

Osteodistrofia Renal

Aluizio Barbosa de Carvalho

Avaliação do metabolismo do cálcio e fósforo

Os níveis de cálcio, fósforo e PTH-intacto (PTHi) devem ser determinados em todos os pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) nos quais a taxa de filtração glomerular (TFG) esteja abaixo de 60 mL/min/1,73 m². A frequência das determinações deve ser baseada no estágio da DRC, conforme a Tabela 1.

As medidas devem ser mais frequentes nos transplantados renais ou em qualquer paciente com DRC que esteja em tratamento dos distúrbios do metabolismo do cálcio e fósforo.

Nível de evidência I / Grau de recomendação A

Justificativa: Além dos já conhecidos efeitos sobre o osso (1,2), o distúrbio mineral e as alterações do PTHi em pacientes com DRC têm sido recentemente associados à calcificação cardiovascular (3) e a mortalidade (4-6). Procurar sempre individualizar a monitorização, particularmente se o paciente estiver no limite entre diferentes estágios da DRC.

Os limites-alvo de PTHi plasmático nos vários estágios da DRC estão na Tabela 2.

Nível de evidência V / Grau de recomendação D (Estágios 3 e 4)

Nível de evidência IV / Grau de recomendação C (Estágio 5)

Justificativa: Os níveis-alvo de paratormônio são baseados nos ensaios que medem o PTHi. Tais ensaios detectam também frações biologicamente inativas do hormônio (PTH 7-84), de forma que o diagnóstico de hiperparatiroidismo pode ser superestimado (7-9). Para pacientes em Estágio 5, níveis de PTHi entre 150 e 300 pg/mL mostraram ser os ideais para manutenção da remodelação óssea dentro da normalidade (2,10). Deve-se salientar que dois grandes estudos, desenvolvidos na Europa e EUA, demonstraram que quase 80% dos pacientes em diálise apresentavam PTHi fora dos níveis-alvo (5,6).

Avaliação da Doença óssea na DRC

O padrão-ouro para a determinação do tipo de doença óssea associada a DRC é a biópsia óssea com dupla marcação pela tetraciclina, seguida de análise histomorfométrica.

Nível de evidência I / Grau de recomendação A

Justificativa: A doença óssea é uma frequente complicação da DRC e pode contribuir para a calcificação extra-óssea, principalmente a do tipo vascular

TABELA 1 – Frequência de dosagens de Ca, P e PTHi de acordo com o estágio da DRC

Estágio da DRC	Filtração Glomerular (mL/min/1,73 m ²)	Dosagem de PTHi (frequência)	Dosagem de Ca e P (frequência)
3	30-59	Anual	Anual
4	15-29	Trimestral	Trimestral
5	< 15 ou diálise	Trimestral	Mensal

TABELA 2 – Níveis-alvo de PTHi de acordo com o estágio da DRC

Estágio DRC	Filtração glomerular (mL/min/1,73 m ²)	PTHi alvo (pg/mL)
3	30-59	35-70 (Opinião)
4	15-29	70-110 (Opinião)
5	< 15 ou diálise	150-300 (Evidência)

(11,12). Torna-se necessária, portanto, a avaliação do tecido ósseo com a finalidade de otimizar a prevenção e o tratamento da doença óssea.

Apesar de ser método padrão-ouro, a biópsia óssea não se faz necessária na maioria das situações da prática clínica. Porém, a biópsia óssea deve ser considerada em pacientes em diálise (Estágio 5) que apresentem níveis de PTHi entre 100 e 500 pg/mL, associados à ocorrência inexplicável de hipercalcemia ou elevação da fosfatase alcalina ou, então, à suspeita de doença óssea por Al.

Nível de evidência III / Grau de recomendação A

Justificativa: A biópsia óssea está indicada quando se esgotarem outros métodos diagnósticos da doença óssea, especialmente naqueles pacientes com PTHi entre 120 e 350 pg/mL (2,10).

Radiografias ósseas, embora não indicadas para avaliação da doença óssea, são úteis na detecção de fraturas, calcificação vascular periférica severa e doença óssea devido a amiloidose por β_2 -microglobulina.

Nível de evidência III / Grau de recomendação A

Justificativa: A importância da radiografia na avaliação da doença óssea reside no fato de a ocorrência de uma única fratura ser indicativa de risco para novas fraturas (13,14). O uso da radiografia na detecção de calcificação vascular ou, como método auxiliar no diagnóstico da amiloidose, é consenso na literatura.

Densitometria óssea deve ser realizada naqueles pacientes com fraturas e naqueles com fatores de risco para osteoporose (menopausa, outras causas de insuficiência gonadal, tabagismo, raça caucasiana, idade > 65 anos, hiperparatiroidismo grave, doença óssea de baixa remodelação e medicamentos, tais como, corticosteróides).

Nível de evidência III / Grau de recomendação B

Justificativa: Estudos recentes tem demonstrado um risco aumentado de fraturas em pacientes com DRC (15,16). Estudos nacionais tem evidenciado alta prevalência de osteopenia evidenciada quer pela densitometria quer pela biópsia óssea (17,18). No entanto, ainda é discutível a correlação entre densitometria óssea e fraturas (19).

Avaliação do fósforo sérico

O nível de fósforo sérico deve estar entre 2,7 e 4,6 mg/dL (Estágios 3 e 4) e entre 3,5 e 5,5 mg/dL (Estágio 5).

Nível de evidência I / Grau de recomendação A

Justificativa: Nível elevado de fósforo sérico é altamente preditivo de mortalidade, causada possivelmente por calcificação vascular (6,20,21).

Restrição de fósforo dietético

O fósforo dietético deve ser restrito em 800 a 1000 mg/dia (ajustado às necessidades protéicas) quando os níveis de fósforo sérico forem maiores que 4,6 mg/dL (Estágios 3 e 4) ou maiores que 5,5 mg/dL (Estágio 5); ou então quando os níveis de PTHi estiverem acima do recomendado para o estágio da DRC (Tabela 2).

Nível de evidência III / Grau de recomendação A

Justificativa: A retenção de fósforo tem início precoce no curso da DRC. O controle da ingestão de fósforo é o primeiro passo lógico no manuseio e prevenção da hiperfosfatemia (22).

Uso de quelantes de fósforo

Deve ser instituído quando não houver controle do fósforo ou do PTHi (Diretrizes 1 e 3) apesar da restrição do fósforo dietético (Diretriz 4).

Os quelantes de fósforo à base de cálcio são efetivos e podem ser utilizados como terapia inicial, desde que na ausência de hipercalcemia (Cálcio total corrigido > 10,2 mg/dL), de PTHi < 150 pg/mL e de calcificação extra-óssea. A dose total de cálcio elementar fornecida pelo quelante não deve ultrapassar 1500 mg/dia ou 2000 mg/dia quando incluído o cálcio da dieta.

Para pacientes no Estágio 5 quelantes de fósforo à base de cálcio e outros que não contenham cálcio, alumínio (Al) ou magnésio (tal como o sevelamer®) são efetivos e podem também ser usados como terapia inicial. No caso de persistência de hiperfosfatemia, uma combinação de ambos os tipos de quelantes pode ser utilizada.

Nível de evidência I / Grau de recomendação A

Justificativa: Vários estudos mostraram efetividade de todos os quelantes em baixar o fósforo sérico (23-30). A maioria dos estudos, alguns com metanálise, avaliou os quelantes à base de cálcio (28,31-34). A recomendação para a não utilização de quelante à base de cálcio quando o PTHi estiver baixo, deve-se ao fato de que tais pacientes comumente apresentam doença óssea de baixa remodelação e nestes casos o osso torna-se incapaz de incorporar uma sobrecarga de cálcio (35).

Avaliação do cálcio sérico e produto cálcio-fósforo

Pacientes nos Estágios 3 a 5

Os níveis de cálcio total corrigido devem ser mantidos dentro do valor normal dado pelo laboratório de referência (Estágios 3 a 5), sendo que em pacientes no Estágio 5 devem ser preferencialmente mantidos dentro dos valores mais baixos (entre 8,4 e 9,5 mg/dL). Paciente cujo cálcio sérico esteja abaixo do nível normal deverá receber suplementação de cálcio, na forma de carbonato de cálcio, e/ou vitamina D se: a) existirem sintomas clínicos de hipocalcemia, tais como, parestesia, sinais de Chvostek e Trousseau, broncoespasmo, laringoespasmo, tetania e/ou convulsões, ou b) os níveis de PTHi estiverem acima do recomendado para o estágio da DRC (Tabela 2).

Nível de evidência II / Grau de recomendação A

Justificativa: Pacientes com TFG abaixo de 60 mL/min/1,73 m² apresentam comum, mas não invariavelmente, níveis séricos reduzidos de cálcio total e iônico (36,37). Os níveis de cálcio sérico diminuem conforme a função renal se deteriora (38). Poucos estudos, publicados no início da década de 70, sugeriam que a hipocalcemia poderia ter conseqüências danosas para pacientes com DRC (39,40,41). No entanto, um estudo de coorte, com 433 pacientes, em início de programa de diálise e seguidos prospectivamente, mostrou que a hipocalcemia esteve associada a aumento de mortalidade (42).

Pacientes no Estágio 5

Na vigência de hipercalemia (cálcio total corrigido > 10,2 mg/dL) as seguintes medidas devem ser tomadas: se a hipercalemia estiver associada a níveis mais reduzidos de fósforo, a dose de quelante a base de cálcio deverá ser diminuída; se a hipercalemia estiver associada a hiperfosfatemia, a dose de vitamina D deve ser diminuída ou sua terapia descontinuada até que o cálcio total corri-

gido retorne a níveis próximos do limite inferior (entre 8,4 e 9,5 mg/dL).

Caso a hipercalemia persista, apesar de tomadas as medidas anteriormente assinaladas, dialisato com reduzida concentração de cálcio (1,5 a 2,0 mEq/L) pode ser usado por 3 a 4 semanas.

O produto cálcio-fósforo deve ser mantido abaixo de 55 mg²/dL², sendo isto mais facilmente alcançado através do controle do fósforo sérico.

Nível de evidência II / Grau de recomendação A

Justificativa: Uma associação pôde ser observada entre produto Ca-P e risco de morte, em uma população americana de 2669 pacientes tratados por hemodiálise (HD) por pelo menos 1 ano (20). Pacientes com produto Ca-P acima de 72 (20% dos pacientes) tinham 34% mais risco de morte, comparados àqueles com produto Ca-P entre 42 e 52. Além disso, para cada aumento de 10 no produto Ca-P, houve um aumento de 11% no risco relativo de morte. Embora os estudos existentes não sejam controlados para potenciais variáveis influenciadoras, seria razoável concluir que um elevado produto Ca-P pudesse conduzir ao risco de calcificação vascular (43, 44, 45, 46). Assim, a evidência, ora disponível, pode ser limitada, mas parece bastante provável que o evento primário (taxa aumentada de mortalidade) e o secundário (calcificação extra-esquelética) estejam relacionados ao produto Ca-P.

Prevenção e tratamento da deficiência de vitamina D

Se o PTHi estiver acima do esperado para o estágio da DRC (Tabela 1) a 25-hidroxivitamina D deve ser dosada. Estando normal, a determinação da vitamina D deverá ser repetida anualmente. Se os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D estiverem abaixo de 30 ng/mL, a suplementação com vitamina D₂ (ergocalciferol) deve ser

TABELA 3 – Suplementação de vitamina D recomendada para pacientes DRC com insuficiência/deficiência da vitamina (Estágios 3 e 4)

25(OH) D ₃ sérica (ng/mL)	Definição	Dose de Ergocalciferol (Vitamina D ₂)	Duração (meses)	Comentários
< 5	Deficiência severa de Vit. D	50.000 UI/semana, via oral, x 12 semanas; após, mensal 50.000 UI / I.M. dose única	6	Dosar 25(OH)D ₃ após 6 meses Assegura aderência do paciente; dosar 25(OH)D ₃ após 6 meses
5 – 15	Deficiência leve de Vit.D	50.000UI/semana x 4 semanas, após 50.000 UI/mês, via oral	6	Dosar 25(OH)D ₃ ; após 6 meses
16 - 30	Insuficiência de Vit. D	50.000 UI/mês, via oral	6	

iniciada. A partir de então, os níveis de cálcio e fósforo devem ser monitorizados a cada 3 meses e, em caso de hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia a terapia com vitamina D deve ser suspensa (Tabela 3).

Nível de evidência I / Grau de recomendação A

Justificativa: A insuficiência de 25-hidroxivitamina D é talvez um aspecto negligenciado no controle do PTH e do metabolismo Ca-P na DRC. No entanto, há evidências de que baixo nível de vitamina D é um fator importante para o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário e, conseqüentemente da osteodistrofia renal (47-51).

Tratamento com vitamina D ativa

O tratamento com vitamina D ativa (calcitriol, alfacalcidol) está indicado quando os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D forem > 30 ng/mL e o PTHi estiver acima do recomendado para o estágio da DRC. As doses de calcitriol ou alfacalcidol devem ser de 0,25 µg/dia. O tratamento com vitamina D ativa só deve ser instituído se os níveis de cálcio e fósforo estiverem normais e vitamina D ativa não deve ser prescrita a pacientes com deterioração rápida da função renal (Tabela 4).

Nível de evidência I / Grau de recomendação A

Após o início do tratamento com vitamina D

ativa, os níveis de cálcio e fósforo devem ser monitorizados ao menos 1 vez por mês, nos primeiros 3 meses e, a seguir, a cada 3 meses. O PTHi deve ser dosado a cada 3 meses. A vitamina D ativa deve ser suspensa se o PTHi estiver abaixo do recomendado e a metade da dose anterior reintroduzida quando o PTHi retornar a seus níveis desejados. Se a dose de vitamina D, utilizada anteriormente, já for a mais baixa, passar a prescrever a medicação em dias alternados. Se os níveis de cálcio sérico estiverem elevados a prescrição de vitamina D deve seguir o mesmo procedimento anterior. Se os níveis de fósforo sérico estiverem elevados (> 4,6 mg/dL), suspender a vitamina D e iniciar ou aumentar a dose de quelantes de fósforo até que seus níveis retornem à faixa recomendada (Tabela 5).

Nível de evidência V / Grau de recomendação D

Justificativa: Até o presente momento, o tratamento com vitamina D ativa é a única opção terapêutica para pacientes com níveis elevados de PTH e níveis controlados de fósforo. No entanto, não é eficaz em todos os pacientes e o risco de episódios de hipercalcemia e hiperfosfatemia deve sempre ser considerado. Deve-se ressaltar que altas doses de vitamina D são freqüentemente prescritas para pacientes com DRC Estágio 5 para o controle do PTH. Infelizmente, porém, seus efeitos sobre o metabolismo mineral fazem com que os níveis de cálcio e fósforo dificilmente alcancem os níveis-alvo recomendados (52-57).

TABELA 4 – Valores de PTH, Cálcio e fósforo necessários para o início de terapia com vitamina D oral e doses iniciais recomendadas para pacientes com DRC (Estágios 3 e 4)

PTHi (pg/mL)	Ca sérico (mg/dL)	P sérico (mg/dL)	Dose oral calcitriol (µg/dia)	Dose oral alfacalcidol (µg/dia)	Dose oral doxercalciferol (µg 3x/semana)
> 65 (DRC 3)	< 9,5	< 4,6	0,25	0,25	2,5
> 100 (DRC 4)					

TABELA 5 – Dose inicial de vitamina D recomendada de acordo com os níveis de PTHi, cálcio, fósforo e produto Ca-P

PTHi (pg/mL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Produto Ca-P (mg ² /dL ²)	Dose/HD Calcitriol ^{1,2}	Dose/HD Paricalcitol ¹	Dose/HD Doxercalciferol ²
300 – 600	< 9,5	< 5,5	< 55	IV 0,5-1,5µg Oral 0,5-1,5µg	2,5-5,0µg	IV 2µg Oral 5µg
600 – 1000	< 9,5	< 5,5	< 55	IV 1,0-3,0µg Oral 1,0-4,0µg	6,0-10,0µg	IV 2-4µg Oral 5-10µg
> 1000	< 10,0	< 5,5	< 55	IV 3,0-5,0µg Oral 3,0-7,0µg	10,0-15,0µg	IV 4-8µg Oral 10-20µg

¹Intra-venoso

²Oral

Concentração de cálcio no dialisato

A concentração de cálcio no dialisato (HD ou peritoneal) deve ser de 2,5 mEq/L.

Concentrações maiores ou menores estão indicadas para casos específicos.

Nível de evidência V / Grau de recomendação D

Justificativa: *A utilização de dialisato com baixa concentração de cálcio deve ser feita com indicação precisa, isto é, em casos de hipercalcemia resultante de sobrecarga de cálcio e não decorrente de hiperparatireoidismo severo refratário. A indicação para o uso de dialisato com níveis elevados de cálcio é duvidosa, pois a hipocalcemia pode ser facilmente controlada através de vitamina D e quelante de fósforo (58).*

Amiloidose por β 2-microglobulina

Nenhuma terapia atual (exceto o transplante renal) é capaz de interromper a progressão ou aliviar os sintomas da amiloidose por β 2-microglobulina. Dessa forma, o transplante renal deve ser considerado quando do tratamento desta patologia.

Na avaliação da amiloidose por β 2-microglobulina, qualquer tipo de abordagem, incluindo sua dosagem sérica, não é recomendada. Nos pacientes com evidência ou risco de desenvolver a doença, dialisadores mais biocompatíveis e de alto fluxo devem ser usados.

Nível de evidência III / Grau de recomendação B

Justificativa: *A deposição amilóide é uma frequente complicação da DRC, principalmente naqueles pacientes há longo tempo em diálise. Se fosse economicamente viável, membranas de alto fluxo e mais biocompatíveis deveriam ser utilizadas em todos os pacientes, com a finalidade de reduzir o risco de amiloidose por β 2-microglobulina (59,60).*

Sobrecarga e intoxicação por alumínio na DRC

Com relação à prevenção da intoxicação alumínica: a administração de quelantes a base de Al não deve ser utilizada; a concentração do metal no dialisato deve ser inferior a 10 μ g/L; sais de citrato não devem ser administrados pois estimulam a absorção intestinal de alumínio; Al sérico deve ser dosado a cada 3 meses, caso o paciente esteja em uso de quelantes a base de Al ou, anualmente, nos demais pacientes; níveis séricos de Al devem estar abaixo de 20 μ g/L; o teste a deferoxamina (Desferal®;

DFO) deve ser realizado se o Al sérico estiver acima de 30 μ g/L, na presença de sinais ou sintomas de intoxicação ou anteriormente à paratiroidectomia, nos pacientes previamente expostos ao Al.

O teste ao DFO é feito através da infusão de 5mg/kg de DFO durante a última hora da 1ª. ou 2ª. sessão de HD da semana, com determinações do Al sérico antes da infusão e 44 horas após, antes da próxima sessão de HD; o teste é considerado positivo se o incremento de Al sérico for maior ou igual a 50 μ g/L; o teste ao DFO não deve ser feito se o Al sérico for maior que 200 μ g/L, para se evitar neurotoxicidade induzida pela droga.

O diagnóstico padrão-ouro de doença óssea por Al é a biópsia óssea com coloração específica para Al, considerada positiva quando a superfície óssea estiver recoberta por Al em mais de 15-25%. A presença de doença óssea por Al pode ser predita pelo teste ao DFO positivo, combinado com níveis de PTHi menores que 150 pg/mL. Um aumento do Al sérico 2,5 vezes acima de seu valor basal, associado a um nível de PTHi menor que 150 pg/mL é altamente sugestivo de doença óssea por Al. O status de ferro do paciente deve ser considerado antes do teste ao DFO.

Nível de evidência III / Grau de recomendação B

Justificativa: *A incidência de intoxicação alumínica tem diminuído de maneira importante nos últimos anos, devido ao controle de Al no dialisato e da redução no uso de quelantes de fósforo contendo Al (61-63). Concentrações séricas de Al acima de 60 μ g/L são geralmente indicativas de intoxicação alumínica, conseqüentemente dispensando o teste ao DFO (64). O status de ferro do paciente deve ser considerado previamente à interpretação do teste ao DFO (65,66).*

Tratamento da Intoxicação alumínica

Em todos os pacientes com níveis séricos de Al acima de 60 μ g/L, teste ao DFO positivo ou sintomas clínicos, compatíveis com intoxicação alumínica, a fonte de Al deve ser identificada e eliminada.

Em pacientes sintomáticos com níveis séricos de Al entre 60 e 200 μ g/L ou um delta de Al, pelo teste ao DFO, maior que 50 μ g/L, DFO deve ser administrado para tratar sobrecarga alumínica.

Para se evitar neurotoxicidade induzida por droga em pacientes com Al sérico maior que 200 μ g/L, DFO não deve ser administrada até que se tenha realizado 6 sessões de HD (6 dias/semana) com membranas de alto fluxo e um nível de alumínio no dialisato menor que 5 μ g/L e, até que o nível sérico pré-dialítico de Al tenha sido reduzido para menos de 200 μ g/L.

Nível de evidência III / Grau de recomendação B

Justificativa: Embora tenha sido menos freqüente a identificação de casos clinicamente relevantes de intoxicação alumínica, o nefrologista deve sempre estar consciente da possibilidade de ocorrência de intoxicação pelo Al e prontamente tratá-la, a fim de evitar a doença óssea, distúrbios hematológicos e neurotoxicidade. A remoção da fonte de Al é o mais seguro e efetivo tratamento para intoxicação alumínica (63,64,67-70).

Tratamento da Osteodistrofia renal

Hiperparatiroidismo e doença mista - Se os níveis de PTHi estiverem acima do recomendado em mais de duas medidas consecutivas, a ingestão de fósforo deverá ser restrita. Se a restrição dietética for ineficaz em reduzir o PTHi, calcitriol ou um de seus análogos deverão ser prescritos para prevenir/melhorar a doença óssea (Estágios 3 e 4). Para pacientes no Estágio 5, provavelmente já com sinais de hiperatividade de PTH no tecido ósseo, além da restrição dietética, calcitriol ou um de seus análogos devem ser administrados.

Osteomalácia secundária à intoxicação alumínica deve ser prevenida em pacientes em diálise através da manutenção da concentração de Al no dialisato abaixo de 10 µg/L e evitando compostos que contenham Al. Sobrecarga alumínica que conduza à doença óssea deve ser tratada com DFO. Osteomalácia secundária à deficiência de vitamina D ou à depleção de fósforo deve ser tratada com suplementação de vitamina D₂ ou D₃ e/ou fosfato, respectivamente. Se houver falha no tratamento, particularmente em pacientes no Estágio 5 da DRC, vitamina D ativa poderá ser administrada. As doses de fosfato podem ser aumentadas até que se alcancem valores normais de fósforo sérico.

Doença óssea adinâmica (determinada por biópsia óssea ou PTHi menor que 100 pg/mL) deve ser tratada de maneira que o PTH se eleve, para que haja aumento da remodelação óssea. Isso pode ser alcançado através da redução da dose ou suspensão de quelantes de fósforo a base de cálcio e/ou vitamina D, além do uso de dialisato com baixas concentrações de cálcio.

É aconselhável que a densidade mineral óssea seja quantificada como parte da avaliação do perfil ósseo.

Nível de evidência III / Grau de recomendação B

Justificativa: Estudos recentes demonstraram que mais da metade de pacientes em HD exibem hiperparatiroidismo secundário. Além disso, a incidência de doença óssea de alta remodelação tem aumentado nos países

onde a exposição ao Al foi reduzida (61,71-80). A redução de massa óssea na forma de osteoporose é um aspecto da osteodistrofia renal que tem sido freqüentemente observado (17,18,81).

Paratiroidectomia (PTX) em pacientes com DRC

Indicada nos pacientes com níveis de PTHi persistentemente elevados (usualmente maiores que 800-1000 pg/mL), com hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia refratárias à terapêutica clínica. A PTX efetiva deve seguir a técnica total com autotransplante em antebraço ou pré-esternal, e crio-preservação de tecido paratiroideano em nitrogênio líquido.

Em pacientes que realizarem PTX, as seguintes medidas devem ser tomadas: a) dosar o cálcio iônico (Cai) a cada 4-6 h nas primeiras 48-72hs após a cirurgia; depois de 12/12hs; b) se o Cai estiver progressivamente em queda ou abaixo de 1,11 mmol/L (hipocalcemia), infundir gluconato de Ca na velocidade de 1-2 mg de cálcio elemento / kg de peso / hora e ajustar a dose até que se obtenha o Cai normal (1,11-1,40 mmol/L). Uma ampola de 10 mL de gluconato de Ca 10% contém 90 mg de Ca elemento; c) A infusão de Ca deve ser gradualmente diminuída até que o Cai sérico permaneça normal e estável; d) calcitriol pode ser iniciado até uma semana antes da PTX com a finalidade de diminuir o risco de hipocalcemia.

Alerta: Atentar para os valores de Cai do laboratório de apoio. Há grande variabilidade dos valores de referência.

Assim que possível, introduzir por via oral, 3-4 vezes ao dia, carbonato de cálcio, inicialmente na dose de 1-2 g e calcitriol na dose de 1-2 µg. Estas doses devem ser ajustadas para manter o Cai dentro do normal. Suspender quelantes de fósforo. Em caso de necessidade de re-intervenção cirúrgica, a avaliação das paratiróides deve ser feita preferencialmente através da cintilografia com Sestamibi-⁹⁹Tc. Tomografia computadorizada ou ressonância magnética podem ser úteis nos casos em que a cintilografia for negativa.

Nível de evidência V / Grau de recomendação D

Justificativa: A PTX subtotal apresenta alta incidência de recorrência do hiperparatiroidismo e a PTX total de hipoparatiroidismo. Embora a PTX total com autotransplante exija o apoio de centros mais especializados que ofereçam condições para a preservação de tecido paratiroideano, esse tipo de cirurgia tem sido o de escolha entre especialistas da área, clínicos e cirurgiões (82-87).

Acidose metabólica

A determinação do CO₂ total ou bicarbonato plasmático deverá ser feita na mesma frequência com que se determina o cálcio e fósforo (vide Tabela 1).

O nível de CO₂ total ou bicarbonato deve ser mantido acima de 22 mEq/L. Se necessário, sais alcalinos devem ser administrados para atingir esta meta.

Nível de evidência II / Grau de recomendação A

Justificativa: *A acidose metabólica contribui para o desenvolvimento e agravamento da osteodistrofia renal em pacientes com DRC. O controle da acidose pode ajudar a corrigir o PTH e o distúrbio mineral e, consequentemente, a doença óssea (88-95).*

Doença óssea pós-transplante renal

Os níveis séricos de cálcio, fósforo, bicarbonato e PTHi devem ser monitorizados antes e após o transplante renal (Tx) conforme a Tabela 6. Durante a primeira semana de Tx, o fósforo sérico deve ser medido diariamente. Hipofosfatemia (fósforo sérico abaixo de 2,5 mg/dL), se presente, deve ser tratada com suplementação de fósforo.

Para minimizar a perda de massa óssea e osteonecrose, o esquema imunossupressor deve ser ajustado para a mais baixa dose de corticosteróide.

Nível de evidência II / Grau de recomendação A

A densidade mineral óssea (DMO) deve ser mensurada, em todos os pacientes transplantados, por densitometria (DEXA) de coluna lombar e colo de fêmur, na época do Tx e após 1 e 2 anos do mesmo. Se a DMO (Z-score) for menor que -1 na época do Tx, ou em subsequentes avaliações, a terapia com bisfosfonatos deve ser considerada. O tratamento dos distúrbios do metabolismo mineral e ósseo é determinado pelo grau de função renal e deve seguir as recomendações para cada caso.

Nível de evidência V / Grau de recomendação D

Justificativa: *Imediatamente após o Tx, alguns pacientes estão sob risco de hipercalcemia, devido à hiperplasia das paratiróides e o desenvolvimento de hipofosfatemia, resultante das altas taxas de excreção de fósforo (96-99,100-104). A indicação do Z-score, como referência para avaliação da massa óssea, deve-se ao fato de que o T-score não leva em consideração a idade do paciente e, assim, muitos jovens com DMO reduzida poderiam não ser elegidos para tratamento. Na prática, a maioria dos pacientes perde DMO após o Tx, principalmente no 1º ano (105-112). A mais forte indicação para a terapia com bisfosfonatos é, portanto, para aqueles pacientes que apresentem baixa DMO já no momento do Tx (113-115).*

TABELA 6 – Frequência de determinações de cálcio, fósforo, bicarbonato e PTHi após o Tx

Parâmetro	3 primeiros meses	3 meses a 1 ano
Cálcio	cada 2 semanas	mensalmente
Fósforo cada 2	semanas	mensalmente
Bicarbonato	cada 2 semanas	mensalmente
PTHi	mensalmente	cada 3 meses

Após 1 ano, a frequência de medidas deve seguir as recomendações da Tabela 1.

REFERÊNCIAS

1. Pei Y, Hercz G, Greenwood C *et al.* Risk factors for renal osteodystrophy: a multivariate analysis. **J Bone Miner Res** 1995;10:149-56.
2. Torres A, Lorenzo V, Hernandez D *et al.* Bone disease in pre-dialysis, hemodialysis, and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. **Kidney Int** 1995;47:1434-42.
3. Ribeiro S, Ramos A, Brandão A *et al.* Cardiac valve calcification in hemodialysis patients: role of calcium-phosphorus metabolism. **Nephrol Dial Transplant** 1998;13:2037-40.
4. Rostand SG, Drüeke TD. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. **Kidney Int** 1999;56:383-92.
5. Diaz-Corte C, Gómez-Alonso C, Barreto S *et al.* Prevention, diagnosis and treatment of renal osteodystrophy in Spain. Preliminary results from a multicentre enquiry. **Nephrol Dial Transplant** 1998;13(Suppl 3):51-6.
6. Young E, Satayathum S, Pisoni R *et al.* Prevalence of values on mineral metabolism being outside the targets from the pro-

- posed new draft NKF-K/DOQI and European Best Practice Guidelines in countries of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). **Nephrol Dial Transplant** 2003;18(Suppl 18):667 (abstract W414).
7. John MR, Goodman WG, Gao P *et al*. A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not aminotermi- nally truncated fragments: Implications for PTH mea- surements in renal failure. **J Clin Endocrinol Metab** 1999; 84:4287-90.
 8. Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H *et al*. Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. **Kidney Int** 2001; 60:1460-68.
 9. Slatopolsky E, Finch J, Clay P *et al*. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. **Kidney Int** 2000; 58:753-61.
 10. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y *et al*. The spectrum of bone dis- ease in end-stage renal failure—an evolving disorder. **Kidney Int** 1993 Feb;43(2):436-42.
 11. Braun J, Oldendorf M, Moshage W *et al*. Eletron beam com- puted tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. **Am J Kidney Dis** 1996;27:394-401.
 12. Hercz G. Regulation of bone remodeling: impact of novel therapies. **Semin Dial** 2001;14:55-60.
 13. Stein MS, Packham DK, Ebeling PR *et al*. Prevalence and risk factors for osteopenia in dialysis patients. **Am J Kidney Dis** 1996;28:515-22.
 14. Lunt M, O'Neill TW, Felsenberg D *et al*. Characteristics of a prevalent vertebral deformity predict subsequent vertebral fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). **Bone** 2003;33:505-13.
 15. Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM *et al*. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. **Kidney Int** 2000; 58:2200-05.
 16. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dial- ysis patients with low serum parathyroid hormone. **Am J Kid- ney Dis** 2000; 36:1115-21.
 17. Lobão R, Carvalho AB, Cuppari L *et al*. High prevalence of low bone mineral density in pre-dialysis chronic kidney dis- ease patients: Bone histomorphometric analysis. **Clin Nephrol (submitted)**.
 18. Barreto FC, Barreto DV, Moysés RA *et al*. Risk factors for osteopenia in chronic hemodialysis patients. A histomorpho- metric study. ERA-EDTA, Lisbon, 2004, 217 (abstract MO13).
 19. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K *et al*. Risk factors for ver- tebral fractures in renal osteodystrophy. **Am J Kidney Dis** 1999; 33:287-93.
 20. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW *et al*. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. **Am J Kidney Dis** 1998;31:607-17.
 21. Pisoni R, Satayathum S, Young E *et al*. Predictors of hyper- phosphatemia and its association with cardiovascular deaths and hospitalization in chronic hemodialysis patients: interna- tional results from the DOPPS. **Nephrol Dial Transplant** 2003;18(Suppl4):678 (abstractW415).
 22. Martinez I, Saracho R, Montenegro J *et al*. The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hyper- parathyroidism of patients with early renal failure. **Am J Kid- ney Dis** 1997;29:496-502.
 23. Mai ML, Emmett M, Sheikh MS *et al*. Calcium acetate, an effective phosphorus binder in patients with renal failure. **Kid- ney Int** 1989; 36:690-95.
 24. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S *et al*. Calcium car- bonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. **N Engl J Med** 1986; 315:157-61.
 25. Emmett M, Sirmon MD, Kirkpatrick WG *et al*. Calcium acetate control of serum phosphorus in hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis** 1991; 17:544-50.
 26. Alfrey AC. Aluminum intoxication. **N Engl J Med** 1984; 310:1113-15.
 27. Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM *et al*. Poly[allylamine hydrochloride] (Renagel): A noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal fail- ure. **Am J Kidney Dis** 1997; 29:66-71.
 28. Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M *et al*. A comparison of the cal- cium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with cal- cium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. **Am j Kidney Dis** 1999; 33:694-701.
 29. Chertow GM, Dillon M, Burke SK *et al*. A randomized trial of sevelamer hydrochloride (Renagel) with and without supple- mental calcium. Strategies for the control of hyperphos- phatemia and hyperparathyroidism in hemodialysis patients. **Clin Nephrol** 1999; 51:18-26.
 30. Chertow GM, Dillon MA, Amin N *et al*. Sevelamer with and without calcium and vitamin D: Observations from a long-term open-label clinical trial. **J Ren Nutr** 2000; 10:125-32.
 31. Janssen MJ, van der Kuy A, ter Wee PM *et al*. Aluminum hydroxide, calcium carbonate and calcium acetate in chronic intermittent hemodialysis patients. **Clin Nephrol** 1996; 45:111-19.
 32. Ring T, Nielsen C, Andersen SP *et al*. Calcium acetate ver- sus calcium carbonate as phosphorus binders in patients on chronic hemodialysis: A controlled study. **Nephrol Dial Transplant** 1993; 8: 341-46.
 33. Birck R, Zimmermann E, Wassmer S *et al*. Calcium ketoglu- tarate versus calcium acetate for treatment of hyperphos- phatemia in patients on maintenance hemodialysis: A cross- over study. **Nephrol Dial Transplant** 1999; 14:1475-79.
 34. Pflanz S, Henderson IS, McElduff N *et al*. Calcium acetate versus calcium carbonate as phosphate-binding agents in chronic haemodialysis. **Nephrol Dial Transplant** 1994; 9:1121-24.
 35. Kurz P, Monier-Faugere MC, Bognar B *et al*. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. **Kidney Int** 1994; 46:855-61.
 36. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P *et al*. Bone mineral den- sity and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. **Kidney Int** 1999; 56:1084-93.
 37. Coburn JW, Popovtzer MM, Massry SG *et al*. The physico- chemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure. **Arch Intern Med** 1969; 124:302-11.
 38. Wasler M. The separate effects of hyperparathyroidism, hypercalcemia of malignancy, renal failure and acidosis on the state of calcium phosphate and other ions in plasma. **J Clin Invest** 1962; 41:1454-64.
 39. Duursma SA, Visser WJ, Mees EJ *et al*. Serum calcium, phosphate and alkaline phosphatase and morphometric bone

- examinations in 30 patients with renal insufficiency. **Calcif Tissue Res** 1974; 16:129-38.
40. Cochran M, Bulusu L, Horsman A *et al.* Hypocalcemia and bone disease in renal failure. **Nephron** 1973; 10:113-40.
 41. Fuss M, De Backer M, Brauman J *et al.* Parathyroid hormone plasma level in untreated chronic renal failure and in hemodialyzed patients. **Nephron** 1976; 17:144-54.
 42. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD *et al.* Hypocalcemia, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. **Am J Nephrol** 1996; 16:386-93.
 43. Kimura K, Saika Y, Otani H, Fujii R, Mune M, Yukawa S. Factors associated with calcification of the abdominal aorta in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 1999; 71:S238-41
 44. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000 May 18;342(20):1478-83.
 45. Maher ER, Young G, Smyth-Walsh B *et al.* Aortic and mitral valve calcification in patients with end-stage renal disease. **Lancet** 1987; 2:875-77.
 46. Fernandez-Reyes MJ, Auxiliadora Bajo M, Robles P *et al.* Mitral annular calcification in CAPD patients with a low degree of hyperparathyroidism. An analysis of other possible risk factors. **Nephrol Dial Transplant** 1995; 10:2090-95.
 47. Bouillon RA, Auwerx JH, Lissens WD *et al.* Vitamin D status in the elderly: seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydroxycholecalciferol deficiency. **Am J Clin Nutr** 1987; 45(4):755-63.
 48. Khaw KT, Sneyd MJ, Compston J. Bone density parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle aged women. **BMJ** 1992; 305(6848):273-7.
 49. Eastwood JB, Stamp TC, De Wardener HE *et al.* The effect of 25-hydroxy vitamin D3 in the osteomalacia of chronic renal failure. **Clin Sci Mol Med** 1977; 52(5):499-508.
 50. Eastwood JB, Stamp TC, Harris E *et al.* Vitamin-D deficiency in the osteomalacia of chronic renal failure. **Lancet** 1976; 2(7997):1209-11.
 51. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI *et al.* Hypovitaminosis D in medical inpatients. **N Engl J Med** 1998; 338(12):777-83.
 52. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN *et al.* Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. **BMJ** 1995; 310(6976):358-63.
 53. Nordal KP, Dahl E. Low dose calcitriol versus placebo in patients with predialysis chronic renal failure. **J Clin Endocrinol Metab** 1988; 67(5):929-36.
 54. Coen G, Mazzaferro S, Bonucci E *et al.* Treatment of secondary hyperparathyroidism of predialysis chronic renal failure with low doses of 1,25(OH)2D3: humoral and histomorphometric results. **Miner Electrolyte Metab** 1986;12(5-6):375-82.
 55. Bianchi ML, Colantonio G, Campanini F *et al.* Calcitriol and calcium carbonate therapy in early chronic renal failure. **Nephrol Dial Transplant** 1994; 9(11):1595-9.
 56. Przedlacki J, Manelius J, Huttunen K. Bone mineral density evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry after one-year treatment with calcitriol started in the predialysis phase of chronic renal failure. **Nephron** 1995; 69(4):433-7.
 57. Baker LR, Abrams L, Roe CJ *et al.* 1,25(OH)2D3 administration in moderate renal failure: a prospective double-blind trial. **Kidney Int** 1989; 35(2):661-9.
 58. Cunningham J. Calcium concentration in the dialysate and calcium supplements. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl5): 34-5.
 59. Van Ypersele C, Jadoul M, Malghem J *et al.* Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. The working party on dialysis amyloidosis. **Kidney Int** 1991; 39:1012-19.
 60. Mourad G, Argilles A. Renal transplantation relieves the symptoms but does not reverse b2-microglobulin amyloidosis. **J Am Soc Nephrol** 1996; 7:798-804.
 61. Ballanti P, Wedard BM, Bonucci E. Frequency of adynamic bone disease and aluminum storage in Italian uraemic patients – retrospective analysis of 1429 ilial crest biopsies. **Nephrol Dial Transplant** 1996; 11:662-7.
 62. Mazzaferro S, Perruzza I, Constantini S *et al.* Relative roles of intestinal absorption and dialysis-fluid-related exposure in the accumulation of aluminium in hemodialysis patients. **Nephrol Dial Transplant** 1997; 12:2679-82.
 63. Fernández-Martin JL, Canteros A, Serrano Arias M *et al.* Prevention of aluminum exposure through dialysis fluids. Analysis of changes in the last 8 years. **Nephrol Dial Transplant** 1998; 13(Suppl 3):78-81.
 64. D'Haese PC, Clement JP, Elseviers MM *et al.* Value of serum aluminium monitoring in dialysis patients: a multicentre study. **Nephrol Dial Transplant** 1990; 5:45-53.
 65. Cannata-Andia JB, Fernández-Martin JL, Diaz-López JB *et al.* Influence of iron status in the response to deferoxamine test. **J Am Soc Nephrol** 1996; 7:135-9.
 66. Huang JY, Wu MS, Wu CH. The effect of iron supplementation on serum aluminium level and deferoxamine mobilization test in hemodialysis patients. **Ren Fail** 2001; 23:789-95.
 67. Cannata-Andia JB, Fernández-Martin JL. The clinical impact of aluminium overload in renal failure. **Nephrol Dial Transplant** 2002; 17(Suppl2):9-12.
 68. Douthat W, Acuna Aguerre G, Fernández-Martin JL *et al.* Treatment of aluminium intoxication: a new scheme for deferoxamine administration. **Nephrol Dial Transplant** 1994; 9:1431-34.
 69. D'Haese PC, Couttenye MM, Goodman WG *et al.* Use of low-dose deferoxamine test to diagnose and differentiate between patients with aluminium-related bone disease and increased risk for aluminium bone disease. **Nephrol Dial Transplant** 1995; 10:1874-84.
 70. Barata JD, D'Haese PC, Pires C *et al.* Low dose (5mg/kg) deferoxamine in acutely aluminium-intoxicated hemodialysis patients using two drug administration schedules. **Nephrol Dial Transplant** 1996; 11:125-32.
 71. Coen G, Ballanti P, Bonucci E *et al.* Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. **Nephron** 2002; 91:103-11.
 72. Díaz-Lopez JB, Jorgetti V, Caorsi H *et al.* Epidemiology of renal osteodystrophy in Iberoamerica. **Nephrol Dial Transplant** 1998; 13(Suppl3):41-5.
 73. Jorgetti V, Lopez BD, Caorsi H *et al.* Different patterns of renal osteodystrophy in Iberoamerica. **Am J Med Sci** 2000; 320:76-80.

74. Araujo, SM, Ambrosioni P, Lobão RR *et al.* The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay. **Kidney Int** 2003; 63(Suppl85):S54-6.
75. Moriniere P, Cohen-Solal M, Belbriq S *et al.* Disappearance of aluminic bone disease in a long term asymptomatic dialysis population restricting Al(OH)₃ intake. Emergence of an idiopathic adynamic bone disease not related to aluminium. **Nephron** 1989; 53:93-101.
76. Carvalho AB, Lobão RR, Cuppari L *et al.* Does hypophosphatemia induce hypoparathyroidism in pre-dialysis patients? **Nephrol Dial Transplant** 1998; 13(Suppl3):12-4.
77. Hernandez D, Concepcion MT, Lorenzo V *et al.* Adynamic bone disease with negative aluminium staining in predialysis patients: prevalence and evolution after maintenance dialysis. **Nephrol Dial Transplant** 1994; 9(5):517-23.
78. Spasovski GB, Bervoets AR, Behets JG *et al.* Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis. **Nephrol Dial Transplant** 2003; 18:1159-66.
79. Duarte ME, Peixoto AL, Pacheco AS *et al.* The spectrum of bone disease in 200 chronic hemodialysis patients: a correlation between clinical, biochemical and histological findings. **Rev Paul Med** 1998; 116:1790-7.
80. Couttenye MM, D'Haese PC, Deng JT *et al.* High prevalence of adynamic bone disease diagnosed by biochemical markers in a wide sample of the European CAPD population. **Nephrol Dial Transplant** 1997; 12:2144-50.
81. Gerakis A, Hadjidakis D, Kokkinakis E *et al.* Correlation of bone mineral density with the histological findings of renal osteodystrophy in patients on hemodialysis. **J Nephrol** 2000; 13:437-43.
82. Malberti F, Marcelli D, Conte F *et al.* Parathyroidectomy in patients on renal replacement: an epidemiologic study. **J Am Soc Nephrol** 2001; 12:1242-8.
83. Schömig M, Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients. 1. Use of vitamin D metabolites. **Nephrol Dial Transplant** 2000; 15:18-24.
84. Schömig M, Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients. 2. Indications for parathyroidectomy. **Nephrol Dial Transplant** 2000; 15:25-9.
85. Drüeke TB. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. **Kidney Int** 1995; 48:259-72.
86. Jofre R, Lopez-Gómez JM, Menarguez J *et al.* Parathyroidectomy: whom and when? **Kidney Int** 2003; 63(Suppl58):S97-100.
87. Afonso S, Santamaria I, Guinsburg ME *et al.* Chromosomal aberrations, the consequence of refractory hyperparathyroidism: its relationship with biochemical parameters. **Kidney Int** 2003; 63(Suppl58):S32-8.
88. Lemann J Jr, Litzow JR, Lennon EJ. The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. **J Clin Invest** 1966; 45(10):1608-14.
89. Litzow JR, Lemann J Jr, Lennon EJ. The effect of treatment of acidosis on calcium balance in patients with chronic azotemic renal disease. **J Clin Invest** 1967; 46(2):280-6.
90. Bushinsky DA, Chabala JM, Gavrilov KL *et al.* Effects of in vivo metabolic acidosis on midcortical bone ion composition. **Am J Physiol** 1999; 277(5Pt 2):F813-9.
91. Lefebvre A, de Vernejoul MC, Gueris J *et al.* Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. **Kidney Int** 1989; 36(6): 1112-8.
92. Movilli E, Zani R, Carli O *et al.* Direct effect of the correction of acidosis on plasma parathyroid hormone concentrations, calcium and phosphate in hemodialysis patients: a prospective study. **Nephron** 2001; 87:257-62.
93. Cannata-Andia JB, Passlick-Deetjen J, Ritz E. Management of the renal patient: experts' recommendations and clinical algorithms for renal osteodystrophy and cardiovascular risk factors. **Nephrol Dial Transplant** 2000; 15(Suppl5):1.
94. Coen G, Mazzaferro S, Ballanti P *et al.* Renal bone disease in 76 patients with varying degrees of predialysis chronic renal failure: A cross-sectional study. **Nephrol Dial Transplant** 1996; 11:813-19.
95. Coen G, Manni M, Addari O *et al.* Metabolic acidosis and osteodystrophic bone disease in predialysis chronic renal failure: Effect of calcitriol treatment. **Miner Electrolyte Metab** 1995; 21:375-82.
96. Claesson K, Hellman P, Frodin L *et al.* Prospective study of calcium homeostasis after renal transplantation. **World J Surg** 1998; 22:635-41.
97. Berthoux F, Abramowicz D, Bradley B *et al.* European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.8. Bone disease. **Nephrol Dial Transplant** 2002; 17(Suppl4):43-8.
98. Julian BA, Quarles LD, Niemann KM. Musculoskeletal complications after renal transplantation: Pathogenesis and treatment. **Am J Kidney Dis** 1992; 19:99-120.
99. Torres A, Rodriguez AP, Concepcion MT *et al.* Parathyroid function in long-term renal transplant patients: Importance of pre-transplant PTH concentrations. **Nephrol Dial Transplant** 1998; 13(Suppl3):94-7.
100. Green J, Debby H, Lederer E *et al.* Evidence for a PTH-independent humoral mechanism in post-transplant hypophosphatemia and phosphaturia. **Kidney Int** 2001; 60:1182-96.
101. Caravaca F, Fernandez MA, Ruiz-Calero R *et al.* Effects of oral phosphorus supplementation on mineral metabolism of renal transplant recipients. **Nephrol Dial Transplant** 1998; 13:2605-11.
102. Ambuhl PM, Meier D, Wolf B *et al.* Metabolic aspects of phosphate replacement therapy for hypophosphatemia after renal transplantation: Impact on muscular phosphate content, mineral metabolism, and acid/base homeostasis. **Am J Kidney Dis** 1999; 34:875-83.
103. Steiner RW, Ziegler M, Halasz NA *et al.* Effect of daily oral vitamin D and calcium therapy, hypophosphatemia, and endogenous 1-25 dihydroxycholecalciferol on parathyroid hormone and phosphate wasting in renal transplant recipients. **Transplantation** 1993; 56:843-46.
104. Levi M. Post-transplant hypophosphatemia. **Kidney Int** 2001;59:2377-87.
105. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J *et al.* Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. **N Engl J Med** 1991; 325:544-50.
106. Horber FF, Casez JP, Steiger U *et al.* Changes in bone mass early after kidney transplantation. **J Bone Miner Res** 1994; 9:1-9.
107. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B *et al.* Bone mineral den-

-
- sity after kidney transplantation. A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. **Transplantation** 1995; 59:982-86.
108. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B *et al.* Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. **Transplantation** 1994; 58:912-15.
109. Grotz WH, Mundinger FA, Rasenack J *et al.* Bone loss after kidney transplantation: A longitudinal study in 115 graft recipients. **Nephrol Dial Transplant** 1995; 10:2096-2100.
110. Cueto-Manzano AM, Konel S, Hutchison AJ *et al.* Bone loss in long-term renal transplantation: Histopathology and densitometry analysis. **Kidney Int** 1999; 55:2021-29.
111. Monier-Faugere MC, Mawad H, Qi Q *et al.* High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. **J Am Soc Nephrol** 2000; 11:1093-99.
112. Cruz EAS, Lugon JR, Jorgetti V *et al.* Histological evolution of bone disease six months after successful kidney transplantation. **Am J Kidney Dis** 2004 (*in press*).
113. Van Cleemput J, Daenen W, Geusens P *et al.* Prevention of bone loss in cardiac transplant recipients. A comparison of biphosphonates and vitamin D. **Transplantation** 1996; 61:1495-99.
114. Fan SL, Almond MK, Ball E *et al.* Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. **Kidney Int** 2000; 57:684-90.
115. Liberman UA, Weiss SR, Broll J *et al.* Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. **N Engl J Med** 1995; 333:1437-43.