., 2020; Wansur et al., 2012).

De acordo com dados de 2018 da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), a hemodiálise é a forma mais comum de terapia renal substitutiva (TRS) no Brasil, sendo utilizada por 92,7% dos pacientes com doença renal, enquanto a Diálise Peritoneal (DP) por apenas 7,3% deles. A baixa adesão à DP pode ser explicada pelo fato de que a hemodiálise está associada a avanços tecnológicos mais notáveis. Além disso, o receio de complicações infecciosas, mecânicas e metabólicas relacionadas à DP, as dificuldades na inserção do cateter peritoneal e a menor compensação financeira desempenham um papel significativo na subutilização dessa modalidade (Niang et al., 2018).

Na diálise peritoneal (DP), o peritônio do paciente atua como uma membrana de troca entre o corpo e o líquido dialisador, aproveitando a rede de capilares e linfáticos presentes nessa região. Essa modalidade de tratamento é realizada em ambiente domiciliar e ambulatorial, proporcionando uma maior autonomia ao paciente em seu processo de cuidado. Existem duas formas de DP: a Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua (DPCA), realizada diariamente em sessões de 30 minutos, com intervalos de três a quatro horas entre cada troca, e a Diálise Peritoneal Automatizada (DPA), geralmente realizada durante a noite, com o número de ciclos determinado pela prescrição médica (Pinto et al., 2020).

A hemodiálise consiste na submissão a programas (sessões) recorrentes, geralmente realizados em três sessões semanais, com duração de 4 horas cada. Durante o processo, ocorre a circulação do sangue fora do organismo, através do acesso vascular, realizando a purificação e filtragem do sangue, bem como o controle da pressão arterial, contribuindo para que o organismo mantenha o equilíbrio de substâncias químicas como sódio, potássio

e cloretos (Galvão et al.,2019). O acesso vascular utilizado na hemodiálise é essencial para pacientes com doença renal crônica avançada, representando um componente crucial para adaptar a terapia às suas necessidades. No entanto, as complicações decorrentes desse acesso ainda exercem um grande impacto na morbidade e mortalidade dos pacientes renais (Hidalgo-Blanco et al., 2023). Uma das principais complicações associadas ao CVC é a infecção, destacando-se a sepsé como a mais relevante (Locham et al., 2021).

Pacientes em tratamento dialítico também apresentam outras comorbidades associadas, como doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, desnutrição, doenças ósseas e outras. Os DMO-DRC são considerados algumas das complicações mais comuns em pacientes de diálise, com importante impacto na morbidade e mortalidade do paciente (Weissheimer et al., 2021). Além disso, estes indivíduos sofrem de uma condição de microinflamação crônica, a qual desempenha um papel crucial na elevada taxa de morbimortalidade que eles enfrentam. Este estado inflamatório, associado à uremia, pode ser identificado por meio de marcadores bioquímicos clássicos, como albumina, ferritina ou proteína C reativa (PCR). No entanto, esses marcadores nem sempre refletem alterações, exigindo assim o uso de métodos mais sensíveis para diagnóstico (Ojeda Lopez et al.,2018).

Para pacientes em hemodiálise, os exames mínimos devem ser realizados de acordo com um cronograma específico. Mensalmente, são feitos testes como hematócrito, hemoglobina, ureia pré e pós-sessão de hemodiálise, sódio, potássio, cálcio, fósforo, TGP, e glicemia para diabéticos, com creatinina durante o primeiro ano. Trimestralmente, são feitos hemograma completo, índice de saturação de transferrina, dosagem de ferritina, fosfatase alcalina, PTH, proteínas totais e frações, e hemoglobina glicosilada para diabéticos. Semestralmente, são realizados testes de vitamina D e AntiHBs, e para pacientes susceptíveis, são feitos exames adicionais. Anualmente, são feitos exames como colesterol total e frações, triglicérides, alumínio sérico, glicemia, TSH, T4, teste de anticorpos para HIV, e avaliações como Rx de tórax, ultrassonografia renal e de vias urinárias, eletrocardiograma. Exames eventuais incluem hemocultura na suspeita de infecção da corrente sanguínea e teste do desferal na suspeita de intoxicação por alumínio (Ministério Da Saúde, 2014).

Em síntese, a hemodiálise desempenha um papel fundamental no tratamento de

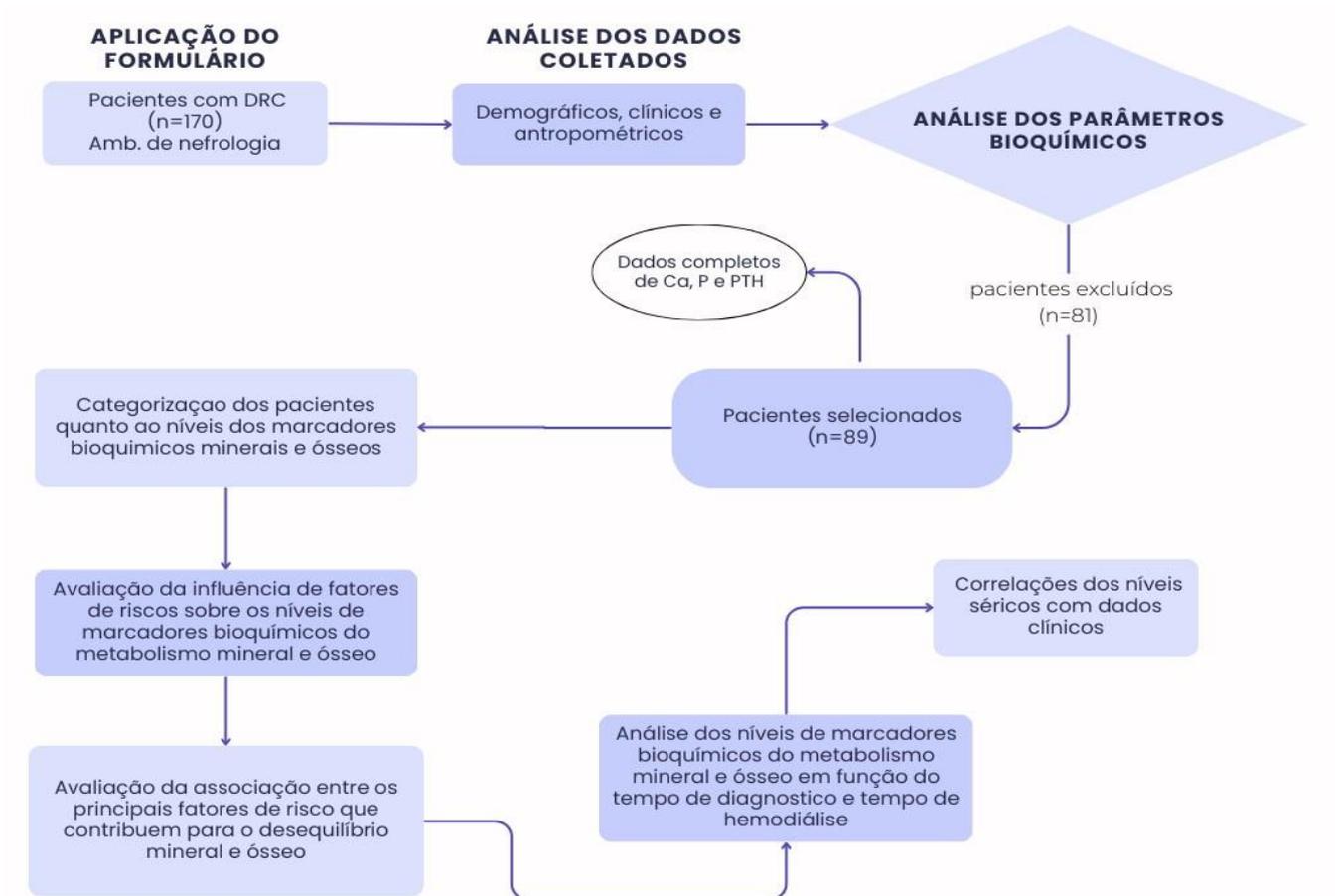
indivíduos com doença renal crônica avançada. O monitoramento contínuo ao longo do tempo, juntamente com a implementação de uma dieta adequada e o tratamento farmacológico, são elementos essenciais na gestão eficaz dessa condição (Carvalho;Cuparri, 2011). Além das complicações diretamente relacionadas ao procedimento de diálise, há também um impacto substancial na saúde física e emocional dos pacientes. Esses sintomas frequentes não apenas causam desconforto físico, mas também podem levar a mudanças significativas no estilo de vida, restrições na atividade diária e comprometimento da autonomia. Portanto, é essencial proporcionar apoio psicológico e social adequado para melhorar a qualidade de vida desses pacientes que sofrem de danos cumulativos ao longo do tempo de tratamento (Gesualdo et al., 2020).

5.METODOLOGIA

5.1Delineamento do estudo

Trata-se de um de um estudo observacional, descritivo, prospectivo, baseado na coleta de dados laboratoriais e aplicação de um formulário com os participantes. Foram entrevistados 170 pacientes dos quais foram coletados dados demográficos, clínicos e antropométricos de todos eles. Para a análise dos parâmetros bioquímicos foram selecionados 89 pacientes na qual possuíam dados completos de Ca, P e PTH como critério de inclusão e excluídos 81 por não estar dentro do critério. Em seguida, realizou-se uma análise abrangente, categorizando os níveis de marcadores do metabolismo mineral e ósseo segundo os limites propostos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Distúrbio Mineral Ósseo, avaliando a influência de fatores de risco, investigando a associação entre os principais fatores de risco para o desequilíbrio mineral e ósseo, analisando os níveis bioquímicos em relação ao tempo de diagnóstico e tempo de hemodiálise, e correlacionando os níveis séricos com dados clínicos, conforme a figura 4.

Figura 4 : Diagrama de Fluxo da Metodologia de Pesquisa



5.2 Seleção da amostra

Os participantes deste estudo foram pacientes em tratamento no ambulatório de nefrologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) em Fortaleza, que consentiram em participar da pesquisa. Os critérios de inclusão abrangiam pacientes de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, diagnosticados com Doença Renal Crônica (DRC), independentemente da presença de comorbidades associadas. Por outro lado, foram excluídos do estudo pacientes menores de 18 anos e aqueles que haviam passado por transplante renal.

5.2.1 Coleta de dados

Foi realizada aplicação de um formulário em 170 pacientes que aguardavam atendimento no ambulatório de nefrologia, no período de maio a agosto de 2023. A entrevista constava de questões que incluíam dados pessoais (nome, idade, sexo, peso, altura, circunferência abdominal, circunferência da panturrilha), dados clínicos (tempo de diagnóstico, medicamentos em uso, estágio da DRC, hemodialise) e fatores de risco como: tabagismo, diabetes, hipertensão.

Os dados laboratoriais foram obtidos a partir dos prontuários e do sistema MASTER de resultados do Laboratório de Análises Clínicas do HUWC para avaliação de parâmetros bioquímicos: cálcio, fósforo e PTH quando disponíveis.

5.4 Aspectos éticos

O presente estudo compõe o projeto CAAE 67617323.7.0000.5054, , aprovado pelo parecer de número 6.055.977 do Comitê de Ética em Pesquisa de acordo com resolução 466/12 do CNS. Todos os voluntários foram esclarecidos no momento da abordagem quanto aos aspectos envolvidos na sua participação na pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A). Foi formulada uma ficha clínica preenchida com informações obtidas das entrevistas (ANEXO B), os exames bioquímicos dos pacientes foram consultados através de prontuário e sistema eletrônico do HUWC para a produção de banco de dados geral.

5.5 Análise estatística

A verificação da normalidade dos dados foi conduzida por meio do teste de Shapiro-Wilk. Para as variáveis que exibiram uma distribuição normal, os resultados foram expressos como a média \pm desvio padrão e submetidos à análise utilizando o teste "t" de Student (quando comparando dois grupos) ou ANOVA (no caso de comparações entre três ou mais grupos). Em contrapartida, as variáveis que não obedeceram a uma distribuição normal foram apresentadas como a mediana e o intervalo interquartil e submetidas à análise por meio dos testes de Mann-Whitney (para comparações de dois grupos) ou Kruskal-Wallis (quando comparando três ou mais grupos) e para as correlações, o teste de Spearman. Utilizou-se o teste de Qui-quadrado para avaliar associação entre variáveis categóricas. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software GraphPad PRISM (versão 8.0.1), com um nível de significância estabelecido em $p \leq 0,05$.

6 RESULTADOS

6.1 Perfil clínico, demográfico e antropométrico dos pacientes com doença renal crônica

As características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo estão descritos na Tabela 2. Dos 170 pacientes, 55,88% (n=95) eram do sexo masculino e 44,11% (n=75), do sexo feminino. A média de idade total foi de 49,25 (\pm 14,51) anos, sendo 48,39 (\pm 14,7) a média para o sexo masculino e 50,35 (\pm 14,2) anos para o sexo feminino. As principais comorbidades relatadas foram Diabetes Mellitus (DM) e Hipertensão arterial sistêmica (HAS) na qual 2,66% (n=2), dos pacientes apresentavam somente DM, 51,76% (n=88) somente HAS e 27,05 % (n= 46) associação de ambas, sendo esta mais frequente no sexo masculino. O tabagismo entre os pacientes foi pouco frequente, apenas 5,3% do total da amostra (n=9), eram fumantes, enquanto a maioria 94,7% (n= 161), afirmou não fumar.

Ao analisar o Índice de Massa Corporal (IMC), notamos uma grande diversidade de resultados. Dentre os pacientes, 3,5% (n=6) foram classificados como tendo baixo peso, sugerindo um estado de desnutrição. Enquanto isso, a maioria dos pacientes, representando 41,17% (n=70), apresentou um IMC dentro da faixa considerada como peso normal. No que diz respeito ao sobrepeso e à obesidade, 30% (n=51) dos pacientes foram classificados como sobrepeso, e outros 30% (n=43) foram categorizados como obesos. É importante ressaltar que, dentre os pacientes classificados como obesos, 18,23% (n=31) se enquadraram na categoria de obesidade grau I, 6,47% (n=11) na categoria de obesidade grau II e 0,58% (n=1) na categoria de obesidade grau III.

As medidas da circunferência abdominal (C.A) e circunferência da panturrilha (CP) foram avaliadas, a média C.A e C.P da amostra foi 92,56 cm (\pm 12,81) e 35,36 (\pm 3,96) respectivamente. As medidas das circunferências (C.A e C.P) não apresentaram variação significativa entre os sexos

No que diz respeito à terapia renal substitutiva (TRS), um aspecto crucial na gestão de pacientes com doença renal crônica, observou-se que a maioria dos indivíduos da amostra está submetida à hemodiálise (80%), sendo 55,3% dos pacientes (n= 94) do sexo

masculino, e 24,4% (n= 67) do sexo feminino.

Em relação ao tempo de diagnóstico da DRC na amostra do estudo, observou-se uma considerável diversidade entre os grupos, sendo 32,9% dos pacientes possuem o diagnóstico de DRC entre 6-24 meses, 19,4 % (25-48) meses, 26,5 % (49-120), e 21,2 (>120) meses.

Verificou-se diferença entre os sexos em relação ao IMC (p= 0,0093) e hemodiálise (p =0,0113), sendo a hemodiálise mais frequente no sexo masculino e o IMC mais elevado no sexo feminino. Não foi observada diferenças* para as outras variáveis.

Tabela 2 – Perfil demográfico, clínico e antropométrico dos pacientes incluídos no estudo.

Variáveis	Total	Masculino	Feminino	p
N	170	95	75	
Idade média	49,25 ± 14,51	48,39 ± 14,7	50,35 ± 14,26	0,5305 ^b
Sexo		55,88	44,11	
Comorbidades				
Diabetes, isolada, %	2 (1,17%)	0	2 (2,66%)	0,1932 ^a
HAS, isolada, %	88 (51,76%)	45 (47,37%)	43 (57,33%)	0,2185 ^a
HAS + Diabetes, %	46 (27,05%)	28 (29,5%)	18 (24%)	0,4884 ^a
IMC (Kg/m²)				
Abaixo%	6 (3,5%)	3 (3,16%)	3 (4%)	
Normal %	70 (41,17%)	45 (47,37%)	25 (33,3)	
Sobrepeso %	51 (30%)	30 (31,57%)	21 (28%)	0,0093*^b
Obesidade %	43 (25,29%)	17(17,9%)	26 (34,7%)	
Circunferências				
Abdominal (cm)	92 ,56 ± 12,81	93,42 ± 12,84	91,47 ± 12,73	0,3264 ^b
Panturrilha (cm)	35,36 ± 3,96	35,54 ± 3,94	35,12 ± 4,0	0,4925 ^b

Tabagismo				
Sim %	9(5,3%)	6 (6,3%)	4 (5,33%)	
Não %	161(94,7%)	89 (93,7%)	72(96%)	0,7327 ^a
Hemodiálise				
Sim %	136 (80%)	83 (87,4%)	53 (70,7%)	
Não %	34 (20%)	12 (12,6%)	22(29,3%)	0,0113^a
Tempo de diagnóstico				
6-24 meses %	56 (32,9%)	35 (36,9%)	21(28%)	
25-48 meses, %	33 (19,4%)	20 (21%)	17,3 (13%)	
49-120 meses, %	45 (26,5%)	26 (27,4%)	19(25,3%)	0,1342 ^a
>120 meses, %	36 (21,2%)	14 (14,7%)	13 (22%)	

Teste qui-quadrado ^a; Teste t ^b ($p < 0,05$), indicando diferença estatisticamente significativa entre os grupos. HAS: hipertensão arterial sistêmica; IMC: índice de massa corporal; Resultados expressos em médias e porcentagem. Resultados expressos em média ou porcentagem.

6.2 Categorização dos pacientes quanto aos níveis dos marcadores bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo

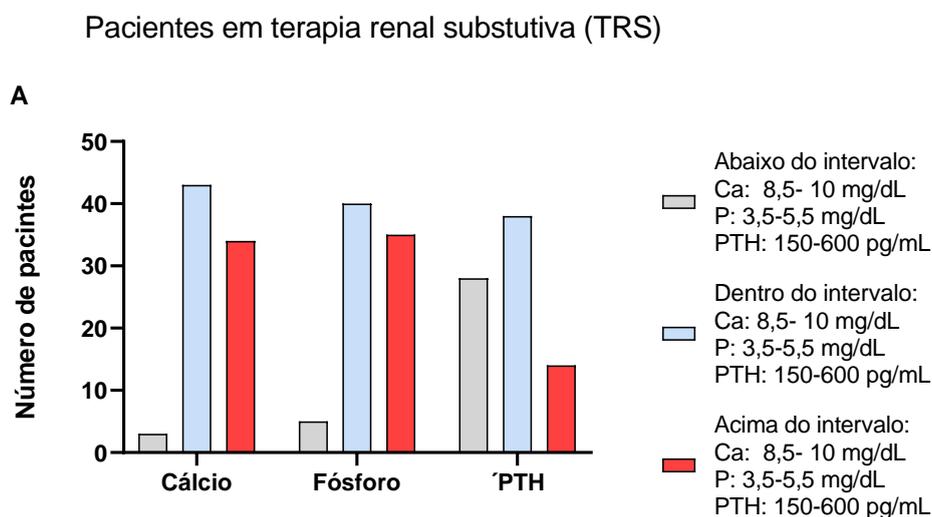
Para análise quanto aos níveis séricos de Ca, P e PTH, foram selecionados 89 pacientes os quais possuíam dados completos para estes parâmetros e foram avaliados segundo os limites propostos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Distúrbio Mineral Ósseo (Figura 5) , a classificação variou para pacientes em Terapia renal substitutiva TRS (n=80) representados pelo gráfico da A e aqueles em tratamento conservador, estágio 3-5 (n=9), gráfico B, sendo categorizados de acordo com o intervalo dos valores de referência para propostos para cada um.

Detectou-se que 48 (53,9%) pacientes apresentaram níveis dentro dos limites de

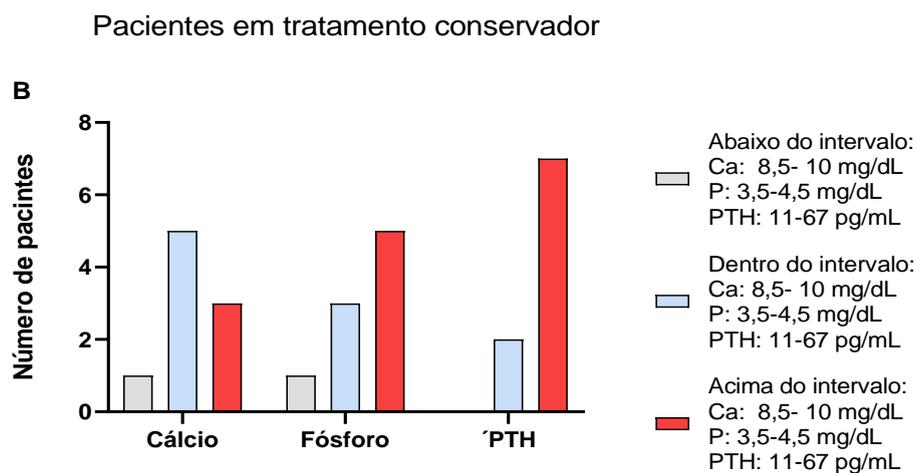
referência para o Ca, 43 (48,3%) para o P e 40 (44,9%) para o PTH. Verificou-se também que a maioria dos pacientes do gráfico A, os níveis séricos de Ca, P e PTH se encontram dentro dos limites, porém os níveis de Ca e P apresentam-se elevados em 42,5% e 43,75% dos pacientes, respectivamente. No gráfico B os níveis séricos de P e PTH estão na maioria acima do limite ideal e o valor de Ca (55,5%) dentro do intervalo.

Utilizado o teste Qui-quadrado, constatou-se diferença nas frequências entre as categorias de limites séricos de PTH, entre os grupos de pacientes. O grupo submetido a tratamento conservador apresentou uma frequência maior de valores acima dos limites de referência em comparação ao grupo em TRS, $p=0,0002$ (tabela 3).

Figura 5: Gráfico de pacientes categorizados para os níveis de Ca, P e PTH



*PTH 2 a 9 vezes o limite superior do método.



*PTH inferior ao valor de referência do método (11 a 67 pg/mL).

Tabela 3: Tabela de Contingência das frequências dos limites séricos de Cálcio, fósforo e PTH entre pacientes em em terapia renal substitutiva (TRS) e em tratamento convencional.

Níveis séricos				
	Abaixo do limite	Dentro do limite	Acima do limite	p
Cálcio				
TRS	3	43	34	
Conservador	1	5	3	
p				0,5645
Fósforo				
TRS	5	40	35	
Conservador	1	3	5	
p				0,6067
PTH				
TRS	28	38	14	
Conservador	0	2	7	
p				0,0002***

Teste qui-quadrado ($p < 0,05$); PTH=Paratormônio; TRS=Terapia renal substitutiva

6.3 Avaliação da influência de fatores de riscos sobre os níveis de marcadores bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo

Na avaliação da influência dos fatores de risco sobre os níveis de marcadores bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo (Tabela 4), foi realizado o teste t de Student (Mann-Whitney U) e foram observadas diferenças em dois cenários.

Na análise dos níveis séricos de PTH em pacientes com e sem diabetes, observou-se uma diferença ($p = 0,0473$). Pacientes diabéticos demonstraram níveis mais baixos de PTH em comparação com aqueles que não apresentavam essa condição, com medianas de 167,2 e 298,8 pg/mL, respectivamente. Esse dado sugere que a presença de diabetes está correlacionada a mudanças nos níveis de PTH, o que pode indicar impactos no metabolismo mineral e ósseo dos pacientes.

Além disso, pacientes submetidos à hemodiálise apresentaram níveis séricos de fósforo mais elevados em relação aqueles em tratamento conservador ($p = 0,0279$). Essa observação ressalta a influência da terapia de hemodiálise nos níveis de fósforo, afetando o equilíbrio desse mineral no organismo dos pacientes, um fator crucial no contexto do metabolismo mineral e ósseo.

Nas demais análises não houve diferenças nos níveis séricos de cálcio, fósforo e PTH entre os grupos de pacientes tabagistas e não tabagistas, assim como entre aqueles com ou sem hipertensão arterial sistêmica (HAS). Em termos práticos, isso implica que, com base nos dados coletados da amostra e na análise estatística efetuada, não podemos confirmar a influência desses fatores de risco nos níveis séricos de marcadores do metabolismo mineral e ósseo em pacientes com doença renal crônica.

Tabela 4 - Influência de fatores de riscos sobre os níveis de marcadores bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo.

Tabagismo	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	PTH (pg/mL)
Sim	9,8(9,6-11,3)	4,6(3,6-5,9)	121,6(28,9-181)
Não	9,9 (6,3-14)	5,1(10,6-13,5)	263,7(1-4764)

<i>p</i>	0,6359	0,5064	0,0789
Diabetes Mellitus			
Sim	10 (8,3-12,5)	4,9 (1,6 - 9)	167,2(3,9-1125)
Não	9,8 (6,3-14)	5,1 (1,6 -13,5)	298,8(1-4764)
<i>P</i>	0,6801	0,6801	0,0473*
Hipertensão			
Sim	9,92(6,3-14)	5,1(1,6-13,5)	210(3,9-2198)
Não	9,61 (8-11,2)	5,5(3,1-6,7)	105(1-4764)
<i>P</i>	0,3891	0,4107	0,3631
Hemodialise			
Sim	9,9 (7,56-14)	5,32 (1,6-13,5)	267,1(3,93-4764)
Não	9,62(6,35-10,8)	4,6 (3,2-5,5)	99,40(28,6-937)
<i>p</i>	0,3842	0,0279*	0,1101

Mann Whitney, * $p \leq 0,05$; Concentrações séricas de cálcio (mg/dL), fósforo (mg/dL) e PTH (pg/mL)

6.4 Avaliação da associação entre os principais fatores de risco que contribuem para o desequilíbrio mineral e osseo

Na análise apresentada na tabela 5, buscou-se identificar os principais fatores de risco que contribuem para o desequilíbrio mineral e ósseo em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC). Esses fatores abrangem diversas de variáveis, incluindo comorbidades, sexo, idade, tratamento de hemodiálise, dados relacionados ao Índice de Massa Corporal (IMC) e medidas das circunferências abdominal (CA) e da panturrilha (CP), bem como o hábito de fumar. Além disso, observamos as alterações nos níveis séricos, como hipocalcemia, hiperfosfatemia e valores de paratormônio (PTH) fora dos limites considerados adequados.

Dentre os aspectos abordados na tabela, observou-se que a presença isolada de Diabetes Mellitus (DM) foi notavelmente reduzida em comparação com a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) nas alterações dos níveis séricos, enquanto a HAS esteve mais presente na hiperfosfatemia, sua associação com alterações no hormônio paratormônio (PTH) também se destacou, quando associadas a presença de DM e HAS foi menos frequente do que a ocorrência isolada de hipertensão.

Em relação a Idade e sexo, a hipocalcemia demonstrou uma idade média maior em comparação com outras alterações séricas, indicando uma possível correlação entre baixos níveis de cálcio e idade avançada. Quanto ao sexo, a maioria dos parâmetros mostrou uma predominância masculina, exceto na hipocalcemia, sugerindo que esta pode impactar ambos os sexos de forma mais equitativa.

A presença significativa de pacientes em hemodiálise entre aqueles com alterações nos parâmetros do metabolismo mineral e ósseo ressalta a associação dessas condições com a terapia de diálise. A análise do Índice de Massa Corporal (IMC) revelou uma média maior na hipocalcemia e uma média menor em casos de baixo PTH, enquanto as circunferências da panturrilha apresentaram valores bastante semelhantes entre os diferentes parâmetros de alterações séricas.

Tabela 5: Avaliação da associação entre os principais fatores de risco que contribuem para o desequilíbrio mineral e ósseo.

	Hipocalcemia (n=4)	Hiperfosfatemia (n=40)	PTH alto (n=20)	PTH abaixo (n=28)
Diabetes Mellitus	0	1 (2,5%)	0	0
Hipertensão	2 (50%)	24 (60%)	12 (60%)	14 (50%)
DM + HAS	1 (25%)	7 (17,5%)	3 (15%)	8 (28,6%)
Idade média	55,25 ± 5,5	43,83 ± 15,3	49,55 ± 12,85	47,11 ± 15,36
Masculino	1 (25%)	21(52,5%)	6(30%)	21(75%)
Feminino	3(75%)	19(47,5%)	14(70%)	7(25%)
Hemodialise	3(75%)	35(87,5%)	14(70%)	28 (100%)
tabagismo	0	2 (5%)	0	2 (7,14%)
CA (cm)	96,5 ± 9,4	91,4±13,26	93,50 ± 10,14	88 ± 10,6
CP (cm)	35,75 ±4,5	96,50± 9,5	35,75 ± 4,2	34,93 ± 4,1
IMC(Kg/m²)	30,56 +-7,3	26,38+-4,5	28,63 ± -4,9	23,99 ± 3, 24

DM: Diabetes Mellitus; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; CA: Circunferência abdominal; CP:

circunferência da panturrilha; IMC: Índice de massa corporal. Resultados expressos em média ou porcentagem

6.5 Análise dos níveis de marcadores bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo em função do tempo de diagnóstico e tempo de hemodiálise

Realizou-se a comparação das medianas de concentração de cada biomarcador em relação ao tempo de diagnóstico e ao tempo de hemodiálise. Para análise do tempo de diagnóstico, os pacientes foram divididos em quatro grupos distintos: T1 (6 a 24 meses; n=28), T2 (25 a 48 meses; n=17), T3 (49 a 120 meses; n=24) e T4 (acima de 120 meses; n=20), como detalhado na Tabela 7. O estudo envolveu um total de 89 pacientes.

Para análise do tempo de hemodiálise, os pacientes foram divididos em cinco grupos distintos: T1 (abaixo de 12 que meses; n=9), T2 (12 a 24 meses; n=14), T3 (25 a 48 meses; n=10) e T4 (49 a 120 meses; n=12) e T5 (acima de 120 meses; n=3) como detalhado na Tabela 8. Foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis, para comparar medianas de tempo.

Apenas a concentração sérica de PTH variou significativamente em função do tempo de diagnóstico ($p= 0,0170$) sendo a mediana de concentração de PTH do grupo T3 significativamente superior à observada para o grupo T1 (Figura 6). Para os demais biomarcadores não houve diferenças.

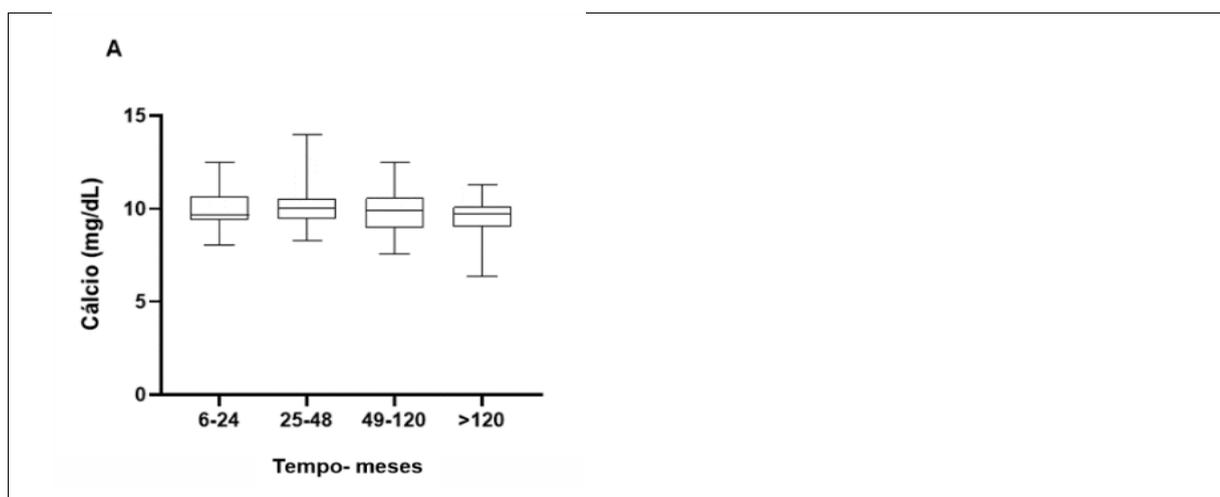
Em relação ao tempo de hemodialise, a concentração sérica de PTH variou significativamente em função do tempo de hemodialise nessa amostra, $p = 0,0058$, sendo, a mediana de concentração de PTH do grupo T2 significativamente inferior à observada para o grupo T4 e T5 (Figura 7). Para os demais biomarcadores não houve diferenças.

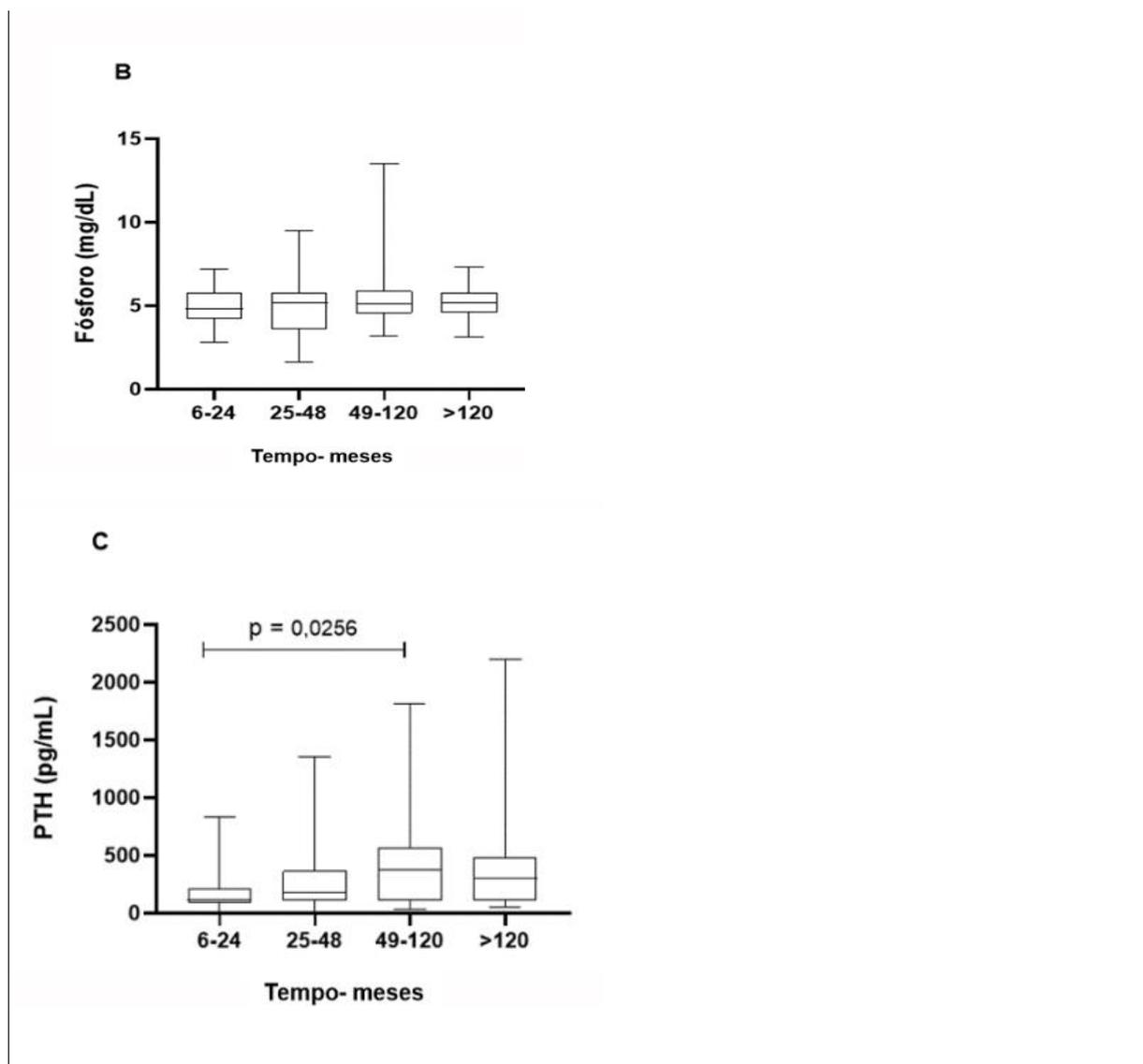
Tabela 6: Níveis de marcadores bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo em função do tempo de diagnóstico.

Tempo de diagnóstico (meses), n = 89					
	6-24 (n=28)	25-48 (n=17)	49-120 (n=24)	>120 (n=20)	<i>p</i>
Cálcio	9,9 (8-12,5)	8,3 (8,3-140)	9,875 (7,5-12,5)	9,6 (6,3-99)	0,4754
Fosforo	4,8 (2,8-7,2)	5,15 (1,6-9,5)	5,1 (3,2-13,5)	5,15 (3,12-7,3)	0,8777
PTH	114(6,4-836)	181,0(3,9-1358)	374,1(28,6-1807)	293,5(53,2-2198)	0,0170*

Teste de Kruskal-Wallis, * $p \leq 0,05$ =significativo. PTH=Paratormônio

Figura 6: Comparação dos níveis de marcadores bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo entre grupos de acordo com o tempo de diagnóstico.





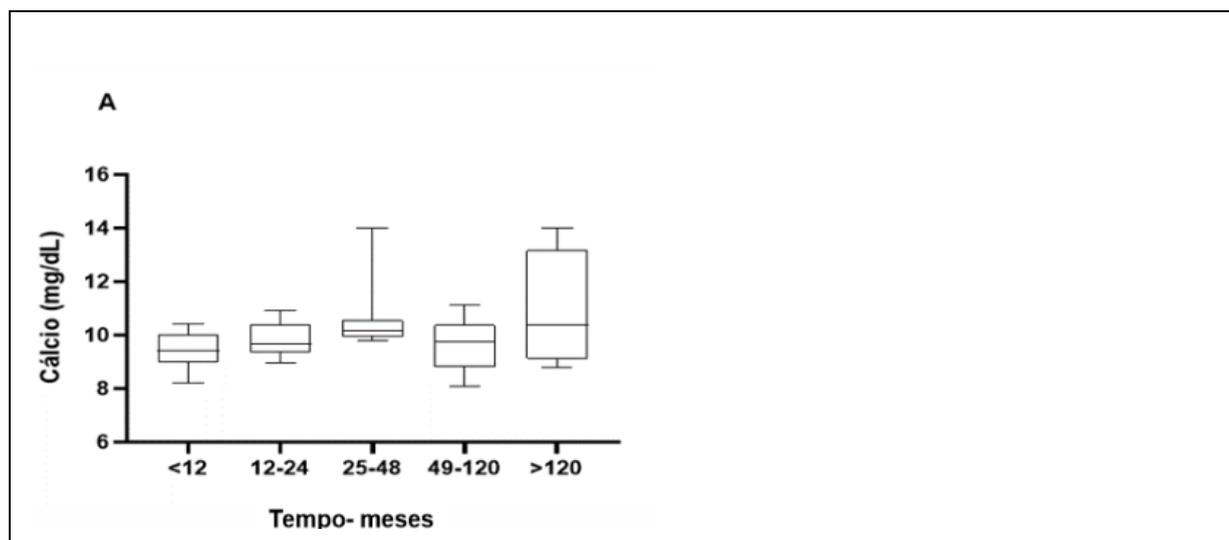
PTH=Paratormônio;. Eixo das abscissas: T1 (6 a 24 meses), T2 (25 a 48 meses), T3 (49 a 120 meses) e T4 (acima de 120 meses) ; Eixo das ordenadas: concentrações séricas de cálcio (mg/dL), fósforo (mg/dL) e PTH (pg/mL): A haste horizontal sobre as barras corresponde às diferenças significativas entre as medianas de concentração de T1 vs T3 ($p=0,0256$).

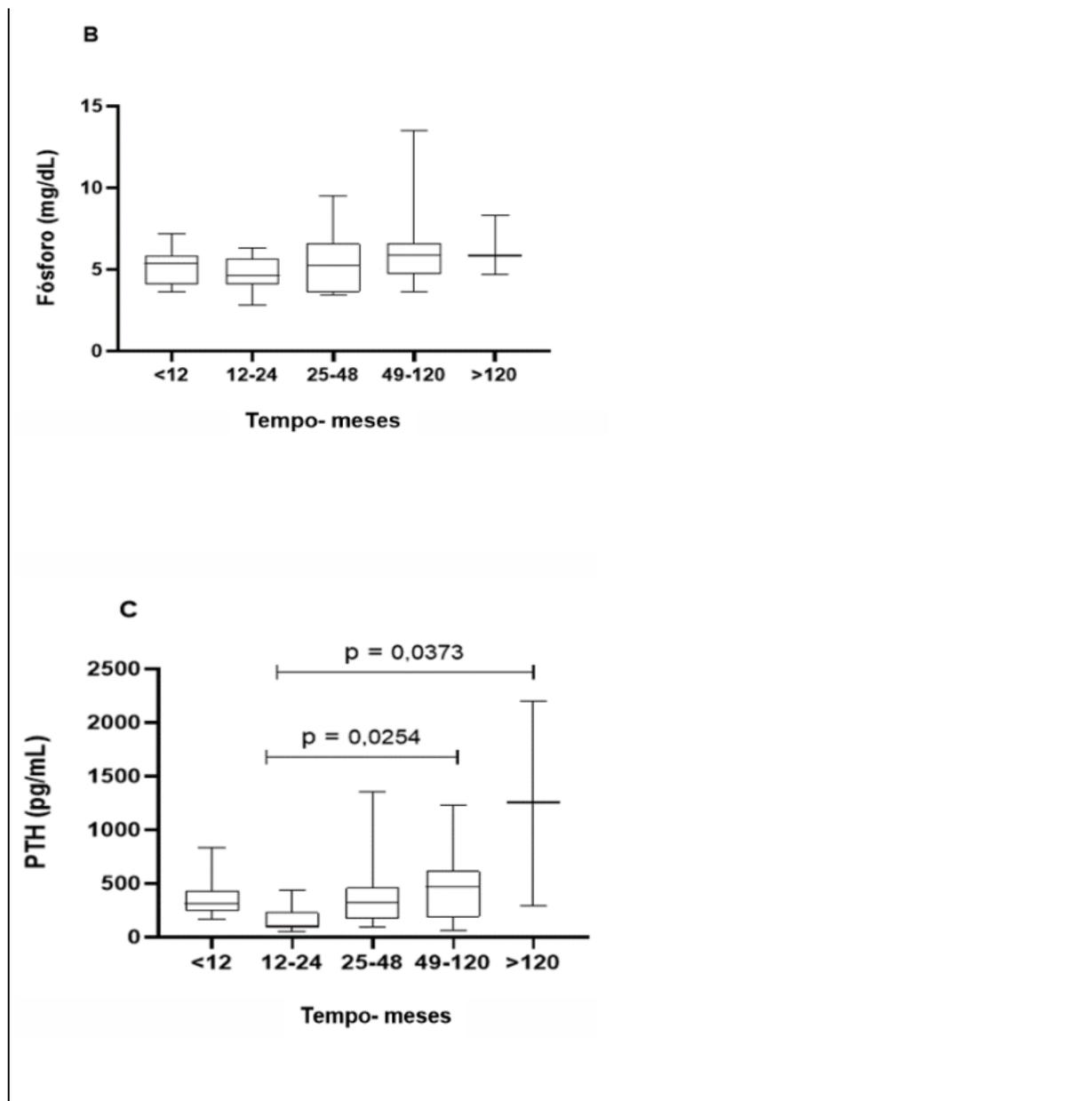
Tabela 7: Níveis de marcadores bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo em função do tempo de hemodiálise.

Tempo de hemodiálise (meses) n = 81						
	<12 (n=17)	12-24 (n=22)	25-48 (n=16)	49- 120(n=21)	>120 (n=6)	<i>p</i>
Cálcio	9,4 (8,2-10,4)	9,65 (8,94- 10,9)	10,15 (9,8- 14)	9,75(8,1-11,1)	10,7(8,8-14)	0,0770
Fósforo	5,3 (3,6-7,2)	4,6 (2,8-6,3)	5,2 (3,4-9,5)	5,8 (3,6-13,5)	5,2(4,35-8,3)	0,2056
PTH	306,6(167,3-836)	106,5(50,1- 440,3)	326,8(88- 1358)	470(65-1224)	1267(293,5- 2198)	0,0058**

Teste de Kruskal-Wallis, * $p \leq 0,05$ =significativo. PTH=Paratormônio;

Figura 7: Comparação dos níveis de marcadores bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo entre grupos de acordo com o tempo de hemodiálise.





PTH:Paratormônio;. Eixo das abscissas: T1 (abaixo de 12 meses), T2 (12 a 24 meses), T3 (25 a 48 meses), T4(49 a 120 meses) e T5 (maior que 120 meses); Cálcio (mg/dL), fósforo (mg/dL) e PTH (pg/mL); A haste horizontal sobre as barras corresponde às diferenças significativas entre as medianas de concentração de T2 vs. T4 ($p=0,0254$) e T2 vs. T5 ($p=0,0373$).

6.6 Correlações dos níveis séricos com dados clínicos

A Tabela 8 descreve as correlações entre os valores séricos de Cálcio, fósforo e PTH e dados clínicos, dos pacientes estudados. O tempo de hemodiálise correlacionou

positivamente tanto com níveis de Fósforo ($r= 0,3138$; $p= 0,0299$) quanto de PTH ($r = 0,2988$; $p = 0,0391$) O tempo de diagnóstico e o IMC se correlacionaram positivamente apenas com os níveis de PTH ($r= 0,3451$; $p= 0,0009$ e $r=0,2381$; $p= 0,0239$). A idade se correlacionou negativamente com os níveis de Fósforo ($r= -0,2365$; $p= 0,0248$).

Tabela 8: Correlações do Ca, P e PTH sérico com parâmetros clínicos dos pacientes com doença renal crônica.

Variáveis	Ca (mg/dL)		P (mg/dL),		PTH (pg/mL)	
	r	p	r	p	r	p
Idade	-0,04030	0,7061	-0,2365	0,0248*	-0,1435	0,1772
Tempo de HD (meses)	0,2325	0,1118	0,3138	0,0299*	0,2988	0,0391*
Tempo de diagnóstico (meses)	-0,1381	0,1944	0,09719	0,3621	0,3451	0,0009***
IMC (Kg/m²)	-0,08252	0,4394	0,1641	0,1221	0,2381	0,0239*
C.A (cm)	-0,08014	0,4527	0,1355	0,2028	0,1007	0,3452
C.P (cm)	0,1594	0,1334	0,07354	0,4909	0,06475	0,5453

r: Coeficiente de correlação de spearman; PTH:Paratormônio; Concentrações séricas de cálcio (mg/dL), fósforo (mg/dL) e PTH (pg/mL) Tempo de HD (hemodiálise); IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; CP: circunferência da panturrilha

7. DISCUSSÃO

A pesquisa em foco conduziu uma análise transversal abrangendo 170 pacientes com diagnóstico de doença renal crônica (DRC) atendidos no ambulatório de nefrologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo (HUWC). A composição da amostra revelou que 95 eram indivíduos do sexo masculino e 75 do sexo feminino, com uma idade média global de 49,25 anos, sendo média de idade para masculina superior, porém não houve diferenças entre os sexos. De acordo com Sesso et al. (2017), no ano de 2016, a prevalência de DRC era mais expressiva no sexo masculino, atingindo 56% na população geral. Este achado reforça a tendência identificada na nossa amostra, onde a predominância de pacientes do sexo masculino também foi evidente.

Um aspecto relevante é a predominância de indivíduos do sexo masculino submetidos à hemodiálise na nossa amostra, corroborando com estudos que apontaram uma maior prevalência de DRC no sexo masculino. Além disso, dados específicos sobre o contexto brasileiro, também discutidos revelam que, em 2016, 33% dos pacientes em diálise eram idosos com mais de 65 anos, enquanto a maioria expressiva (65,7%) situava-se na faixa etária de 20 a 64 anos (Sesso et al., 2017).

A comorbidade mais prevalente foi a hipertensão arterial sistêmica (HAS), seguida de diabetes mellitus (DM) que também foi uma comorbidade frequente. Quando consideramos apenas a presença de HAS e DM isoladas, notamos que a HAS continuou afetando mais da metade da população enquanto a DM foi identificada em um pequeno grupo de pacientes e a coexistência de ambas as comorbidades, ou seja, a presença simultânea de HAS e DM, foi observada em menos da metade.

A hipertensão e o diabetes seguem como as principais causas de DRC levando à falência dos rins e necessidade de terapia renal substitutiva (Santos et al., 2013). A alta prevalência de HAS entre os pacientes com DRC, conforme observado, está em consonância com dados de pesquisa anteriores, na qual DRC esteve associada à HAS. A HAS e a DRC possuem uma relação de causa e efeito bilateral, ou seja, tanto a DRC leva à hipertensão secundária, como a hipertensão, de qualquer etiologia, pode levar à insuficiência renal com aumento da PA acompanhada de proteinúria (Amaral, 2021).

Em relação as medidas antropométricas, a análise do Índice de Massa Corporal

(IMC) dos participantes, observou-se que uma proporção significativa manteve um peso considerado normal (eutróficos) entretanto, o excesso de peso e a obesidade afetaram mais da metade dos indivíduos estudados, enquanto a baixa massa corporal foi identificada em uma pequena amostra. Houve uma diferença significativa do IMC em relação ao sexo, indicando uma maior prevalência de obesidade entre as indivíduos do sexo feminino.

A observação de que mais da metade dos indivíduos com DRC apresentam excesso de peso ou obesidade é consistente com achados em estudos anteriores. Lascasas et al. (2019), destacam que a obesidade é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento e a progressão da DRC. Ela associada a várias alterações metabólicas, como resistência à insulina e dislipidemia, que podem contribuir para o desenvolvimento da DRC.

Coelho et al. (2008), concluíram em seu estudo que pacientes com DRC podem apresentar diminuição do desempenho funcional e prejuízo na prática de atividades físicas. Sendo assim, a interconexão entre a diminuição do desempenho funcional e a restrição nas atividades físicas pode ter implicações significativas na saúde geral dos pacientes com DRC. A inatividade física está associada a uma série de complicações, incluindo o ganho de peso indesejado, que por sua vez pode agravar as condições renais.

No contexto da doença renal estabelecida, a nutrição desempenha uma função fundamental na avaliação e abordagem terapêutica desta doença. A Doença Renal Crônica (DRC), quer esteja na fase pré-dialítica ou dialítica, apresenta desafios clínicos intrinsecamente relacionados ao estado nutricional, conforme destacado por Santos (2007).

Ao avaliar a circunferência abdominal como um indicador de risco cardiovascular, considerando valores superiores a 88 cm para o sexo feminino e 102 cm para o masculino, observou-se em nossa amostra que os indivíduos do sexo feminino apresentaram uma maior porcentagem de medidas acima desses limites. Esses resultados se assemelham a um estudo que avaliava o risco cardiovascular em pacientes com doença renal crônica, indicando também uma maior prevalência no sexo feminino em comparação ao masculino (Cesarino et al., 2013).

Em pacientes com DRC, a medida da panturrilha não apenas serve como um marcador para identificar a sarcopenia, mas também pode indicar indiretamente a saúde óssea e o risco de distúrbios minerais e ósseos em pacientes com DRC. Kawakami et al

(2015) sugerem que a CP pode servir como indicador substituto de massa muscular para diagnosticar sarcopenia, estabelecendo valores de corte de < 34 cm para o sexo masculino homens e < 33 cm para o feminino. Logo, obseva-se que maior parte dos pacientes do estudo encontram-se com medidas de CP adequadas

É interessante notar que não houve variação significativa nas medidas das circunferências (C.A e C.P) entre os sexos na amostra. Essa falta de diferença entre os sexos pode indicar que a distribuição de gordura abdominal e a massa muscular da panturrilha podem não variar substancialmente entre os sexos com DRC, ou que outros fatores estão influenciando essas medidas de maneira semelhante em ambos os sexos. No entanto, é importante observar que as diferenças de sexo podem ser relevantes em outras populações ou em estudos mais amplos.

Em relação ao hábito de fumar, os resultados indicam que o tabagismo foi pouco comum entre os pacientes. A reduzida incidência de tabagismo é positiva, uma vez que o tabagismo é um fator de risco conhecido para o desenvolvimento e progressão da doença renal crônica (Elihimas Júnior *et al.*, 2014). Os resultados deste estudo sugerem que a conscientização sobre os riscos do tabagismo pode estar tendo um impacto positivo na população de pacientes com DRC.

Na amostra analisada, o tempo de diagnóstico de DRC variou consideravelmente, abrangendo desde pacientes diagnosticados recentemente (6 a 24 meses) até aqueles que enfrentam a doença há mais de uma década. Essa diversidade de duração reflete a natureza crônica da DRC, que pode progredir lentamente com o tempo. O tempo de convivência com a DRC está diretamente relacionado a um maior risco de complicações. Quanto mais tempo um paciente convive com a DRC, maior é a probabilidade de desenvolver complicações renais, como a progressão para estágios mais avançados da doença, distúrbios ósseos e minerais, anemia e problemas cardiovasculares. Portanto, a gestão eficaz e o monitoramento contínuo ao longo do tempo são cruciais para pacientes com DRC. (KDIGO 2012; Custodio,2018)

Em relação aos níveis séricos de cálcio (Ca), fósforo (P) e hormônio paratireoideo (PTH) em pacientes com doença renal crônica (DRC) é fundamental para compreender os distúrbios minerais e ósseos associados a essa condição. Esses distúrbios são prevalentes em pacientes com DRC devido às alterações no metabolismo mineral, à perda de função

renal e a outras comorbidades que frequentemente acompanham a doença.

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Distúrbio Mineral Ósseo, a classificação dos valores séricos desses marcadores é essencial para o manejo e tratamento adequados. Os dados mostram que, de acordo com esses critérios, a maioria dos pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) apresentou níveis de Ca, P e PTH dentro dos limites de referência. No entanto, é importante notar que ainda uma parcela significativa desses pacientes apresentou níveis elevados de Ca e P e baixos para PTH.

Por outro lado, no grupo de pacientes em tratamento conservador (estágio 3-5) os níveis séricos de P e PTH estavam predominantemente acima dos limites ideais, enquanto os níveis de Ca estavam dentro da faixa de referência. Também notou-se diferença na distribuição dos níveis de paratormônio (PTH) entre os grupos, sendo importante de considerar a hemodiálise como um fator relevante na regulação dos níveis de PTH e na tomada de decisões clínicas para melhorar os resultados de saúde desses pacientes.

Ao comparar os grupos, destaca-se a influência positiva da hemodiálise na gestão dos desequilíbrios bioquímicos em pacientes com DRC. Os medicamentos, especialmente, quelantes como o Sevelamer e aqueles à base de cálcio, desempenham um papel vital na regulação dos minerais durante a hemodiálise. A eficácia desses medicamentos destaca a importância do monitoramento regular para evitar complicações, ajustar doses conforme necessário e assegurar a eficácia do tratamento. Essa abordagem não apenas contribui para a saúde óssea, mas também desempenha um papel significativo na saúde cardiovascular dos pacientes em hemodiálise (Balbi, 2017).

A avaliação dos fatores de risco, como tabagismo, diabetes, hipertensão e tempo de hemodiálise, e seu potencial impacto nos níveis séricos de marcadores do metabolismo mineral e ósseo em pacientes com doença renal crônica (DRC) é essencial para compreender a interação desses elementos e fornecer subsídios para abordagens clínicas mais personalizadas e eficazes.

A avaliação da presença ou ausência de tabagismo e hipertensão arterial sistêmica (HAS) não revelou influência discernível nos níveis séricos de cálcio, fósforo (P) e hormônio paratireoideano (PTH), uma vez que não foram observadas disparidades estatisticamente significativas entre os grupos analisados. Entretanto, em relação aos níveis séricos de PTH em pacientes com e sem diabetes, identificou-se uma diferença

estatisticamente significativa, indicando uma correlação entre a presença de diabetes e alterações nos níveis de PTH.

Em um estudo que avaliou a secreção de PTH em pacientes diabéticos com diferentes graus de controle metabólico, mostram que a secreção de PTH está prejudicada em pacientes com diabetes mellitus mal controlado e também sugere que diminuição da secreção de PTH pode estar associada na redução de níveis 1,25(OH)₂D e da atividade osteoplástica (Paula et al., 2001).

Para aprofundar nossa compreensão sobre as interações entre os fatores de risco associados aos distúrbios minerais e ósseos (DMO) em pacientes com doença renal crônica (DRC), visando aprimorar o manejo clínico, procuramos estabelecer correlações entre fatores de risco clínicos e laboratoriais na população investigada. A análise dessas variáveis e sua influência no desequilíbrio mineral e ósseo fornece informações essenciais para otimizar a abordagem terapêutica nesse contexto clínico.

Considerando as comorbidades, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) apareceu como uma condição frequente em pacientes com alterações de P, Ca e PTH. Embora a presença ou ausência de HAS não tenha apresentado disparidades estatisticamente significativas nos marcadores do metabolismo ósseo em nossa amostra, a HAS emergiu como uma condição frequente em pacientes com perturbações nos níveis de fósforo (P), cálcio (Ca) e hormônio paratireoideano (PTH), afetando pelo menos metade deles.

Essa associação entre HAS e distúrbios metabólicos ósseos aponta uma relação complexa que vai além da influência direta nos marcadores do metabolismo ósseo. Estudos mostram que além de impactar nos DMO-DRC, níveis elevados de PTH estão associados a complicações, incluindo hipertensão, e o aumento dos níveis de fósforo decorrente da perda óssea pode contribuir para danos ao endotélio vascular, resultando em aterosclerose ou comprometimento funcional do rim (Choi *et al.*, 2018; Hu *et al.*, 2010).

Observou-se, também, que os pacientes com hipocalcemia tendiam a ser mais velhos em comparação com outros parâmetros laboratoriais, e a maioria das anormalidades foi observada em pacientes com idade superior a 40 anos. A medida que os pacientes envelhecem, há uma tendência a desenvolver desequilíbrios no metabolismo mineral, incluindo hipocalcemia. Esse fenômeno pode ser atribuído a mudanças no funcionamento renal relacionadas à idade, que impactam a regulação do cálcio no organismo (Lanske &

Razzaque, 2008).

Quanto ao sexo, houve uma diferença nas manifestações dessas condições. Mulheres representaram a maioria dos casos de hiperparatireoidismo e hipocalcemia, enquanto o hipoparatiroidismo afetou mais homens. As mulheres podem apresentar uma predisposição maior ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo, possivelmente devido a influências hormonais, como os efeitos do estrogênio, que podem afetar a regulação do hormônio paratireoideano (PTH) bem como do cálcio (Sampaio, 2002).

No que se refere ao tratamento, observou-se que a maioria dos pacientes em hemodiálise apresentava alterações bioquímicas em todos os parâmetros minerais. Pacientes em hemodiálise enfrentam desafios significativos na regulação dos níveis minerais, como o fósforo. As medidas dietéticas e terapêuticas padrão podem não ser suficientes para alcançar um controle adequado (Carvalho; Cupari 2011). Nesse contexto, a abordagem multidisciplinar emerge como uma peça fundamental, reconhecendo a necessidade de uma equipe interdisciplinar para oferecer estratégias personalizadas, monitoramento contínuo e ajustes precisos.

O controle dos níveis séricos de P é mais difícil no paciente em diálise. Portanto, o uso de quelantes de P é sempre necessário nos pacientes em diálise. É essencial monitorar os níveis séricos de P para prevenir hipofosfatemia, que é consequência da restrição dietética mais severa e uso de doses altas dos quelantes (Lima *et al* 2011).

No que diz respeito às medidas antropométricas, a média do índice de massa corporal (IMC) estava frequentemente alterada, indicando peso acima do normal na maioria das alterações. A circunferência abdominal (CA) mostrou-se maior em pacientes com hipocalcemia, enquanto a média da circunferência da panturrilha (CP) foi semelhante em muitos parâmetros, sendo ligeiramente menor no caso de hipoparatiroidismo.

Padrões alimentares inadequados frequentemente associados à obesidade podem contribuir para a ingestão desequilibrada de minerais, como excesso de fósforo e inadequação de cálcio. No Hiperparatireoidismo Secundário (HPTS), a acumulação de fósforo está ligada, em parte, ao aumento da reabsorção óssea, à eficácia reduzida da diálise e à ingestão de fósforo pela alimentação (Ministério Da Saúde, 2010).

Essa complexa interação entre hábitos alimentares, condições clínicas e demandas nutricionais ressalta a importância de estratégias dietéticas personalizadas e abordagens

multidisciplinares na gestão de pacientes com DRC. A compreensão desses aspectos contribui não apenas para a otimização do estado nutricional, mas também para a prevenção e tratamento de complicações associadas à desregulação mineral nessa população específica.

A circunferência da panturrilha é frequentemente utilizada como um indicador de massa muscular pois fornece uma avaliação prática e não invasiva da composição corporal. A observação de uma CP ligeiramente menor no hipoparatiroidismo pode sugerir que essa condição, ao afetar o equilíbrio mineral, também pode influenciar negativamente a massa muscular em em pacientes com DRC.

No se refere a influência do tempo sobre níveis séricos de cálcio, fósforo e hormônio paratireoidiano (PTH), observou-se que em relação ao tempo de diagnóstico de DRC, houve uma variação significativa apenas no PTH. O grupo de pacientes com um tempo de diagnóstico mais longo (T3) apresentou uma concentração sérica de PTH significativamente superior em comparação com o grupo de pacientes com um diagnóstico mais recente (T1).

Esses resultados sugerem que, na nossa amostra, o PTH pode ser influenciado pela duração da doença renal crônica, e esse efeito parece ser mais pronunciado em pacientes com diagnóstico de longo prazo. Essa interação complexa entre a progressão temporal da DRC e os marcadores bioquímicos destaca a necessidade de uma análise mais aprofundada para compreender a dinâmica da regulação hormonal nesse contexto clínico específico.

No que diz respeito ao tempo de hemodiálise, os resultados também revelaram variações significativas apenas nos níveis séricos de PTH. Essas variações sugerem uma relação direta entre a hemodiálise prolongada e o controle do paratormônio. Notavelmente, o grupo de pacientes submetidos a um tempo intermediário de hemodiálise (T2) apresentou concentrações séricas de PTH significativamente mais baixas em comparação com os grupos T4 e T5.

Na avaliação de correlação, evidenciamos esses resultados, pois o tempo de hemodiálise e de diagnóstico se correlacionaram positivamente com os níveis de PTH. Além disso, o tempo de hemodiálise também se correlacionou positivamente com os níveis de fósforo, sugerindo que a duração desse tratamento pode ter impactos diretos sobre esses parâmetros. Essas associações ressaltam a importância de considerar tanto o tempo de

hemodiálise quanto o tempo de diagnóstico ao formular estratégias de manejo personalizado para pacientes com doença renal crônica, visando um controle mais eficaz dos níveis de PTH.

O tempo de diagnóstico também apresentou correlações positivas com o índice de massa corporal (IMC). Isso sugere que o tempo desde o diagnóstico da doença renal crônica e o estado nutricional, representado pelo IMC, podem desempenhar papéis na regulação do hormônio paratireoideano. Essas correlações podem ser cruciais para compreender como fatores temporais e a condição nutricional impactam os distúrbios minerais e ósseos em pacientes com DRC.

A hiperfosfatemia é consequência importante e inevitável da DRC avançada, uma vez que o balanço de fósforo é permanentemente positivo nos pacientes em estágios 4-5D (Moyses, 2010). Observa-se que nos pacientes do estudo, o tempo de hemodiálise teve um impacto maior para o aumento do fósforo em relação ao tempo de diagnóstico. Essa associação destaca a necessidade de estratégias específicas durante a hemodiálise para controlar a hiperfosfatemia, visando mitigar seus efeitos adversos, como o estímulo à produção de PTH e a redução da produção de calcitriol.

Em relação a idade, encontramos uma correlação negativa com os níveis de fósforo, isso indica que, à medida que a idade dos pacientes com DRC aumenta, os níveis de fósforo tendem a diminuir em nossa população de pacientes. Essa tendência pode estar relacionada as mudanças metabólicas que influenciam o metabolismo do fósforo (alterações na absorção intestinal, na excreção renal, dentre outros) como também a alimentação.

Os hábitos alimentares distintos na população jovem podem contribuir para níveis elevados de fósforo, uma vez que a dieta desempenha um papel crucial na regulação desses níveis. Koshihara *et al.* (2004), ressalta que aumento da ingestão dietética de fósforo leva a uma elevação na concentração no plasma, causando uma breve diminuição no cálcio plasmático ionizado. Esse efeito desencadeia um aumento na secreção do hormônio paratireoide (PTH) e, possivelmente, em processos de reabsorção óssea.

Em alguns estudos, a idade avançada e baixos níveis de fósforo têm sido o associado à doença de baixa remodelamento assim como desnutrição proteica, uso de fluidos de diálise com alto teor de cálcio, o uso excessivo de ligantes de fósforo, como alumínio ou cálcio podem estar relacionadas a esta condição (Dukkipati, *et al.*, 2010;

Kalantar 2006).

8.LIMITAÇÕES

O estudo foi limitado pelo número reduzido de resultados de exames disponíveis nos sistemas e prontuários, o que pode restringir a amplitude e representatividade dos dados, A complexidade do estudo pode ser ampliada pela presença de intervenções terapêuticas simultâneas e tratamentos prévios. Além disso, a dificuldade dos pacientes em responder com precisão aos questionários pode introduzir uma fonte adicional de incerteza nos dados coletados. A subjetividade na autoavaliação dos pacientes quanto a sintomas e histórico médico pode comprometer a integridade das informações, adicionando um elemento de imprecisão aos resultados.

9. CONCLUSÃO

Identificou-se uma alta prevalência de doença renal crônica (DRC) em estágios avançados, principalmente entre os pacientes do sexo masculino, onde hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) surgiram como as comorbidades mais frequentes associadas à DRC.

As medidas antropométricas evidenciaram maiores valores de circunferências abdominais no sexo feminino, além de um índice de massa corporal (IMC) mais elevado na amostra como um todo. Observou-se também que a circunferência da panturrilha apresentou valores ligeiramente menores em indivíduos com hipoparatiroidismo.

Identificou-se que HAS esteve mais presente em quadros de hiperfosfatemia e também associados com alterações de PTH. Houve uma incidência mais frequente de hipocalcemia em indivíduos com mais de 40 anos. Quadros de hiperparatiroidismo, hipocalcemia e hipoparatiroidismo foram mais comuns no sexo feminino.

A análise dos níveis séricos de cálcio, fósforo e hormônio paratireoideiano (PTH) entre pacientes com e sem diabetes revelou que os pacientes diabéticos exibiram níveis menores de PTH. Pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) demonstraram desafios significativos, especialmente na regulação do fósforo. Já para aqueles em tratamento conservador, observou-se desequilíbrios específicos, com elevação dos níveis de fósforo e PTH.

Além disso, identificou-se uma correlação positiva entre o tempo de hemodiálise e os níveis de fósforo e PTH. O tempo desde o diagnóstico da DRC e o IMC apresentaram correlação positiva apenas com os níveis de PTH, enquanto a idade apresentou correlação negativa com os níveis de fósforo.

Em síntese, estas análises ressaltam não apenas a complexidade dos distúrbios minerais e ósseos na DRC, mas também fornecem informações valiosas para aprimorar as estratégias terapêuticas e melhorar a qualidade de vida desses pacientes. O reconhecimento da interconexão entre comorbidades e parâmetros minerais destaca a necessidade de abordagens multidisciplinares na gestão da DRC, visando uma compreensão mais completa e personalizada das necessidades de cada paciente.

10. PESPECTIVAS

Ao identificar e compreender as relações e riscos associados aos distúrbios minerais e ósseos da doença renal crônica (DMO-DRC) os profissionais de saúde podem aprimorar suas práticas clínicas e protocolos de cuidados, garantindo uma monitorização mais eficaz e intervenções preventivas oportunas. Além disso, esse conhecimento pode capacitar os profissionais a educar os pacientes sobre os potenciais impactos do tratamento e promover uma maior adesão às medidas preventivas recomendadas. Em última análise, essa pesquisa contribui para melhorar a qualidade do atendimento oferecido aos pacientes em hemodiálise, visando a minimização de complicações e o aumento da segurança e bem-estar desses indivíduos. Olhando para o futuro, esse trabalho pode servir como base para estudos adicionais que explorem ainda mais os aspectos preventivos e terapêuticos, possibilitando o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento e aprimorando continuamente os cuidados prestados aos pacientes com doença renal crônica.

11. ANEXOS

11.1 TCLE (ANEXO A)

Termo de Consentimento livre e Esclarecido

O (a) senhor (a) está sendo convidado (a) para participar, de forma voluntária, da pesquisa intitulada: "Doença renal crônica e desenvolvimento de osteodistrofia renal: avaliação dos riscos e morfofisiologia renal", que está sob a responsabilidade da aluna de pós-graduação/pesquisadora, Fernanda Martins de Souza. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos. O objetivo geral desta pesquisa é avaliar os fatores de risco em pacientes com Doença Renal Crônica para o desenvolvimento de osteodistrofia renal.

Para isso precisamos que o senhor (a), responda algumas perguntas contidas em um questionário no qual será aplicado com duração aproximada de 15 minutos e não será gravado. O questionário do tipo entrevista contém perguntas sobre dados pessoais (nome, idade, sexo, peso, altura, circunferência abdominal, circunferência da panturrilha), dados clínicos (tempo de diagnóstico, medicação uso, estágio da DRC, hemodialise) e fatores de risco como: tabagismo, diabetes, hipertensão. Também será feita a avaliação de parâmetros bioquímicos: uréia, creatinina, proteínas urinárias, sumário de urina, glicosúria, minerais (cálcio, fósforo, magnésio), PTH e microalbuminúria. Nenhum exame será solicitado, os resultados serão coletados através de registro em prontuários ou em bases de dados.

1. Autorizo a coleta de meus dados pessoais, bem como as respostas atribuídas ao questionário
- 2- Autorizo o acesso aos dados registrados em prontuário ou em bases de dados para fins da pesquisa científica.
3. Estou ciente de que os resultados serão publicados sem a minha identificação de forma a não me expor;
4. Estou ciente de que não serei pago pela pesquisa e que ela também não me trará nenhuma despesa extra;
5. estou ciente que esta pesquisa poderá trazer alguns riscos, dentre eles a estigmatização e divulgação de dados confidenciais. Esses riscos serão minimizados com a codificação dos pacientes para não haver identificação dos indivíduos, além da manipulação dos dados ser feita exclusivamente pelo pesquisador principal. Como benefícios, a pesquisa tem a possibilidade de gerar conhecimento para entender, prevenir ou aliviar um problema que afete o bem-estar dos sujeitos da pesquisa.

6. Encontro-me livre para abandonar a pesquisa quando julgar necessário, sem que isso traga qualquer prejuízo ao meu atendimento;

7. Este termo de compromisso será assinado em duas vias, para que uma fique comigo, para qualquer dúvida que venha a surgir.

8. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A pesquisadora principal é Fernanda Martins de Souza que pode ser encontrada no endereço travessa senhorinha saraiva, 146; telefone(s) (85)986747638.

“Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Coronel Nunes de Melo, 1142 Térreo, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8589 – E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br”

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar solicitamos que assine no espaço abaixo.

Assinatura do
paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Assinatura do responsável pelo
estudo

Data ____/____/____

11.2 FICHA DA ENTREVISTA (ANEXO B)**ENTREVISTA****DADOS PESSOAIS**

Nome: _____

Sexo: _____

Idade: _____ Peso _____

Altura: _____

Circunferência abdominal: _____

Circunferência da panturrilha: _____

DADOS CLÍNICOS

Estágio da DRC: _____

Tempo de diagnóstico de DRC: _____

Medicação em uso: _____
_____Paciente em hemodiálise: Sim Não

Outros dados relevantes: _____

FATORES DE RISCODiabetes: Sim Não Hipertensão: Sim Não Tabagismo: Sim Não

12.REFERÊNCIAS

00000NATIONAL DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1- 150

ABDELGAWAD, M. E. *et al.* Early reversal cells in adult human bone remodeling: osteoblastic nature, catabolic functions and interactions with osteoclasts. *Histochem. Cell Biol.* 145, 603–615 (2016).

AGUIAR, Lilian Kelen de *et al.* Fatores associados à doença renal crônica: inquérito epidemiológico da Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia** [online]. 2020, v. 23.

ARAÚJO, Sonia M Holanda Almeida *et al.* “The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: an overview.” *Kidney international. Supplement* ,85 (2003): S54-6.

BARRETO, Fellype de Carvalho, *et al.* Biópsia óssea na prática nefrológica. **Braz. J. Nephrol.** (J. Bras. Nefrol.) 2018;40(4):366-374

AMARAL, Lameira Maciel, *et al.*. Doença renal crônica em adultos de Rio Branco, Acre: inquérito de base populacional. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 1, p. 339–350, jan. 2021.

BALBI, André L, *et al.* Padronização e Protocolos Clínicos de Condutas em Diálise. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu,2017.

BIALESKI, A. B.; LOPES, C. M.; ISER, B. P. M.. Fatores relacionados aos desfechos clínicos e ao tempo de sobrevida em doentes renais crônicos em hemodiálise. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 30, n. 1, p. 115–126, jan. 2022.

BATISTA, Camilla Maria Mesquita *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes em lista de espera para o transplante renal. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 30, n. 3, p. 280–286, maio 2017.

BASTOS, Marcus Gomes; Kirsztajn, Gianna Mastroianni. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem

interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **Braz. J. Nephrol.**, v. 33, n. 1, p. 93-108, mar. 2011.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: hiperfosfatemia na insuficiência renal crônica. Portaria SAS/MS no 225 de 10 de maio de 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. p.: 37 p.: il. ISBN 1. Doença Renal Crônica.

CARVALHO, Aluizio Barbosa; Barreto, Fellype Carvalho. Atualização das Diretrizes Brasileiras para o Tratamento e Avaliação do Distúrbio Mineral e Ósseo da Doença Renal Crônica. **Braz. J. Nephrol.**, v. 43, n. 4 Suppl 1, p. 613-614, nov. 2021.

CARVALHO, Aluizio Barbosa, *et al.* Adendo das Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica. Capítulo 2. **J Bras Nefrol** 2012;34(2):199-205

CARVALHO, Aluizio Barbosa de; CUPPARI, Lilian. Controle da hiperfosfatemia na DRC. **Braz. J. Nephrol.**, v. 33, n. 2, p. 191-196, jun. 2011.

CESARINO, C. B. *et al.*. Avaliação do risco cardiovascular de pacientes renais crônicos segundo critérios de Framingham. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 26, n. 1, p. 101–107, 2013.

COELHO, CC *et al.*. Repercussões da insuficiência renal crônica na capacidade de exercício, estado nutricional, função pulmonar e musculatura respiratória de crianças e adolescentes. **Rev Bras Fisioter** 2008; 12:1-6.

COVIC, Adrian *et al.* “Vascular calcification in chronic kidney disease.” **Clinical science** 119 3 (2010): 111-21.

COZZOLINO, Mario *et al.* “cardiovascular disease in dialysis patients.” **Nephrology**,

dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association vol. 33, suppl_3 (2018): iii28-iii34.

CHESNAYE, Nicholas C et al. "Mortality risk disparities in children receiving chronic renal replacement therapy for the treatment of end-stage renal disease across Europe: an ESPN-ERA/EDTA registry analysis." **Lancet (London, England)** vol. 389,10084 (2017): 2128-2137.

CHOI, Seong-Woo *et al.* "Parathyroid Hormone Levels Are Independently Associated with eGFR and Albuminuria: The Dong-gu Study." **Journal of nutritional science and vitaminology** vol. 64,1 (2018): 18-25. doi:10.3177/jnsv.64.18

CUSTODIO, Melani Ribeiro CKD-MBD in Brazil: the gap between reality and the recommended guidelines. **Brazilian Journal of Nephrology** [online]. 2018, v. 40, n.1.

DA SILVA EVARISTO, Lidiane *et al.* Complicações durante a sessão de hemodiálise. **av.enferm.**, Bogotá , v. 38, n. 3, p. 316-324, Dec. 2020

DUKKIPATI, Ramanath *et al.* "Association of relatively low serum parathyroid hormone with malnutrition-inflammation complex and survival in maintenance hemodialysis patients." **Journal of renal nutrition: the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation** vol. 20,4 (2010): 243-54.

ELIAS, R. M.; MOE, S.; MOYSÉS, R. M. A.. Skeletal and cardiovascular consequences of a positive calcium balance during hemodialysis. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 43, n. 4, p. 539–550, out. 2021.

ELIHIMAS JÚNIOR, Ubiracé Fernando *et al.* "Smoking as risk factor for chronic kidney disease: systematic review." **Jornal brasileiro de nefrologia** vol. 36,4 (2014): 519-28. doi:10.5935/0101-2800.20140074

FERNÁNDEZ CASTILLO, Rafael *et al.* "Valoración del perfil lipídico y de la densidad mineral ósea en pacientes trasplantados renales" [Assessment of lipid profiles and bone mineral density in renal transplant patients]. **Nutricion hospitalaria** vol. 31,6 2503-10. 1 Jun. 2015.

FERREIRA, A. “Development of renal bone disease.” **European journal of clinical investigation** vol. 36 Suppl 2 (2006): 2-12.

GALVÃO, Jéssica Oliveira *et al* . Processos de enfrentamento e resiliência em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. **Contextos Clínic**, São Leopoldo, v. 12, n. 2, p. 659-684, ago. 2019.

GALVÃO, A. et al. Sociedade: Gabinete do Registro da Doença Renal Crônica. **Sociedade Portuguesa de Nefrologia**, 2021.

GANSEVOORT, Ron T *et al* . “chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention.” **Lancet (London, England)** vol. 382,9889 (2013): 339-52.

GESUALDO, G. D. et al. Fragilidade e fatores de risco associados em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 11, p. 4631–4637, nov. 2020.

HIDALGO-BLANCO, Miguel Ángel *et al* . Análisis de las complicaciones del acceso vascular en hemodiálisis. Una revisión sistemática. **Enferm Nefrol**, Madrid , v. 26, n. 2, p. 106-118, jun. 2023.

HU, Ming-Chang *et al* . “Klotho and kidney disease.” **Journal of nephrology** vol. 23 Suppl 16, Suppl 16 (2010): S136-44.

IWASAKI, Yoshiko *et al* . “Molecular Abnormalities Underlying Bone Fragility in Chronic Kidney Disease.” **BioMed research international** vol. 2017 (2017): 3485785. doi:10.1155/2017/3485785.

JHA, Vivekanand *et al* . “chronic kidney disease: global dimension and perspectives.” **Lancet (London, England)** vol. 382,9888 (2013): 260-72.

KAWAKAMI, Ryoko *et al* . “Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women.” **Geriatrics & gerontology international** vol. 15,8 (2015): 969-76.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO). 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;76(Suppl 113): S1-S130.

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 international supplements* vol. 7,1 (2017): 1-59.

KOSHIHARA, Moyuru *et al.* “Effect of dietary calcium: Phosphorus ratio on bone mineralization and intestinal calcium absorption in ovariectomized rats.” *BioFactors (Oxford, England)* vol. 22,1-4 (2004): 39-42.

LASCASAS, Josefina Maria Sousa Santos *et al.* “Demographic, clinical characteristics and cardiovascular disease burden in a Portuguese cohort of older chronic kidney disease patients.” *Jornal brasileiro de nefrologia* vol. 41,1 (2019): 29-37. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2018-0120

LANSKE, Beate & RAZZAQUE, Mohammed. (2008). Vitamin D and aging: Old concepts and new insights. **The Journal of nutritional biochemistry.** 18. 771-7. 10.1016/j.jnutbio.2007.02.002.

MISOF, BM *et al.* Características da mineralização da matriz óssea e das lacunas dos osteócitos em pacientes com doença renal crônica – distúrbio mineral ósseo (DMO-DRC). *J. Musculoesquelético. Interação Neuronal.* 19, 196–206 (2019)

NIANG, A.; IYENGAR, A.; LUYCHX, V. A. Hemodialysis versus peritoneal dialysis in resource-limited setting. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* Nov 2018;27(6):463-71.

SANTIAGO-PENA, Luis Francisco. Fisiología de las glándulas paratiroides. Disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en paratiroides. **Rev. ORL,** Salamanca , v. 11, n. 3, p. 341-345, sept. 2020.

STEVENS, Paul E *et al.* “Evaluation and management of chronic kidney disease:

synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline.” *Annals of internal medicine* vol. 158,11 (2013): 825-30.

LEVEY, Andrew S *et al.* “A new equation to estimate glomerular filtration rate.” *Annals of internal medicine* vol. 150,9 (2009): 604-12. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.

LIMA, Eleonora *et al.* Diretrizes do distúrbio do metabolismo mineral e ósseo na doença renal crônica da criança. **Braz. J. Nephrol.**, v. 33, n. 2, p. 232-247, jun. 2011.

LOCHAM S, Naazie I, Canner J, Siracuse J, Al-Nouri O, Malas M. Incidence and risk factors of sepsis in hemodialysis patients in the United States. **J Vasc Surg** 2021;73(3):1016- 1021.e3

LUCCA JUNIOR, Leandro *et al.* CKD-MBD diagnosis: biochemical abnormalities. **Braz. J. Nephrol.**, v. 43, n. 4 Suppl 1, p. 615-620, Nov. 2021.

MAEDA, A. *et al.* Critical role of parathyroid hormone (PTH) receptor-1 phosphorylation in regulating acute responses to PTH. In: (Ed.). **Proc Natl Acad Sci U S A. United States**, v.110, p.5864-9, 2013

MANSUR, H. N *et al.* Prevalência da fragilidade entre os pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador e em diálise. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 34, n. 2, p. 153–160, abr. 2012.

MARINHO, Ana Wanda Guerra Barreto, *et al.* Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cadernos Saúde Coletiva**, v.25, n.3, p.379-388, 2017.

MOYSES, Rosa Maria Affonso *et al.* Fórum nacional de discussão das diretrizes do KDIGO para o distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC): uma análise crítica frente à realidade brasileira KDIGO CKD-MBD Discussion forum: the Brazilian perspective. **Bras Nefrol** 2010;32(3):229-236.

MOE, Sharon M; DRÜEKE. Tilman. “Improving global outcomes in mineral and bone

disorders.” **Clinical journal of the American Society of Nephrology**: CJASN vol. 3 Suppl 3, Suppl 3 (2008): S127-30. doi:10.2215/CJN.04331206.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (NKF). K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. **Am J Kidney Dis.** 2003 Oct;42(4 Suppl 3): S1-S20.

NERBASS, Fabiana B *et al.* R. Brazilian Dialysis Survey 2021. **Brazilian J Nephrol.** 2022;44(3):349–357.

NEVES, Murilo Catafesta das *et al.* Resultados cirúrgicos iniciais de 500 Paratireoidectomias por Hiperparatireoidismo relacionado a distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica. **Braz. J. Nephrol.**, v. 40, n. 4, p. 319-325, jun. 2018.

OJEDA LOPEZ, Raquel *et al.* La corrección del déficit de 25-OH-vitamina D mejora el control del hiperparatireoidismo secundario y el estado inflamatorio de pacientes estables en hemodiálisis. **Nefrología (Madr.)**, Cantabria , v. 38, n. 1, p. 41-47, feb. 2018 .

PAULA, F J *et al.* “Effect of metabolic control on parathyroid hormone secretion in diabetic patients.” **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas** vol. 34,9 (2001): 1139-45.

PÉREZ-HERNÁNDEZ, N.; Apton-Duque, G.; Nostroza-Hernández, M.C. *et al.* Vitamin D and its effects on cardiovascular diseases: a comprehensive review. **Korean J Intern Med.** v. 31, n. 6, p. 1018-1029, 2016.

PERES, Luis Alberto Batista; Pércio, Pedro Paulo Verona. Mineral and bone disorder and vascular calcification in patients with chronic kidney disease. **Braz. J. Nephrol.**, v. 36, n. 2, p. 201-207, Jun. 2014.

PERUSSO, Fellipe K. G, *et al.* alimentação e hábitos de vida na doença renal crônica. **Revista Caderno de Medicina**, Vol 2. No 2 (2019).

PINTO, S. C. A. *et al.* A comparação do desempenho ocupacional entre as modalidades de tratamento dialítico. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional**, v. 28, n. 4, p. 1220–1233, out. 2020.

PORTO, Rafael A *et al.* Hiperparatireoidismo secundário: uma complicação da Doença Renal Crônica. **RBAC**. 2016;48(3):182-8.

QUADROS, Karla Amaral Nogueira. Distúrbio mineral e ósseo: Prevalência subestimada nos estágios iniciais da doença renal crônica. **Revista Cuidarte**. 2022;13(3):e2266.

RAMOS, L. G. F *et al.* Paratireoidectomia: ainda a melhor escolha para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário grave. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 00, n. 00, p. 00-00, dez. 2023.

RIBEIRO, Wanderson Alves *et al.* “Encadeamentos da Doença Renal Crônica e o impacto na qualidade de vida de pacientes em hemodiálise”. **Revista Pró-UniverSUS**. 2020 Jul./Dez.; 11 (2): 111-120.

ROWE, Paul, *et al.* “Physiology, Bone Remodeling.” *StatPearls*, StatPearls Publishing, 17 March 2023.

SAMPAIO, E. A.; LUGON, J. R.; BARRETO, F. C. Fisiopatologia do Hiperparatireoidismo Secundário. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, Brasil, v. 30, Supl. 1-1, p. S6-S10, 2008.

SAMPAIO, Helena Alves de Carvalho. Aspectos nutricionais relacionados ao ciclo menstrual. **Revista de Nutrição**, v. 15, n. 3, p. 309–317, set. 2002.

SANTOS, Geuza Dutra Dos *et al.* “Chronic kidney disease patients who smoke have higher serum phosphorus.” *Jornal brasileiro de nefrologia* vol. 41,2 (2019): 288-292.

SANTOS, Paulo Roberto; PONTES, lígia regina sansigolo kerr. Mudança do nível de qualidade de vida em portadores de insuficiência renal crônica terminal durante seguimento de 12 meses. **Rev Assoc Med Bras** 2007; 53:329-34

SARAN, Rajiv *et al.* “US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States.” *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* vol. 75,1 Suppl 1 (2020): A6-A7.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (2023).

SOEIRO, E. M. D.; HELOU, C. M. DE B.. Aspectos clínicos, fisiopatológicos e genéticos das tubulopatias hereditárias na infância. *Brazilian Journal of Nephrology*, v. 37, n. 3, p. 385–398, jul. 2015.

SESSO, Ricardo et al. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2016. *Braz. J. Nephrol.*, v. 39, n. 3, p. 261-266, set. 2017.

SOARES, Felipe Campos et al. Prevalência de hipertensão arterial e diabetes mellitus em portadores de doença renal crônica em tratamento conservador do serviço ubaense de nefrologia. *Revista Científica Fagoc Saúde* - Volume II - 2017.

TENTORI, Francesca et al. “Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS).” *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* vol. 52,3 (2008): 519-30.

VIEIRA, Walber Pinto et al.. Manifestações musculoesqueléticas em pacientes submetidos à hemodiálise. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 45, n. 6, p. 357–364, nov. 2005.

WEBSTER, Angela C et al. “Chronic Kidney Disease.” *Lancet (London, England)* vol. 389,10075 (2017): 1238-1252.

WEISSHEIMER, Rafael. et al. High prevalence of biochemical disturbances of chronic kidney disease - mineral and bone disorders (CKD-MBD) in a nation-wide peritoneal dialysis cohort: are guideline goals too hard to achieve. *Brazilian Journal of Nephrology*, v. 43, n. 2, p. 173–181, abr. 2021.

WEIN MN, Kronenberg HM. Regulation of Bone Remodeling by Parathyroid Hormone. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Aug 01;8(8)

YUEN, Noah K et al. “Hyperparathyroidism of Renal Disease.” *The Permanente journal* vol. 20,3 (2016): 15-127. doi:10.7812/TPP/15-1