

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Medicina Molecular

Ana Elisa Souza Jorge

**O IMPACTO DA DOENÇA MINERAL ÓSSEA APÓS O TRANSPLANTE RENAL
NO RISCO DE FRATURA, DISFUNÇÃO DO ENXERTO, RITMO DE FILTRAÇÃO
GLOMERULAR E MORTALIDADE**

Belo Horizonte
2021

Ana Elisa Souza Jorge

**O IMPACTO DA DOENÇA MINERAL ÓSSEA APÓS O TRANSPLANTE RENAL
NO RISCO DE FRATURA, DISFUNÇÃO DO ENXERTO, RITMO DE FILTRAÇÃO
GLOMERULAR E MORTALIDADE**

Versão final

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Molecular

Orientadora: Prof^a. Dra. Maria Marta Sarquis Soares

Coorientadora: Prof^a. Dra. Maria Goretti Moreira Guimarães Penido

Belo Horizonte
2021

J82i Jorge, Ana Elisa Souza.
O impacto da Doença Mineral Óssea após o transplante renal no risco de fratura, disfunção do enxerto, ritmo de filtração glomerular e mortalidade [recurso eletrônico] / Ana Elisa Souza Jorge. - - Belo Horizonte: 2021.
69f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientadora: Maria Marta Sarquis Soares.
Coorientadora: Maria Goretti Moreira Guimarães Penido.
Área de concentração: Medicina Molecular
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica. 2. Transplante de Rim. 3. Fraturas Ósseas. 4. Insuficiência Renal Crônica. 5. Dissertação Acadêmica. I. Soares, Maria Marta Sarquis. II. Penido, Maria Goretti Moreira Guimarães. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
IV. Título.

NLM:

WE 250

Bibliotecário responsável: Monaliza Maria da Silveira Caires Lima CRB-6/1707



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA MOLECULAR

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às 14:00 horas do dia vinte um de maio de dois mil vinte e um, através da plataforma Google Meet, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de **ANA ELISA SOUZA JORGE**, número de registro 2019662757, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em MEDICINA MOLECULAR. A presidência da sessão coube à professora Maria Marta Sarquis Soares, orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: Maria Marta Sarquis Soares - Orientadora (UFMG), Maria Goretti Moreira Guimarães Penido - Coorientadora (IEP-SCBH), Marcio Weissheimer Lauria (UFMG) e Rosa Maria Affonso Moysés (USP). Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: **O IMPACTO DA DOENÇA MINERAL ÓSSEA APÓS O TRANSPLANTE RENAL NO RISCO DE FRATURA, DISFUNÇÃO DO ENXERTO, RITMO DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR E MORTALIDADE**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar aprovada a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 21 de maio de 2021.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Maria Marta Sarquis Soares, Professora do Magistério Superior**, em 24/05/2021, às 12:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Goretti Moreira Guimarães Penido, Usuário Externo**, em 24/05/2021, às 14:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcio Weissheimer Lauria, Professor do Magistério Superior**, em 24/05/2021, às 15:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rosa Maria Affonso Moysés, Usuário Externo**, em 11/08/2021, às 15:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0725650** e o código CRC **0DD7D573**.

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Dra. Maria Goretti Moreira Guimarães Penido, grande incentivadora desse projeto, pelo estímulo a seguir na carreira acadêmica.

À Prof.^a Dra. Maria Marta Sarquis, pela oportunidade e confiança.

Ao Dr. André Alvarenga, colega e grande amigo, pela fundamental colaboração no trabalho.

Aos pacientes e à toda equipe da Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte.

À minha família pelo apoio incondicional.

RESUMO

Introdução: A doença mineral e óssea da doença renal crônica (DMO-DRC) contribui para a elevada morbimortalidade do paciente portador de DRC. O transplante renal (TxR) é a melhor opção de terapia renal substitutiva, mas não a reverte completamente. **Objetivos:** Analisar o impacto da DMO-DRC em desfechos clínicos após o TxR, avaliar o comportamento dos parâmetros bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo e a prevalência de distúrbios minerais ao longo do período de 12 meses antes a 12 meses após o TxR. **Métodos:** Trata-se de coorte retrospectiva de pacientes dialíticos submetidos a transplante renal entre 2008 a 2018 na Santa Casa de Belo Horizonte. As variáveis do metabolismo mineral e ósseo estudadas foram cálcio, fósforo, paratormônio (PTH), vitamina D e fosfatase alcalina (FA). Os desfechos analisados foram fratura, perda do enxerto renal, ritmo de filtração glomerular (RFG) no primeiro ano pós-TxR e óbito. **Resultados:** Houve aumento significativo da calcemia e redução da fosfatemia e dos níveis de PTH no primeiro ano após o TxR. Nos primeiros 6 meses pós-TxR, a prevalência de hipercalcemia foi de 16% e de hipofosfatemia de 45%. Cinquenta e dois por cento dos pacientes apresentaram hiperparatireoidismo persistente no primeiro ano pós-TxR. A FA pré-TxR foi significativamente menor no grupo que sofreu fratura. Nenhuma variável estudada foi associada ao desfecho perda do enxerto renal. O RFG foi significativamente maior no grupo de pacientes que tinha valores de cálcio < 8,5 mg/dl no período pós-TxR (0 a 3 meses) quando comparado ao grupo com cálcio entre 8,5 e 10,5 mg/dl. Pacientes do grupo com PTH pós-TxR (0 a 6 meses) < 150 pg/ml possuíam RFG significativamente maior em relação ao grupo com PTH $\geq$ 300 pg/ml. O grupo que evoluiu a óbito tinha níveis significativamente menores de PTH pré-TxR. Na análise multivariada, nenhum parâmetro do metabolismo mineral e ósseo se associou a fratura, perda do enxerto renal e óbito. **Discussão:** Apenas cerca de 15% dos pacientes avaliados possuíam dados do metabolismo mineral e ósseo no período pós-TxR. Houve aumento da calcemia e redução da fosfatemia e do PTH sérico nos primeiros meses pós-TxR, refletindo, entre outros fatores, a restauração da função renal em um meio com níveis relativamente elevados de PTH. A associação do cálcio e do PTH pós-TxR com o RFG provavelmente reflete o efeito do enxerto funcionante sobre essas variáveis e não o contrário. Os resultados da análise multivariada para os desfechos fratura, perda do enxerto renal e óbito mostram que os marcadores da DMO-DRC estudados não explicam esses desfechos. **Conclusão:** Apesar da alta morbimortalidade associada a DMO-DRC, os parâmetros disponíveis de rotina para seu diagnóstico não explicaram desfechos graves no paciente transplantado renal, indicando que existem diversos outros fatores relacionados ao TxR que contribuem para esses desfechos, além da necessidade de outros marcadores para melhor abordagem da doença mineral e óssea.

Palavras-chave: Doença renal crônica. Transplante renal. Doença mineral e óssea. Hiperparatireoidismo.

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease - mineral and bone disorder (CKD-MBD) contributes to the high morbimortality of patients with CKD. Kidney transplantation (KTx) is the optimal form of renal replacement therapy; however, it does not completely reverse CKD-MBD. **Objectives:** To analyze the impact of CKD-MBD on clinical outcomes after TxR. To evaluate the evolution of biochemical parameters of mineral and bone metabolism and the prevalence of mineral disorders over the period from 12 months before through the first year after KTx. **Methods:** This is a retrospective cohort of dialysis patients undergoing kidney transplantation between 2008 and 2018 at Santa Casa de Belo Horizonte. The variables of mineral and bone metabolism studied were calcium, phosphorus, parathyroid hormone (PTH), vitamin D and alkaline phosphatase (AP). The outcomes were fracture, graft failure, glomerular filtration rate (GFR) in the first year after KTx and death. **Results:** There was a significant increase in calcemia and a reduction in phosphatemia and in PTH levels in the first year after KTx. Six months after KTx, rates of hypercalcemia and hypophosphatemia were 16% and 45%, respectively. Fifty-two percent of patients had persistent hyperparathyroidism in the first year of KTx. AP levels before KTx were significantly lower in the group that suffered fracture. No variable studied was associated with graft failure. The GFR was significantly higher in the group of patients who had calcium levels < 8.5 mg/dl in the post-KTx period (0 to 3 months) when compared to the group with calcium between 8.5 and 10.5 mg/dl. The group of patients with post-KTx PTH levels (0 to 6 months) < 150 pg/ml had significantly higher GFR compared with the group with PTH levels > 300 pg/ml. The group that died had significantly lower levels of pre-KTx PTH. In the multivariate analysis, no parameter of bone and mineral metabolism was associated with fracture, graft failure and death. **Discussion:** Only about 15% of the evaluated patients had data on mineral and bone metabolism after KTx. There was an increase in calcemia and a reduction in phosphatemia and in serum PTH in the first months after KTx, reflecting, among other factors, the restoration of renal function and high levels of PTH. The association between calcium and PTH after KTx with GFR probably reflects the effect of the functioning graft on these variables and not the opposite. The multivariate analysis showed that CKD-MBD markers do not explain fracture, graft failure and death. **Conclusions:** Despite the high morbimortality associated with CKD-MBD, routine biochemical parameters available for its diagnosis did not explain serious outcomes in kidney transplant patients, indicating that there are several other factors that contribute to these outcomes. In addition, there is a need for other markers for a better approach of CKD-MBD.

Keywords: Chronic kidney disease. Kidney transplant. Mineral and bone disorder. Hyperparathyroidism.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Efeito da retenção de fósforo provocada pela DRC no metabolismo mineral e ósseo	14
Gráfico 1. Evolução da mediana do cálcio no período de 12 meses antes a 12 meses após o TxR	41
Gráfico 2. Distúrbios do cálcio ao longo do período de 12 meses antes a 12 meses após o TxR	42
Gráfico 3. Evolução da mediana do fósforo no período de 12 meses antes a 12 meses após o TxR	43
Gráfico 4. Distúrbios do fósforo ao longo do período de 12 meses antes a 12 meses após o TxR	44
Gráfico 5. Mediana do PTH no período de 12 meses antes até 12 meses após o TxR	45
Gráfico 6. Prevalência de hiperparatireoidismo no período de 12 meses antes a 12 meses após o TxR	46
Gráfico 7. Variação do RFG entre as faixas de cálcio do período de 0 a 3 meses pós-TxR	49
Gráfico 8. Variação do RFG entre as faixas de PTH do período de 0 a 6 meses pós-TxR	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores de referência, unidades e métodos laboratoriais de medida dos parâmetros do metabolismo mineral e ósseo	35
Tabela 2. Características da população estudada	30
Tabela 3. Parâmetros laboratoriais do metabolismo mineral e ósseo no período pré-TxR	40
Tabela 4. Desfechos	40
Tabela 5. Mediana do cálcio nos períodos pré e pós-TxR	41
Tabela 6. Mediana do fósforo nos períodos pré e pós-TxR	42
Tabela 7. Mediana do PTH nos períodos pré e pós-TxR	44
Tabela 8. Mediana da vitamina D no período pós-TxR	46
Tabela 9. Mediana da FA no período pré-TxR até 6 meses após o TxR	47
Tabela 10. Variáveis independentes e desfecho fratura	47
Tabela 11. Variáveis independentes e desfecho perda do enxerto renal	48
Tabela 12. Variáveis independentes e desfecho óbito	51
Tabela 13. Análise multivariada dos preditores de óbito após o transplante renal	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1,25(OH) ₂ D	1,25-dihidroxi-vitamina D
25(OH)D	25-hidroxi-vitamina D
AVC	Acidente vascular cerebral
CaSR	Receptor sensor do cálcio
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
DMO-DRC	Doença mineral e óssea da doença renal crônica
DRC	Doença renal crônica
FA	Fosfatase alcalina
FGF23	Fator de crescimento de fibroblastos 23
FGFR	Receptor do FGF23
FRAX	<i>Fracture Risk Assessment Tool</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IMC	Índice de massa corpórea
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
OPG	Osteoprotegerina
PTH	Paratormônio
RFG	Ritmo de filtração glomerular
TxR	Transplante renal
VDR	Receptor da vitamina D
VE	Ventrículo esquerdo
RANK	Receptor ativador do fator nuclear kappa B
RANKL	Ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 Fisiopatologia da DMO-DRC	12
2.1.1 Papel central do fósforo	12
2.1.2 Efeitos do PTH	13
2.1.3 Progressão da doença renal e o metabolismo mineral e ósseo	14
2.1.4 Anormalidades minerais da DMO-DRC	15
2.1.4.1 Hiperfosfatemia	15
2.1.4.2 Distúrbios do cálcio	15
2.1.4.3 Hiperparatireoidismo	15
2.1.4.4 Deficiência de Klotho	16
2.1.4.5 Excesso de FGF23	16
2.1.4.6 Deficiência de calcitriol	16
2.2 Anormalidades ósseas da DMO-DRC	17
2.3 Calcificação extra esquelética da DMO-DRC	20
2.4 A doença mineral e óssea após o transplante renal	23
2.4.1 Anormalidades minerais da DMO-DRC após o transplante renal	23
2.4.1.1 Distúrbios do fósforo	23
2.4.1.2 Anormalidades do metabolismo do FGF23	24
2.4.1.3 Hiperparatireoidismo persistente	25
2.4.1.4 Distúrbios do cálcio	26
2.4.1.5 Distúrbios do metabolismo da vitamina D	27
2.4.2 Doença óssea após o transplante renal	28
2.4.3 Calcificação vascular após o transplante renal	31
3. OBJETIVOS	32
3.1 Objetivo geral	32
3.2 Objetivos específicos	32
4. MATERIAIS E MÉTODOS	33
4.1 Desenho do estudo	33
4.2 Aspectos éticos	33
4.3 Critérios de inclusão	33
4.4 Critérios de exclusão	33
4.5 Coleta de dados	34
4.6 Análise estatística	34
4.6.1 Análise descritiva	34
4.6.2 Análise da evolução dos parâmetros do metabolismo mineral e ósseo entre os períodos pré e pós-TxR	35
4.6.3 Análise dos desfechos fratura, perda do enxerto, RFG e óbito pós-TxR	36
5. RESULTADOS	39
5.1 Caracterização da amostra	39
5.2 Comparação dos parâmetros laboratoriais do metabolismo mineral e ósseo entre os períodos pré e pós-TxR	40
5.2.1 Cálcio	40
5.2.2 Fósforo	42
5.2.3 Paratormônio (PTH)	44
5.2.4 Vitamina D	46
5.2.5 Fosfatase alcalina (FA)	46
5.3 Desfechos	47
5.3.1 Fratura	47
5.3.2 Perda do enxerto renal	48
5.3.3 Ritmo de filtração glomerular (RFG)	48
5.3.4 Óbito	51
6. DISCUSSÃO	53
7. CONCLUSÃO	59
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma doença sistêmica. O rebaixamento da função renal tem repercussão em vários outros órgãos. A DRC gera um fenótipo clínico de inflamação, desnutrição, alteração do sistema nervoso autônomo e central, cardiopulmonar, vascular e doença mineral e óssea.¹

O distúrbio do metabolismo mineral e ósseo associado à DRC faz parte de um espectro clínico amplo, que engloba não apenas alterações ósseas, mas também alterações nos parâmetros do metabolismo mineral e calcificação extra esquelética. A doença mineral e óssea ganhou *status* de síndrome; e em 2006 o grupo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) redefiniu seu conceito.² O termo osteodistrofia renal, que se referia apenas às alterações histológicas ósseas, avaliadas por biópsia, foi substituído por doença mineral e óssea da doença renal crônica (DMO-DRC). A DMO-DRC é uma combinação de três componentes: anormalidades no metabolismo do cálcio, fósforo, PTH, fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) e vitamina D; anormalidades da remodelação, mineralização, volume, crescimento e resistência ósseas; e calcificação vascular e de outros tecidos moles.² A DMO-DRC se inicia precocemente no curso da DRC, é progressiva e praticamente universal no estágio 5 da doença.^{3,4} Ela está associada a um aumento da morbimortalidade nos pacientes com DRC.^{2,4}

O transplante renal (TxR) é a melhor opção de tratamento para os pacientes com DRC avançada. Ele reverte várias complicações da doença renal, melhora a qualidade de vida e prolonga a sobrevida.^{5,6} Entretanto, mesmo o TxR bem-sucedido, não reverte totalmente a DMO-DRC.^{5,7} Assim como nos pacientes portadores de DRC não transplantados, a DMO-DRC está associada a um aumento da morbimortalidade também nos pacientes transplantados renais.⁷

Esse estudo tem como objetivo avaliar o impacto da DMO-DRC, através dos parâmetros bioquímicos cálcio, fósforo, paratormônio (PTH), fosfatase alcalina (FA) e vitamina D nos desfechos fratura, perda do enxerto renal, ritmo de filtração glomerular (RFG) e óbito após o transplante renal.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fisiopatologia da DMO-DRC

2.1.1 Papel central do fósforo

O rebaixamento da função renal resulta em redução da excreção de fósforo e a retenção desse íon tem papel central na fisiopatologia da DMO-DRC, sendo o gatilho para o desenvolvimento da doença.⁸ A hiperfosfatemia estimula osteócitos e osteoblastos a sintetizarem o FGF23, uma fosfatonina, hormônio responsável por regular a excreção de fósforo. A elevação dos níveis de FGF23 é uma das alterações mais precoces da DMO-DRC.³ O FGF23 age através do receptor de FGF23 (FGFR), que só é funcional graças à presença da proteína transmembrana Klotho, que atua como seu co-receptor, e associado ao FGFR forma o complexo Klotho-FGFR⁹. Os dois principais efeitos do FGF23 são: o aumento da excreção renal de fósforo, via inibição dos co-transportadores de sódio e fósforo tipo 2 (NaPi-2a e NaPi-2c) no túbulo proximal, e a redução da produção de calcitriol. O FGF23 inibe a 1α -hidroxilase, enzima que converte a 25-hidroxi-vitamina D (25(OH)D), ou calcidiol, em sua forma ativa, a 1,25-dihidroxi-vitamina D (1,25(OH)₂D), ou calcitriol, e aumenta a atividade da 24-hidroxilase, enzima responsável pela degradação tanto do calcitriol quanto do calcidiol⁹. A redução da produção de calcitriol leva à diminuição da absorção de cálcio e fósforo no intestino. Tanto a hipocalcemia quanto a queda dos níveis de calcitriol são detectadas pelas glândulas paratireoides, via receptor sensor de cálcio (CaSR) e receptores da vitamina D (VDR), respectivamente, levando a hiperplasia da glândula e aumento da síntese e secreção de PTH.⁹ Além do efeito indireto da retenção de fósforo na redução da calcemia, via FGF23 e redução da síntese de calcitriol, existe também efeito direto do fósforo na redução da concentração de cálcio sérico livre. O fósforo também inibe diretamente a síntese de calcitriol pelo túbulo renal proximal, via inibição da 1α -hidroxilase, que ocorre pelo aumento de sua concentração nessa região por situações que geram sua retenção.^{10, 11} O fósforo parece ter também ação direta sobre as glândulas paratireoides contribuindo também para aumentar a secreção de PTH.^{12, 13} O fósforo exerce, portanto, ações direta e indireta na secreção de PTH, que tem como consequência o hiperparatireoidismo secundário à DRC.

Dentre todos esses fatores, a redução da concentração de cálcio é o principal estímulo para a secreção de PTH.¹¹ Graças ao aumento do PTH e FGF23, a maioria dos pacientes mantém

normofosfatemia até um RFG acima de 20mL/min.⁹ A hiperfosfatemia é, portanto, um marcador tardio da DMO-DRC.¹¹

2.1.2 Efeitos do PTH

O PTH tem como órgãos-alvo clássicos o osso e o rim. Ele age através da ligação no receptor tipo 1 (PTH1R) nos osteoblastos, osteócitos e células tubulares renais. No osso, a exposição contínua a níveis mais altos de PTH estimula a produção do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL) e reduz a produção de osteoprotegerina (OPG) pelos osteoblastos. O RANKL se liga a seu receptor RANK na superfície dos osteoclastos, estimulando sua atividade; e na superfície de seus precursores, estimulando sua diferenciação e sobrevivência. A OPG se liga ao RANKL, inibindo sua ligação com o RANK. O aumento da razão RANK/OPG tem como consequências a osteoclastogênese e o aumento da reabsorção óssea, que culmina com a liberação do cálcio do osso.¹⁴ Nos rins, o PTH tem ação semelhante ao FGF23 no túbulo proximal, e induz fosfatúria. Ele também estimula a 1 α -hidroxilase, aumentando a produção de calcitriol, e promove a reabsorção renal de cálcio no túbulo contorcido distal.¹⁵

A secreção de PTH é inibida pelo FGF23. O PTH e o calcitriol aumentam a secreção de FGF23, fechando a alça de regulação do metabolismo do cálcio e fósforo. A figura 1 resume o complexo mecanismo fisiopatológico da DMO-DRC.

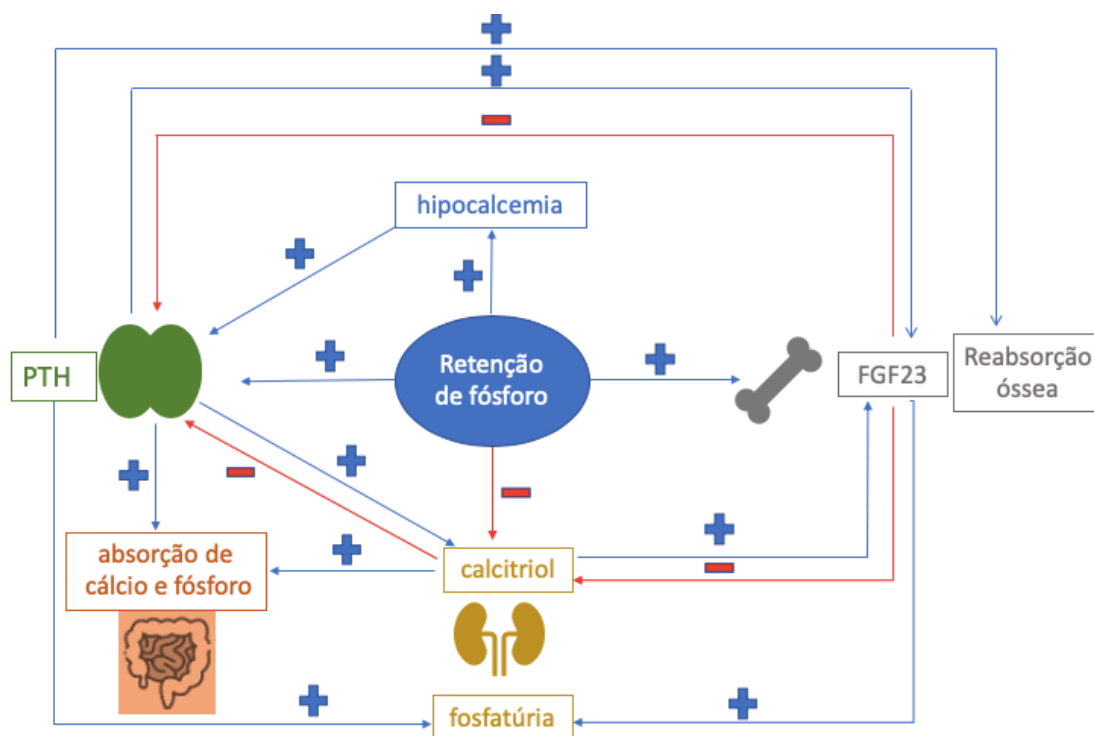


Figura 1. Efeito da retenção de fósforo provocada pela DRC no metabolismo mineral e ósseo

2.1.3 Progressão da doença renal e o metabolismo mineral e ósseo

Com a progressão da doença renal e perda de néfrons, os níveis elevados de FGF23 e PTH são insuficientes para evitar a hiperfosfatemia.¹⁶ A DRC gera uma resistência às ações do PTH e FGF23, o que também contribui para a progressão da DMO-DRC. Ocorre redução da expressão do co-receptor Klotho no rim e nas glândulas paratireóides, tornando a ação do FGF23 pouco efetiva. Consequentemente, o PTH se eleva bastante, mesmo na presença de altos níveis de FGF23.¹¹ O efeito do FGF23 na excreção renal de fósforo se atenua e o PTH se torna o principal responsável pela fosfatúria.¹⁶ O meio urêmico favorece a redução da expressão de PTHR1 no esqueleto e nos rins. Ocorre modificação da molécula de PTH, devido ao estresse oxidativo ocasionado pela DRC, o que compromete sua ação. Com o rebaixamento da função renal há acúmulo de fragmentos C-terminal de PTH, que tem efeito oposto àquele da molécula intacta.^{11,15} Esses mecanismos geradores de resistência às ações do PTH, associados à hiperfosfatemia, contribuem para a hiperplasia das glândulas paratireóides e aumento progressivo da produção de PTH. A hiperplasia glandular, que é inicialmente difusa e policlonal, progride para uma forma nodular monoclonal.⁴ A proliferação glandular está associada à redução da expressão de CaSR e VDR. As glândulas se tornam autônomas e não respondem mais aos estímulos inibitórios do cálcio e do calcitriol.⁴

A DRC em estágios mais avançados não tratada tem um perfil bioquímico mineral caracterizado por hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperparatireoidismo, deficiência de Klotho, aumento dos níveis de FGF23 e hipovitaminose D. Em longo prazo essas alterações são maléficas tanto para o esqueleto quanto para o sistema cardiovascular.

2.1.4 Anormalidades minerais da DMO-DRC

2.1.4.1 Hiperfosfatemia

Níveis elevados de fósforo estão associados a calcificação vascular, valvular e mortalidade na DRC.^{12,17} A transdiferenciação fenotípica osteocondrogênica da célula muscular lisa vascular, promovida pela hiperfosfatemia, é um componente fisiopatológico essencial na calcificação vascular. A célula muscular lisa vascular perde sua propriedade contrátil e começa a produzir matriz de colágeno e vesículas ricas em cálcio e fósforo, que iniciam o processo de calcificação da parede do vaso.¹⁷

2.1.4.2 Distúrbios do cálcio

A hipocalcemia prolongada pode causar disfunção miocárdica em portadores de DRC, mas raramente isso ocorre.¹⁸ Ela também está associada a maior mortalidade em estudos observacionais.¹⁹ Por outro lado, a hipercalcemia também é uma preocupação nesses pacientes. O tratamento da hipocalcemia e da hiperfosfatemia com quelantes a base de cálcio, em combinação com a redução da excreção renal de cálcio, levam a um balanço positivo desse íon nos portadores de DRC.²⁰ O cálcio tem efeito sinérgico com o fósforo no processo de calcificação vascular²¹ e esta calcificação é fator de risco independente de morbidade e mortalidade cardiovascular.^{22,23}

2.1.4.3 Hiperparatireoidismo

Em pacientes em hemodiálise, existe associação entre o hiperparatireoidismo com anormalidades na função do ventrículo esquerdo (VE), hipertrofia cardíaca^{12,18} e calcificação vascular.²⁴ Outros estudos demonstraram que níveis muito baixos de PTH se associaram a maior calcificação vascular e mortalidade em pacientes dialíticos.²⁵⁻²⁷ Estudos observacionais mostram uma associação em forma de U entre os níveis de PTH e a mortalidade.¹⁹ Além do

efeito no sistema cardiovascular, níveis inapropriados de PTH causam doença óssea, tanto de alto quanto de baixo remodelamento.¹¹

2.1.4.4 Deficiência de Klotho

O Klotho, altamente expresso no tecido renal, é clivado na sua porção transmembrana por proteases e secretado na circulação. A proteína clivada circula de forma sistêmica e é chamada de Klotho solúvel.²⁸ Ele tem múltiplos efeitos pleiotrópicos que levam à cito-proteção através de ações anti-oxidante, anti-fibrótica, anti-senescente, de preservação de células tronco e angiogênese. Tanto a expressão da proteína transmembrana quanto da sua forma solúvel se reduzem na DRC.²⁸ O fenótipo clínico da deficiência de Klotho é caracterizado por redução de sobrevida, remodelamento cardíaco, doença óssea, perda de massa muscular e hiperfosfatemia.²⁹ A redução do Klotho solúvel está associada com rigidez arterial em portadores de DRC,³⁰ e com mortalidade e eventos cardiovasculares em pacientes dialíticos.³¹ A queda da expressão do co-receptor Klotho gera uma resistência às ações do FGF23, levando à retenção de fósforo e aumento dos níveis de FGF23. Ao mesmo tempo, ocorre redução da ação inibitória do FGF23 nas glândulas paratireoides, acelerando o hiperparatireoidismo. A hiperfosfatemia, o excesso de FGF23 e o hiperparatireoidismo tem consequências nefastas para o sistema cardiovascular e esquelético. Em suma, o Klotho é uma proteína antienvhecimento e a DRC pode ser vista como um estado de envelhecimento prematuro.³²

2.1.4.5 Excesso de FGF23

Com a progressão da DRC, os níveis de FGF23 se tornam extremamente elevados. Além da hiperfosfatemia, principal estímulo à produção de FGF23, a redução da expressão do Klotho tem como efeito aumento ainda maior de sua síntese. Como o próprio FGF23 inibe a expressão do Klotho, isso se torna um ciclo vicioso, fechando uma alça de autoprodução dessa fosfatonina.³² Níveis elevados de FGF23 estão associados à hipertrofia de VE³³ e a um aumento de mortalidade de pacientes em hemodiálise.³⁴ O FGF23 parece ter um efeito direto nos cardiomiócitos por um mecanismo independente do Klotho,³³ através do FGFR tipo 4.^{28,35}

2.1.4.6 Deficiência de calcitriol

A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, ou calcitriol, forma ativa da vitamina D, é sintetizado nos rins via hidroxilação da $25(\text{OH})\text{D}$, ou calcidiol, pela 1α -hidroxilase.¹⁰ As principais ações do calcitriol no metabolismo mineral são: aumento da absorção de cálcio e fósforo no intestino e de cálcio no rim; e inibição da síntese de PTH pelas glândulas paratireoides.³⁶ Em situações de balanço negativo de cálcio, o calcitriol estimula a produção de RANKL pelos osteoblastos, mobilizando o cálcio do osso e contribuindo para a preservação da normocalcemia.³⁷ Os efeitos biológicos do calcitriol são mediados via VDR, expressado em vários tecidos humanos além do osso, como intestino e rim.³⁶ As funções da vitamina D não se restringem à manutenção da homeostase do cálcio e do fósforo. A vitamina D exerce efeitos pleiotrópicos em diversos tecidos. Ela atua na diferenciação e no crescimento celular, no sistema imune e cardiovascular e tem efeitos anti-proliferativo, anti-inflamatório, anti-fibrótico, de inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona e de relaxamento vascular.^{36,37} A deficiência de calcitriol na DRC ocorre não apenas pela perda de tecido renal, mas principalmente pela ação do FGF23 no rim, que inibe a 1α -hidroxilase.⁹ Ocorre também uma resistência às ações da vitamina D na DRC, pela redução da expressão do VDR e da afinidade de ligação do calcitriol com seu receptor.¹¹ As deficiências de calcitriol e calcidiol são muito comuns na DRC.³⁸ Já foi demonstrada associação da vitamina D com progressão da doença renal e morte em pacientes com DRC estágios 2-5,³⁵ com mortalidade cardiovascular em pacientes dialíticos³⁹ e com mortalidade geral em pacientes incidentes em hemodiálise.⁴⁰ Estudos observacionais mostraram que o tratamento de pacientes com DRC com vitamina D associaram-se a redução da mortalidade geral e cardiovascular, entretanto, isso não foi demonstrado em estudos controlados randomizados.⁴¹ Atualmente, a indicação do uso de calcitriol ou análogos da vitamina D nos portadores de DRC com melhor evidência é o tratamento do hiperparatireoidismo secundário.⁴²

2.2 Anormalidades ósseas da DMO-DRC

A doença óssea associada à DRC é conhecida como osteodistrofia renal. A biópsia óssea com marcação por tetraciclina é o padrão-ouro para o diagnóstico.⁴³ Existem três parâmetros utilizados para se avaliar a patologia óssea: o remodelamento (*turn over*), a mineralização e o volume ósseo (sistema TMV).² De acordo com esses parâmetros, define-se quatro tipos clássicos de lesão óssea: osteíte fibrosa cística, doença óssea adinâmica, osteomalácia e osteodistrofia urêmica mista. A osteíte fibrosa cística é caracterizada pelo aumento do remodelamento ósseo e mineralização normal; a doença óssea adinâmica, pela redução do remodelamento ósseo e acelularidade; a osteomalácia, pela redução do remodelamento ósseo e

mineralização anormal; e a osteodistrofia urêmica mista, pelo aumento do remodelamento ósseo e mineralização anormal.²

A prevalência da doença óssea adinâmica vem aumentando nas últimas décadas e estudos mostram que esse é o tipo mais comum de osteodistrofia renal atualmente. Esse fato pode ser explicado pelo aumento da proporção de idosos e diabéticos em diálise; e pelo tratamento da DMO-DRC com altas doses de vitamina D e cálcio oral.⁴⁴ O principal desfecho clínico da osteodistrofia renal são as fraturas ósseas. Tanto as doenças de alto quanto de baixo remodelamento aumentam a fragilidade óssea e o risco de fraturas.⁴⁵ Pacientes portadores de DRC tem risco maior de fratura quando comparados à população geral, e fraturas de quadril tem associação com maior morbimortalidade.^{43,46} A incidência de fraturas é significativamente maior em pacientes em hemodiálise em comparação com a população geral, com aumento relativo não ajustado de 3,7 vezes do risco de morte e de 4 vezes do desfecho combinado morte/rehospitalização.⁴⁷ A prevenção das fraturas deve ser, portanto, o principal objetivo na abordagem da doença óssea na DRC.

O diagnóstico da osteodistrofia renal tem como foco principal a distinção entre a doença de alto ou baixo remodelamento e é fundamental na abordagem da doença. Apesar de ser o padrão-ouro, a biópsia óssea tem importantes limitações. Ela é um procedimento oneroso, pouco disponível e invasivo.⁴⁸ Considera-se sua realização apenas se houver dúvida em relação à sintomatologia e às anormalidades dos parâmetros bioquímicos e se o resultado for comprometer o tratamento.⁴³ Apesar da avaliação da densidade mineral óssea por densitometria predizer o risco de fratura em portadores de DRC, ela não distingue os tipos de osteodistrofia renal.⁴³ A ferramenta *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX) se mostrou hábil para predizer o risco de fraturas osteoporóticas maiores em pacientes com RFG < 60mL/min/1,73m²,⁴⁹ mas ela não foi melhor que a medida isolada da densidade mineral óssea por densitometria⁵⁰ e não é usada rotineiramente no paciente renal crônico. O uso de biomarcadores tem valor diagnóstico limitado. Valores de PTH e fosfatase alcalina (FA) óssea se associam com o remodelamento ósseo, mas nenhum biomarcador isolado ou em combinação é robusto o suficiente para definir o tipo específico de osteodistrofia renal.⁴³

O PTH é tradicionalmente o parâmetro mais utilizado para o diagnóstico da doença óssea, baseado no remodelamento ósseo, já que este remodelamento depende muito do grau de hiperparatireoidismo.⁵¹ O estudo de Sprague *et al* (2016) mostrou que o PTH intacto é o melhor marcador para se diferenciar entre a doença de alto e de não alto remodelamento ou de baixo e de não baixo remodelamento, baseado nos alvos de PTH recomendados pelo KDIGO (2 a 9 vezes o limite superior da normalidade) ou do *National Kidney Foundation – Kidney Disease*

Outcomes Quality Initiative (NFK-KDOQI) (150-300 pg/ml)⁵¹. O valor ótimo de PTH na distinção entre a doença de baixo e de não baixo remodelamento foi de 104 pg/ml, e o valor ótimo para se diferenciar entre a doença de alto e de não alto remodelamento foi de 323 pg/ml. A FA óssea acrescentou um valor adicional não significativo ao valor do PTH no diagnóstico. Ainda nesse estudo, o outro biomarcador estudado, o P1NP (*amino-terminal propeptide of type I procollagen*) não melhorou em nada a acurácia diagnóstica. Valores de PTH entre 150-300 pg/ml não garantem ausência de doença óssea, podendo ocorrer tanto na doença de alto quanto de baixo remodelamento.⁵²

A FA óssea é uma enzima produzida por osteoblastos, está associada à formação óssea e é um marcador de remodelamento ósseo. Ela favorece a mineralização de tecidos através da inativação de inibidores da calcificação (pirofosfato inorgânico e osteopontina) e gera fósforo a partir da hidrólise de fosfatos orgânicos, substrato para a calcificação tecidual.⁵³ Na ausência de doença hepática colestática, a FA total reflete o aumento da FA óssea. Tanto a FA óssea quanto a total estão associadas com mortalidade cardiovascular, mortalidade por todas as causas e risco de fratura no paciente em diálise.⁴⁸ O já mencionado estudo de Sprague *et al* (2016) mostrou que a FA óssea foi um pouco melhor que o PTH para o diagnóstico de doença de baixo remodelamento, com um corte de 33,1 U/l, mas o mesmo não aconteceu para a doença de alto remodelamento.⁵¹

Apesar dos conhecidos benefícios da vitamina D na saúde óssea da população que não tem doença renal,⁵⁴ os valores de vitamina D no paciente portador de DRC que protegem contra fraturas são desconhecidos.⁴⁵ Entretanto, vários estudos mostraram uma relação entre vitamina D e saúde óssea em pacientes renais crônicos. No estudo de Coen *et al* (2005) pacientes com níveis de vitamina D ≤ 15 ng/ml tinham menor taxa de formação óssea e menor superfície trabecular de mineralização, independente dos níveis de PTH e calcitriol.⁵⁵ Ambrus *et al* (2011) mostraram que pacientes em hemodiálise com história de fraturas tinham níveis significativamente mais baixos de vitamina D em comparação com aqueles sem fratura.⁵⁶ Níveis mais baixos de vitamina D foram independentemente associados ao risco de fratura em uma análise multivariada. Os mesmos autores mostraram associação entre níveis baixos de vitamina D e redução da densidade mineral óssea em pacientes em hemodiálise. Vários estudos foram realizados para avaliar o papel da suplementação de vitamina D ativa e sua forma nutricional na DRC e na DRC estágio terminal, mas nenhum deles mostrou desfecho positivo em relação a fraturas.⁵⁷

A hiperfosfatemia está associada à redução da proliferação de osteoblastos, apoptose de osteoblastos e redução da formação óssea.⁴⁵ Entretanto, não existem evidências de que o tratamento da hiperfosfatemia e redução dos níveis de fósforo previnam fraturas.⁵⁸

O FGF23 tem um papel importante na mineralização óssea. Mas, em pacientes dialíticos a densidade mineral óssea não se correlaciona com os níveis de FGF23.⁴⁵

Outros biomarcadores de remodelamento ósseo, como o *C-terminal propeptide of procollagen 1* (P1CP), o *C-terminal crosslaps of collagen 1* (CTX) e o *tartarate-resistant acid phosphate 5b* (TRAP5b), não se associaram com a histomorfometria óssea e não existe indicação de seu uso na prática clínica.⁴⁸

2.3 Calcificação extra esquelética da DMO-DRC

O diagnóstico de DMO-DRC inclui a calcificação extra esquelética, que pode ser arterial, valvular ou miocárdica. A prevalência desse tipo de calcificação aumenta com a piora da função renal e é maior do que a encontrada na população geral. A calcificação cardiovascular está associada a eventos cardiovasculares e morte.²

A doença cardiovascular é a principal causa de morte em pacientes portadores de DRC^{5,23} e a DRC é fator de risco independente para eventos cardiovasculares.⁵⁹ A morbimortalidade cardiovascular é inversamente e independentemente associada à função renal, particularmente se $\text{RFG} < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$.⁶⁰ A mortalidade cardiovascular nos pacientes portadores de DRC dialítica é 10 a 30 vezes maior do que na população geral⁶¹ e os fatores de risco tradicionais de Framingham não explicam por completo a alta mortalidade cardiovascular do paciente portador de DRC.⁶²⁻⁶⁴ Isso sugere a existência de eventos patológicos específicos do estado urêmico, ou fatores de risco ditos não tradicionais, para se explicar essa mortalidade. A calcificação extra esquelética, que é um dos componentes da DMO-DRC, é um dos fatores que contribuem para a fisiopatologia da doença cardiovascular desses pacientes.^{65, 66}

O processo de calcificação é complexo, altamente regulado e envolve uma profunda interação do eixo osso-vaso. O rim é um intermediário fundamental nessa interação. Perturbações nesse eixo tem consequências devastadoras tanto para o esqueleto quanto para o sistema cardiovascular. Dentre os tipos de calcificação extra esqueléticas, a arterial é a mais ameaçadora.⁶⁷ Existem dois padrões de calcificação arterial, o que ocorre na camada íntima e o que ocorre na camada média. A calcificação da camada íntima está tipicamente relacionada à doença aterosclerótica, que está associada aos fatores de risco de Framingham e às citocinas

pró-inflamatórias. É um processo descontínuo, que envolve apenas as regiões das placas ateromatosas ricas em lípides.⁶⁸⁻⁷⁰ Esta calcificação da íntima está associada a instabilidade da placa ateromatosa e a eventos clínicos vâsculo-oclusivos (infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral).⁶⁹ A calcificação da camada média se restringe à camada muscular lisa vascular, é contínua e independe da presença de placas ateromatosas. Está relacionada à arteriosclerose, e tem como efeito o endurecimento e perda de elasticidade arterial. Os eventos clínicos associados a esse tipo de calcificação são a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a hipertrofia de VE. A arteriosclerose é vista em pacientes diabéticos, idosos e portadores de DRC.⁶⁸⁻⁷⁰ Os dois tipos de calcificação podem ser vistos na DRC, mas a calcificação da camada média é mais específica da doença renal.⁷⁰ Pacientes adultos e idosos portadores de DRC geralmente possuem os fatores de risco tradicionais de Framingham e a calcificação tanto da íntima quanto da média é muito frequente nesses casos.⁶⁸ Pacientes previamente hipertensos, diabéticos, portadores de síndrome metabólica e que desenvolvem DRC apresentam, além dos fatores de risco tradicionais, fatores de risco específicos da DRC, como a hiperfosfatemia, hipercalcemia e a redução da expressão do Klotho. Ocorre uma deposição mineral exuberante na camada média, superposta a um processo ateromatoso prévio, que culmina com um altíssimo risco cardiovascular.⁶⁷ Em adolescentes portadores de DRC, que habitualmente não tem os fatores de risco tradicionais, a calcificação da íntima é raramente vista, mas eles têm um fenótipo vascular que se compara ao de um paciente na faixa etária de 80 anos sem DRC, devido a calcificação da média arterial.⁶⁸ Pacientes renais crônicos que têm calcificação da camada média são mais jovens, têm menos fatores de risco tradicionais para aterosclerose, têm maior tempo de diálise e maior prevalência de distúrbios da homeostase do cálcio e do fósforo, quando comparados aos pacientes renais crônicos que tem calcificação da íntima.⁷¹ A calcificação da camada média tem como consequência o endurecimento arterial, medido pela velocidade de onda de pulso arterial, que está associado à queda do RFG e à maior morbimortalidade cardiovascular em pacientes renais crônicos.⁷² Portanto, a DRC é um estado de envelhecimento arterial prematuro, que tem como base fisiopatológica a calcificação vascular, mais especificamente da camada arterial média, que leva ao seu endurecimento, com aumento da velocidade de onda de pulso e da pressão de pulso.^{72,73} O desfecho clínico consequente são os eventos cardíacos não vâsculo-oclusivos, frequentes nessa população, como a morte súbita cardíaca, responsável pela maioria das mortes cardiovasculares nesses pacientes.⁷³

Antigamente, o processo de calcificação vascular era entendido como uma deposição passiva de cristais de cálcio e fósforo na parede do vaso. Atualmente, sabe-se que é um processo ativo e altamente regulado, que se assemelha à formação óssea fisiológica.⁶⁸ O ponto central da

fisiopatologia é a transdiferenciação fenotípica osteocondrogênica da célula muscular lisa vascular, desencadeada principalmente pela exposição a altos níveis de fósforo.^{17,68} A célula muscular lisa tem origem mesenquimal, assim como os osteoblastos, e é capaz de se diferenciar em resposta a certos estímulos como a entrada de cálcio e fósforo (via cotransportador PiT-1) nessas células.^{68,74} A transdiferenciação fenotípica se traduz pela supressão da expressão de proteínas contráteis da célula muscular lisa e expressão de proteínas reguladoras da mineralização, normalmente expressas nos ossos e cartilagens.⁶⁸ A célula diferenciada sob efeito do cálcio, fósforo, citocinas inflamatórias e espécies reativas de oxigênio secreta vesículas de matriz ricas em hidroxiapatita e pobres em inibidores da calcificação (fetuína A e proteína matriz Gla). As vesículas servem como matriz para o processo de calcificação e são ricas em fosfatase alcalina em suas membranas.⁷⁵ A FA provê uma fonte de fósforo a partir da degradação do pirofosfato que é um potente inibidor da calcificação, favorecendo o crescimento do cristal.^{68,74,75} Essa enzima está associada a calcificação vascular em pacientes dialíticos.⁷⁶

Níveis elevados de PTH geralmente estão associados a doença de alto remodelamento ósseo e têm o efeito de liberar mais cálcio e fósforo do osso para a circulação que, conforme descrito acima, são promotores da calcificação vascular.⁷⁴ Estudos mais antigos mostraram associação entre o hiperparatireoidismo secundário e a calcificação extra óssea, com melhora após paratireoidectomia.^{77,78} A doença de baixo remodelamento, mais especificamente a doença óssea adinâmica, caracteriza-se pela supressão do PTH e baixos níveis de fosfatase alcalina. O baixo remodelamento ósseo prejudica a capacidade do osso de atuar como tampão em casos de sobrecarga de cálcio. Estudos recentes mostraram que a doença de baixo remodelamento também está associada à calcificação arterial.^{79,80} Asci *et al* (2011) mostraram uma associação em forma de U entre o remodelamento ósseo e a calcificação arterial coronariana.⁸¹

A deficiência de Klotho vista na DRC também está associada à calcificação vascular.^{82,83} Além do seu efeito de melhorar a fosfatúria, o Klotho parece ter ação direta no vaso, inibindo a entrada de fósforo na célula muscular lisa vascular. O FGF23 não parece estar relacionado à calcificação vascular.⁸⁴

Níveis de vitamina D já foram inversamente associados com o risco de desenvolvimento de calcificação arterial coronariana em uma população de pacientes com e sem diagnóstico de DRC.⁸⁵ Em um estudo apenas com pacientes em hemodiálise os níveis de vitamina D nutricional e vitamina D ativa foram negativamente correlacionados com a velocidade de onda de pulso na aorta (medida do grau de endurecimento arterial) e positivamente associados com a distensibilidade da artéria braquial. Os escores de calcificação arterial não se relacionaram com os níveis de vitamina D nutricional ou ativa nesse estudo.⁸⁶ Entretanto, a administração

excessiva de vitamina D em portadores de DRC está associada com calcificação vascular.⁸⁷ A vitamina D parece reduzir os níveis de fetuína A que é um inibidor da calcificação vascular.⁶⁹ Além disso, a vitamina D em excesso aumenta os níveis de cálcio, fósforo e pode causar doença óssea adinâmica, fatores relacionados à calcificação vascular.⁸⁸

2.4 A doença mineral e óssea após o transplante renal

O transplante renal é o melhor tratamento para o paciente portador de DRC em estágio terminal. A mortalidade do paciente transplantado é menor do que a do paciente em hemodiálise.^{5,6} Entretanto, mesmo o transplante renal bem-sucedido não corrige totalmente a DMO-DRC que existia no período pré-transplante.^{5,7} Após um ano de transplante renal a maioria dos pacientes tem um RFG compatível com o estágio 3 da DRC. A doença mineral óssea do transplante renal é o reflexo da DMO-DRC preexistente associada a fatores específicos do período pós-transplante, como imunossupressão e função do enxerto.^{7,89} A doença mineral e óssea nesse período está associada a aumento da morbimortalidade dos pacientes transplantados renais e a disfunção do enxerto após o transplante.⁹⁰⁻⁹³

2.4.1 Anormalidades minerais da DMO-DRC após o transplante renal

2.4.1.1 Distúrbios do fósforo

A sobrecarga de fósforo é uma anormalidade universal no período pré-transplante e é o pilar da fisiopatologia da DMO-DRC.⁸ Em uma fase mais precoce após o transplante renal, ocorre classicamente uma queda rápida dos níveis de fósforo, para valores normais ou inferiores ao limite da normalidade.⁸⁹ A hipofosfatemia pode ocorrer em até 90% dos pacientes nos três primeiros meses após o transplante renal.⁹⁴ No estudo de Wolf *et al* (2016) o pico da hipofosfatemia ocorreu na segunda semana após o transplante renal, com melhora no final do primeiro ano.⁹⁵ A persistência do hiperparatireoidismo após o transplante é a principal causa de hipofosfatemia. O PTH age no rim funcionante, que agora é responsivo ao seu efeito fosfatúrico.⁹⁶ Níveis persistentemente elevados de FGF23 também contribuem para a fisiopatologia da hipofosfatemia após o transplante.⁹⁶⁻⁹⁹ O FGF23, assim como o PTH, aumenta a excreção renal de fósforo. Níveis relativamente altos de PTH e FGF23 agindo sobre um rim capaz de excretar fósforo geram hipofosfatemia. Além disso, o FGF23 reduz a produção de calcitriol, que limita a absorção intestinal de fósforo.⁹⁸ Apesar do PTH estimular a produção de

FGF23, o balanço negativo de fósforo após o transplante renal é sentido pelos osteócitos que reduzem sua produção. Esse é um dos motivos que explica a normalização mais rápida dos níveis de FGF23 em comparação ao PTH, e porque o hiperparatireoidismo é a principal causa da hipofosfatemia após o transplante renal.^{95,99} O uso de corticoides e diuréticos também está associado a fosfatúria nesses pacientes.⁹⁶ Portanto, a hipofosfatemia reflete a melhora da função excretora do rim e é geralmente, autolimitada. No estudo de Nakai *et al* (2019) a hipofosfatemia nos primeiros três meses após o transplante renal se associou com melhor sobrevida do enxerto renal.¹⁰⁰ Por outro lado, a hiperfosfatemia já foi associada ao aumento da mortalidade após transplante renal¹⁰¹ e à perda do enxerto renal.⁹¹ Em um estudo retrospectivo, Jeon *et al* (2017) mostraram que o nível sérico de fósforo medido um ano após o transplante renal teve uma associação em forma de U com a perda do enxerto e mortalidade do paciente.¹⁰² A associação da hiperfosfatemia com a mortalidade pode ser explicada pela calcificação vascular. Sabe-se que a calcificação vascular pode progredir em transplantados renais¹⁰³ e sua expansão prediz morbimortalidade cardiovascular nesses pacientes.¹⁰⁴ Não se sabe ao certo a causa da maior perda do enxerto associada a hiperfosfatemia, sendo as principais hipóteses o aumento da deposição de fosfato de cálcio no interstício renal e toxicidade tubular direta.¹⁰⁵ A maior mortalidade relacionada à hipofosfatemia um ano após o transplante renal pode ser explicada pelo pior estado nutricional do paciente (síndrome desnutrição – inflamação – caquexia), o que é corroborado pelo achado de maior taxa de infecção no grupo com fósforo mais baixo no estudo de Jeon *et al*.¹⁰² Além disso, nesse mesmo estudo, a hipofosfatemia que se manteve até o primeiro ano após o transplante se relacionou com o hiperparatireoidismo persistente, e já foi mostrada associação do hiperparatireoidismo com maior mortalidade e perda do enxerto renal em transplantados.¹⁰⁶

2.4.1.2 Anormalidades do metabolismo do FGF23

Os níveis de FGF23 no paciente portador de DRC são extremamente elevados, excedendo seu valor normal por um fator de 1000. Apesar de sofrer uma queda rápida, superior a 95% no período pós transplante imediato, o valor de FGF23 continua alto no terceiro mês após o transplante renal, quando comparado com pacientes portadores de DRC com o mesmo RFG. Contrariamente ao PTH, a persistência de altos níveis de FGF23 tende a se resolver com um ano de transplante e a função do enxerto é o principal determinante do FGF23 em longo prazo.⁷ Por esse motivo, a hipofosfatemia que dura após um ano do transplante é geralmente atribuída à persistência do hiperparatireoidismo após esse período.⁸⁹ Sabe-se que altos níveis

de FGF23 estão associados à hipertrofia de VE no período pré-transplante.³³ Após o transplante renal, a persistência do FGF23 elevado está associada a maior mortalidade cardiovascular, mortalidade por todas as causas e maior perda do enxerto.^{90,107}

2.4.1.3 Hiperparatireoidismo persistente

As células da glândula paratireoide, que sofrem hiperplasia no período pré-transplante, têm um tempo de vida de até 20 anos. Portanto, dependendo do grau de hiperplasia da glândula no período pré-transplante renal, o PTH pode permanecer elevado por um longo período, mesmo se a função do enxerto for normal.^{7,89} Quando a hiperplasia está em estágios iniciais (policlonal e difusa) e após o transplante ocorre normalização dos parâmetros minerais, como o cálcio, fósforo e vitamina D ativa, a possibilidade de regressão é maior. Além disso, a melhora da uremia tende a restaurar a expressão dos receptores CaSR, VDR e FGFR-Klotho nas glândulas paratireoides. Por outro lado, se a hiperplasia for nodular monoclonal, a glândula continua resistente às ações do cálcio, calcitriol e FGF23.^{89,108} Nesse caso, a possibilidade de reversão da hiperplasia é menor.¹⁰⁹ Esse tipo de hiperplasia relacionada à persistência do hiperparatireoidismo se caracteriza clinicamente por níveis altos de PTH após o transplante, associados à hipercalcemia, pois a glândula tem um padrão de secreção autônomo, insensível aos níveis de cálcio.¹¹⁰

O conceito e a prevalência de hiperparatireoidismo persistente após o transplante renal variam na literatura. Em uma revisão sistemática, os níveis de PTH após seis meses de transplante foram consistentemente mais baixos em comparação ao mês zero, com média de queda de 54%.¹¹¹ O efeito do transplante ocorreu principalmente nos primeiros seis meses e mudanças mínimas ocorreram após esse período. Após dois anos de transplante, mais de 50% dos pacientes ainda tinham níveis elevados de PTH. Evenepoel *et al* (2004) mostraram uma prevalência de hiperparatireoidismo persistente (definido como um valor de PTH $\geq 2,5$ vezes o limite superior da normalidade ou necessidade de paratireoidectomia) de 17% nos primeiros quatro anos após o transplante renal.⁹⁶ O maior declínio do PTH foi observado nos três primeiros meses. A gravidade do hiperparatireoidismo pós-transplante se correlacionou com o volume das glândulas paratireoides no período de uremia.⁹⁶ Wolf *et al* (2016) descreveram uma prevalência de hiperparatireoidismo persistente (definido como PTH > 65 pg/ml) de 80% durante o primeiro ano após o transplante, apesar da boa função do enxerto.⁹⁵ Em estudos mais recentes, Araújo *et al* (2018) e Kirnap *et al* (2020) mostraram uma prevalência de hiperparatireoidismo persistente após um ano de transplante, definidos como PTH > 100 pg/m

com cálcio iônico $> 5,3$ mg/d e PTH > 68 pg/m, respectivamente, de 14 e 62%.^{112,113} Um estudo avaliou o metabolismo mineral e ósseo após o transplante renal em longo prazo e o hiperparatireoidismo persistente (definido como um valor de PTH $\geq 2,5$ vezes o limite superior da normalidade) foi encontrado em 10,7% dos pacientes após 10 anos.¹¹⁴ Os principais fatores de risco associados ao hiperparatireoidismo encontrados nesses estudos foram os níveis elevados de PTH, cálcio, fósforo e fosfatase alcalina no momento do transplante, e maior tempo de diálise.^{95,96,112-114} Vários estudos relacionaram os níveis de PTH após o transplante renal com desfechos clínicos. O hiperparatireoidismo persistente está relacionado com perda do enxerto e mortalidade.^{2106,112,115,116} As principais hipóteses que explicam a associação do hiperparatireoidismo com a perda do enxerto renal são: a deposição de cristais de fosfato de cálcio nos rins, que leva a lesão tubular e fibrose intersticial, causada pela hipercalcemia e pelo aumento da excreção de fósforo devido ao hiperparatireoidismo; e a calcificação vascular dos vasos que irrigam o enxerto, que pode interferir na qualidade da anastomose e na vascularização do enxerto renal.^{106,115,117} Especula-se que a maior mortalidade esteja relacionada aos efeitos deletérios do PTH no sistema cardiovascular.¹¹⁸ Dados sobre a relação entre níveis de PTH no período pré-transplante e desfechos clínicos no pós-transplante são mais escassos. Roodnat *et al* (2006) mostraram que altos níveis de PTH no período pré-transplante renal se associaram a maior risco de perda do enxerto.¹¹⁷ Ao contrário, Isaksson *et al* (2018) mostraram que níveis mais baixos de PTH no período pré-transplante estão associados a maior risco de evento cardiovascular no período pós-transplante.¹¹⁹ A associação de níveis baixos de PTH com piores desfechos cardiovasculares já foi demonstrada em pacientes dialíticos e essa é uma das hipóteses que explica o achado desse estudo.^{25-27, 119} Outra possível explicação é a doença óssea associada ao PTH reduzido, habitualmente de baixo remodelamento, que reduz a capacidade óssea de atuar como tampão para o excesso de cálcio e fósforo, favorecendo a calcificação vascular.^{79,80} Apesar dessas associações, atualmente não existe na literatura um valor de PTH para se indicar a paratireoidectomia antes do transplante, ou um valor que contraindique o próprio transplante renal.

2.4.1.4 Distúrbios do cálcio

A calcemia parece seguir um padrão bifásico após o transplante renal bem-sucedido. Inicialmente, os níveis de cálcio caem, possivelmente devido à cessação do uso de quelantes a base de cálcio e análogos da vitamina D. Após esse período, ocorre elevação dos níveis de cálcio e a hipercalcemia se torna um achado comum, principalmente entre três e seis meses

após o transplante.^{7,108} Wolf *et al* (2016) mostraram que a hipercalcemia se desenvolve em até 50% dos pacientes transplantados, com pico em oito semanas e posterior queda progressiva até o final do primeiro ano, quando se estabiliza.⁹⁵ Os principais fatores envolvidos na fisiopatologia da hipercalcemia são: o hiperparatireoidismo persistente associado à redução da resistência óssea às ações do PTH, que tem como consequência a liberação de cálcio do osso para o sangue; e o aumento dos níveis de vitamina D ativa, que tem sua produção reestabelecida pelo enxerto renal funcionante, que não sofre mais a inibição do FGF23, que tem seus níveis reduzidos no período pós transplante.^{97,120} Os principais fatores de risco para a hipercalcemia são o hiperparatireoidismo persistente, que está associado a um hiperparatireoidismo mais grave antes do transplante, e níveis mais altos de cálcio no período pré-transplante.^{95,121} Vários estudos mostraram a associação da hipercalcemia com pior desfecho renal.^{91,101,122,123} O impacto negativo da hipercalcemia no enxerto renal pode ser secundário a nefrocalcinose do enxerto, nos casos crônicos; ou pelo efeito vasoconstritor, aquarético e diurético do cálcio no rim, visto na hipercalcemia aguda.^{124,125} O primeiro estudo retrospectivo que avaliou calcificações túbulo-intersticiais em biópsias protocolares com zero, seis e 12 meses após o transplante renal mostrou que a calcificação túbulo-intersticial foi mais comum em pacientes com hipercalcemia.¹²⁶ A hipercalcemia após o transplante renal também foi associada com maior mortalidade. Especula-se que a calcificação vascular esteja envolvida na fisiopatologia.^{91,101}

2.4.1.5 Distúrbios do metabolismo da vitamina D

O calcitriol, forma ativa da vitamina D, tende a aumentar progressivamente após o transplante renal bem-sucedido, até se normalizar após um ano de transplante. A recuperação da função renal após o transplante, o PTH inapropriadamente alto e a hipofosfatemia são responsáveis pelo aumento da conversão do calcidiol em calcitriol pelos rins.¹²⁷ Apesar do FGF23 inibir a produção de calcitriol, seus níveis tendem a se reduzir mais rapidamente após o transplante renal, melhorando a produção de calcitriol nos primeiros meses após o transplante. Evenepoel *et al* (2007) mostraram que uma boa função renal após o transplante foi o principal fator preditor do aumento dos valores de calcitriol; enquanto altos níveis de FGF23 e baixos níveis de PTH foram independentemente associados a baixos níveis de calcitriol.¹²⁸ Ao contrário da forma ativa, a insuficiência de calcidiol (< 30 ng/ml) é comum nos transplantados renais em longo prazo.^{7,111,129} Bienaimé *et al* (2013) mostraram associação direta entre baixos níveis de 25(OH)D, RFG e fibrose intersticial aos 12 meses de transplante.¹³⁰ Keyzer *et al*

(2015) mostraram associação independente entre baixos níveis de 25(OH)D e mortalidade por todas as causas em transplantados renais.¹³¹ Um nível de 25(OH)D < 12 ng/ml associou-se com um rápido declínio do RFG em transplantados com função renal estável. Não foi identificada associação entre níveis de calcitriol e RFG e a associação do calcitriol com a perda do enxerto ou mortalidade foi dependente da função renal nesse estudo.¹³¹ A suplementação de análogo da vitamina D ativa se mostrou benéfica para redução de proteinúria em transplantados renais, apesar desse desfecho não ter sido considerado como primário nos estudos.^{132,133} Outros estudos mostraram que a suplementação desse análogo após o transplante renal reduziu a presença de fibrose, associou a melhora da densidade mineral óssea e a redução do PTH.^{134, 135, 136} Vários estudos avaliaram o benefício da reposição de vitamina D em transplantados renais. Em relação aos desfechos cardiovasculares, Siggenc *et al* (2010) mostraram efeitos benéficos da vitamina D ativa no perfil lipídico e glicêmico.¹³⁷ Sobre a associação entre o uso de vitamina D ativa e desfechos renais, estudos que utilizaram vitamina D para tratamento da osteoporose mostraram que os pacientes osteoporóticos tratados apresentaram menos rejeição do que os não tratados.^{138,139} A suplementação de vitamina D nutricional se mostrou eficaz no tratamento do hiperparatireoidismo persistente após o transplante renal, sem efeitos colaterais importantes, como piora da hipercalcemia.^{140,141} Alguns estudos mostraram melhora da densidade mineral óssea após o transplante renal com o uso de vitamina D nutricional.¹⁴²⁻¹⁴⁴

2.4.2 Doença óssea após o transplante renal

No momento do transplante, habitualmente, a estrutura óssea do paciente renal crônico não é normal. Além da osteodistrofia renal, que faz parte do diagnóstico da DMO-DRC, outros fatores participam da fisiopatologia da doença óssea, como idade, sexo, etiologia e duração da DRC, uso de medicamentos, disfunção gonadal e distúrbios metabólicos. A doença óssea no período pós-transplante renal é resultado da doença óssea preexistente somada ao dano ósseo que se inicia após o transplante, que é influenciado pelas drogas imunossupressoras, hiperparatireoidismo persistente e função do enxerto renal.⁷ A doença óssea aumenta o risco de fratura, hospitalização e mortalidade do paciente. Os principais tipos de doença óssea no paciente transplantado renal são fratura óssea, osteodistrofia renal, osteoporose e osteonecrose.¹⁴⁴

Nos primeiros cinco anos após o transplante, até 22,5% dos pacientes podem sofrer fratura óssea, incidência quatro vezes maior do que na população geral.¹⁰⁸ Dez por cento dos transplantados renais terão uma fratura na vida.¹⁴⁵ Em comparação com os pacientes em diálise,

o risco de fratura é 34% maior nos três primeiros anos de transplante.¹⁴⁴ Pacientes com fratura têm mortalidade 60% maior do que a população geral.¹⁰⁸ Jiménez *et al* (2016) avaliaram a prevalência de fratura vertebral em longo prazo, 10 anos após o transplante, em pacientes com função renal estável (média de creatinina de 1,7 mg/dl), e encontraram uma prevalência de 61%, sendo a maioria leve.¹⁴⁶ A densidade mineral óssea no trocanter, assim como níveis maiores de PTH com um ano de transplante foram os fatores de risco para fratura vertebral nesse estudo.¹⁴⁶ Entretanto, estudos mais recentes mostraram uma queda na taxa de fraturas, provavelmente relacionada a melhora do tratamento da osteodistrofia renal pré-transplante e ao menor uso de corticosteroides após o transplante renal.¹⁴⁵ Um estudo prospectivo recente mostrou incidência de fratura de 14,1/1000 transplantados/ano e associação entre densidade mineral óssea baixa no quadril e colo do fêmur com fratura. O PTH e outros biomarcadores de remodelamento ósseo falharam em prever fraturas nesse estudo.¹⁴⁷ Esses estudos corroboram a recomendação do *KDIGO chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD)* 2017, que indica o uso mais frequente da densitometria óssea para se prever fratura em todos os espectros da doença renal, incluindo os transplantados.⁴²

A doença óssea adinâmica é atualmente o principal tipo de lesão óssea encontrada em pacientes portadores de DRC no período pré-transplante renal.⁴⁴ Estudos com biópsia óssea após o transplante renal são escassos e recrutaram poucos pacientes, por isso, pouco se sabe sobre a evolução da osteodistrofia renal preexistente no período pós-transplante. Em um estudo com biópsia óssea após dois anos de transplante renal, Neves *et al* (2013) mostraram que 82% dos pacientes tinham alteração em pelo menos um dos parâmetros do sistema TMV.¹⁴⁸ Em relação ao remodelamento ósseo, ele foi normal em 48% dos pacientes, alto em 26% e baixo também em 26%. Quarenta e oito por cento desses pacientes tinha mineralização atrasada e 37% tinham o volume ósseo reduzido.¹⁴⁸ Evenepoel *et al* (2017) realizaram biópsias ósseas pareadas no momento do transplante renal e um ano após a cirurgia.¹⁴⁹ A mineralização e o volume ósseo estavam normais em 83,3% e 91,7%, respectivamente, e houve pouca alteração nesses parâmetros um ano após o transplante renal.¹⁴⁹ No momento do transplante renal, o remodelamento ósseo estava normal em 52,8% dos pacientes, alto em 2,8% e baixo em 44,4%. Um ano após o transplante renal, 36% dos pacientes tinham remodelamento ósseo normal e 64%, remodelamento ósseo baixo. A dose acumulada de corticoide se associou com perda óssea trabecular. Não houve associação entre perda óssea e PTH.¹⁴⁹ Carvalho *et al* (2016) realizaram biópsia renal em pacientes transplantados renais após dois meses, dois e cinco anos após o transplante.¹⁵⁰ Houve redução da atividade óssea, sugerindo aumento do risco de doença óssea adinâmica e perda de volume ósseo.¹⁵⁰ Mais recentemente, Keronen *et al* (2019) realizaram

biópsias ósseas em pacientes em diálise e a repetiram após dois anos de transplante, ou após dois anos da biópsia de base, caso o paciente não fosse transplantado.¹⁴⁵ A proporção de paciente com doença de alto remodelamento caiu de 63% para 19% dois anos após o transplante renal, enquanto a doença de baixo remodelamento aumentou de 26% para 52%.¹⁴⁵ Nos pacientes que permaneceram em diálise, a proporção de doença de alto remodelamento caiu de 69% para 31% e a de baixo remodelamento aumentou de 8% para 38%.¹⁴⁵ A mineralização óssea anormal aumentou nos pacientes que transplantaram. Os parâmetros bioquímicos minerais analisados (cálcio, fósforo, 25(OH)D, PTH, FA óssea e osteocalcina) e a densitometria óssea não se associaram às alterações histomorfométricas da biópsia óssea.¹⁴⁵ Esses estudos mostram uma tendência de declínio do remodelamento ósseo após o transplante renal. A doença de baixo remodelamento e defeito de mineralização óssea prevalecem após o transplante. Outro fato notável é a ausência de correlação entre os parâmetros bioquímicos, muito mais disponíveis, e os achados da biópsia óssea, que raramente é realizada após o transplante renal.

A osteoporose é uma doença óssea caracterizada por alterações micro estruturais que resultam em redução da massa óssea, fragilidade óssea e predisposição a fraturas.¹⁴⁴ Sua prevalência em transplantados renais é próxima de 30%.¹⁰⁸ A perda óssea após o transplante renal é rápida e a densidade mineral óssea se reduz em 4-10% nos primeiros seis meses após o transplante.¹⁴⁴ Entretanto, recentemente alguns estudos mostraram redução na incidência de perda óssea após o transplante renal, refletindo o uso mais atual de protocolos com minimização da dose de corticosteroides.^{149,151} O uso dessa classe de medicamento é um dos principais fatores implicados no desenvolvimento de osteoporose após o transplante renal. Corticosteroides provocam redução da densidade mineral óssea, tanto através da diminuição da formação óssea quanto da sua densidade, principalmente no osso trabecular do esqueleto axial.¹⁴⁴ Essa classe de medicamento reduz a diferenciação e a proliferação dos osteoblastos, estimula sua apoptose, assim como a dos osteócitos. Além disso, exerce efeitos indiretos sobre o osso, pela redução da síntese de testosterona, estrógeno e andrógenos adrenais.¹⁴⁴ Outros fatores associados à perda de massa óssea foram mostrados no estudo de Evenepoel *et al* (2019), como idade, sexo feminino, índice de massa corpórea (IMC), níveis elevados de PTH e de FA óssea.¹⁴⁷ A perda de massa óssea é fator preditor de fratura, desfecho associado a alta morbimortalidade do paciente, conforme já descrito anteriormente.

A osteonecrose ou necrose óssea avascular caracteriza-se patologicamente por morte do tecido ósseo, e tem uma forte relação com o uso de corticosteroides.¹²⁵ Diferentes estudos mostram uma prevalência entre 3-40%, mas, assim como a osteoporose, essa prevalência vem caindo nos últimos anos devido ao uso de protocolos de imunossupressão com doses menores

de corticosteroides.¹²⁵ Recentemente, Felten *et al* (2019) mostraram uma incidência de osteonecrose de 2,2% após o transplante renal.¹⁵² IMC $\geq$ 26 Kg/m² e maior dose acumulada de corticosteroides foram fatores preditores de osteonecrose. A dose de manutenção de corticosteroides foi baixa, porém o tratamento de rejeição contribuiu para o aumento da dose acumulada nesse estudo.¹⁵² O hiperparatireoidismo também já foi associado à osteonecrose em transplantados renais.¹⁵³

2.4.3 Calcificação vascular após o transplante renal

A DRC em estágio terminal é a condição de mais alto risco cardiovascular, entre todas as categorias de risco.¹⁵⁴ A principal causa de mortalidade do paciente transplantado com enxerto renal funcional é a cardiovascular, seguida de causa infecciosa.¹⁵⁵ Nas últimas duas décadas houve uma tendência de redução da mortalidade do paciente transplantado renal. Apesar da menor prevalência de doença cardiovascular no paciente transplantado comparado ao paciente em tratamento dialítico,⁵ o risco cardiovascular do paciente transplantado renal permanece maior do que o da população geral.¹⁵⁴

A DMO-DRC, através das alterações que envolvem o eixo osso-vaso, está implicada na fisiopatologia da calcificação vascular e contribui para o aumento da mortalidade por essa causa.¹⁵⁴ O transplante renal não reverte a calcificação vascular existente no período dialítico, e na verdade, ela pode progredir após o transplante.¹⁵⁶ Assim como no paciente em tratamento dialítico, a calcificação arterial coronariana em transplantados renais também prediz eventos cardiovasculares e mortalidade.¹⁵⁷ Mazzaferro *et al* (2009) mostraram associação independente do hiperparatireoidismo persistente com a progressão da calcificação arterial coronariana em transplantados renais.¹⁵⁸ O hiperparatireoidismo persistente após o transplante renal também foi associado a mortalidade por todas as causas.¹⁰⁶ Outro estudo mostrou associação entre a progressão da calcificação arterial com níveis reduzidos de 25(OH)D e níveis mais altos de fósforo.¹⁰³ A hiperfosfatemia e a hipercalcemia após o transplante renal se associaram com maior mortalidade por todas as causas no estudo de Moore *et al* (2011).¹⁰¹ Níveis elevados de FGF23 também já foram associados a maior mortalidade após o transplante renal.⁹⁰

Diante de todas estas evidências, conclui-se que a DMO-DRC tem profunda associação com desfechos clínicos relevantes no paciente transplantado renal. Mais estudos são necessários para se encontrar níveis ideais para os parâmetros bioquímicos minerais, na tentativa de otimizar o tratamento e minimizar o efeito da doença tanto do sistema esquelético quanto no cardiovascular.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Avaliar o impacto da DMO-DRC no risco de fratura, perda do enxerto renal, RFG do enxerto no primeiro ano e óbito após o TxR.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever a evolução dos parâmetros bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo (cálcio, fósforo, PTH, vitamina D e FA) durante os períodos pré e pós-TxR.
- Descrever a prevalência dos distúrbios de cálcio, fósforo e PTH nos períodos pré e pós-TxR.
- Correlacionar os parâmetros bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo (cálcio, fósforo, PTH, vitamina D e FA) do período pré-TxR com os desfechos fratura, perda do enxerto renal, RFG e óbito após o TxR.
- Correlacionar os parâmetros bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo (cálcio, fósforo, PTH, vitamina D e FA) do período pós-TxR com os desfechos fratura, perda do enxerto renal, RFG e óbito após o TxR.

4 MATERIAS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

O presente estudo é uma coorte retrospectiva que analisou uma população de pacientes com DRC estágio 5 dialítica que foi submetida a transplante renal na Santa Casa de Belo Horizonte entre 2008 a 2018. O estudo adotou a metodologia quantitativa e o desenho descritivo retrospectivo.

4.2 Aspectos éticos

Considerando que as informações utilizadas pelo estudo estão contidas em uma base de dados já existente, não haverá exposição dos participantes a situações desgastantes, coletas de material biológico, constrangimento ou a novas terapêuticas, não há riscos significativos para a população a ser estudada. Importante salientar que as informações individuais obtidas serão mantidas em caráter confidencial e que a identidade dos participantes não será conhecida, mantendo-se o anonimato dos mesmos. O estudo será realizado seguindo as normas que regem pesquisas com seres humanos.

4.3 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- Idade maior ou igual a 18 anos.
- Diagnóstico de DRC em tratamento dialítico no período pré-TxR.
- Ter sido submetido a transplante renal na Santa Casa de Belo Horizonte entre 2008 e 2018.
- Ter sido acompanhado no ambulatório de transplante renal da Santa Casa de Belo Horizonte.

4.4 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- Ausência de função do enxerto renal após o transplante
- Paratireoidectomia pré ou pós-TxR.

4.5 Coleta de dados

Todos dados foram coletados de prontuários físicos e eletrônicos dos pacientes dialíticos e do ambulatório de transplante renal da Santa Casa de Belo Horizonte.

4.6 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas através do software estatístico R (versão 3.6.3. *Copyright © 2020 The R Foundation for Statistical Computing*).

4.6.1 Análise descritiva

A análise descritiva foi calculada para as variáveis independentes: idade ao TxR, sexo, tipo de TxR (doador falecido ou doador vivo), presença de diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença cardiovascular (DCV), exames pré e pós-TxR de cálcio, fósforo, PTH, vitamina D e FA total; assim como para os desfechos fratura, perda do enxerto renal, ritmo de filtração glomerular (RFG) com 1 ano pós-TxR e óbito. As variáveis categóricas foram descritas em percentual. As variáveis contínuas de distribuição normal foram expressas em forma de médias e desvio padrão; as contínuas de distribuição não normal, em medianas e intervalo interquartil.

A doença cardiovascular foi definida como presença de doença arterial coronariana comprovada por cateterismo cardíaco, história de infarto agudo do miocárdio (IAM) ou acidente vascular cerebral (AVC). A presença de fratura foi definida a partir de dados clínicos dos prontuários dos pacientes. O hiperparatireoidismo foi definido como valor de PTH acima do valor de referência do laboratório, citado abaixo.

Em relação aos parâmetros laboratoriais do metabolismo mineral e ósseo avaliados nesse estudo, os valores de referência, as unidades de medida e o método laboratorial foram:

Tabela 1. Valores de referência, unidades e métodos laboratoriais de medida dos parâmetros do metabolismo mineral e ósseo

Exame	Valor de referência	Unidade	Método
Cálcio	8,4 – 10,2	mg/dl	Arsenazo III
Fósforo	2,3 – 4,7	mg/dl	Fosfomolibdato
PTH molécula intacta	12 – 88	pg/ml	Quimiluminescência
FA	65 – 300	U/l	Cinético otimizado
Vitamina D	>20	ng/ml	Quimiluminescência

Notas: PTH - paratormônio. FA - fosfatase alcalina.

O termo vitamina D no estudo se refere a 25(OH)D, principal forma circulante no sangue. A deficiência de vitamina D foi considerada como níveis de 25(OH)D < 20 ng/ml).

O RFG foi analisado através das médias dos valores obtidos durante o primeiro ano de transplante. Ele foi estimado pela equação CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) e expresso em ml/min/1,73m². A estimação do RFG por esse método, expressa em uma única equação, tem a seguinte fórmula:¹⁵⁹

$$RFG = 141 * \min(CrS/\kappa, 1)^{\alpha} * \max(CrS/\kappa, 1)^{-1.209} * 0.993^{Idade} * 1.018 [se\ sexo\ feminino] * 1.159 [se\ negro]$$

Nessa fórmula, CrS se refere à creatinina sérica; o valor de κ é de 0,7 para mulheres e 0,9 para homens; o valor de α é de -0,329 para mulheres e -0,411 para homens; min se refere ao mínimo de CrS/ κ ou 1; e max se refere ao máximo de CrS/ κ ou 1.

4.6.2 Análise da evolução dos parâmetros do metabolismo mineral e ósseo entre os períodos pré e pós-TxR

Os valores das variáveis bioquímicas cálcio, fósforo, PTH, FA e vitamina D no período pré-TxR foram representados pela média dos resultados dos exames coletados durante o ano anterior ao transplante renal.

Para comparação das medianas de cálcio, fósforo e PTH nos períodos pré e pós-TxR foi utilizado o teste não paramétrico de Friedman para dados longitudinais. Os resultados de cálcio e o fósforo foram analisados nos seguintes períodos durante o primeiro ano após o TxR: 0 a 3 meses, 3 a 6 meses e 6 a 12 meses. O PTH pós-TxR foi estudado nos períodos de 0 a 6 meses e de 6 a 12 meses.

Para a comparação das médias de FA entre os períodos pré e pós-TxR foi realizado o teste paramétrico t de Student para amostras pareadas. A FA foi estudada no período pós-TxR de 0 a 6 meses.

Por falta de dados, a vitamina D não foi estudada no período pré-TxR. Ela foi analisada apenas no período de 0 a 6 meses e 6 a 12 meses após o TxR. Foi utilizado o teste t de Student para amostras pareadas.

Para se comparar a frequência dos distúrbios do cálcio, fósforo e PTH antes e após o TxR, foi utilizado o teste exato de Fischer.

4.6.3 Análise dos desfechos fratura, perda do enxerto, RFG e óbito no período pós-TxR

A quantidade de pacientes com os desfechos fratura, perda do enxerto e óbito que possuíam dados no período pós-TxR para as variáveis cálcio, fósforo, PTH, vitamina D e FA foi insuficiente pra modelagem.

A variável vitamina D do período pré-TxR não foi correlacionada com os desfechos, por falta de dados.

a) Desfecho fratura:

Para a comparação das médias das variáveis cálcio, fósforo, PTH e FA pré-TxR, entre os grupos com ou sem fratura, foi utilizado o teste paramétrico t de Student.

b) Desfecho perda do enxerto renal:

Para a comparação das médias das variáveis cálcio e fósforo pré-TxR, entre os grupos com perda ou não do enxerto renal, foi utilizado o teste paramétrico t de Student.

Para comparação das medianas das variáveis PTH e FA pré-TxR entre os grupos com ou sem esse mesmo desfecho, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney-Wilcoxon.

c) Desfecho óbito:

Para a comparação das médias das variáveis cálcio, fósforo e PTH pré-TxR, entre os grupos que apresentaram ou não o desfecho óbito, foi utilizado o teste paramétrico t de Student.

Para a comparação das medianas da variável FA pré-TxR, entre os grupos com esse mesmo desfecho, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney-Wilcoxon.

Foi realizada ainda análise de sobrevivência pelo estimador de Kaplan Meier para as diferentes faixas das variáveis do metabolismo mineral e ósseo no período pré-TxR, sendo elas:

- PTH < 150 pg/ml, entre 150 e 300 pg/ml, entre 300 e 800 pg/ml e > 800 pg/ml;
- Cálcio < 8,5 mg/dl, entre 8,5 e 10,5 mg/dl e > 10,5 mg/dl; cálcio < 8,5 mg/dl ou > 8,5 mg/dl;
- Fósforo < 2,5 mg/dl, entre 2,5 e 5,5 mg/dl e > 5,5 mg/dL; fósforo < 5,5 mg/dl ou > 5,5 mg/dl;
- FA < 120 U/l ou > 120 U/l.

Os valores utilizados na definição dessas faixas foram baseados nos protocolos locais da Secretaria de Saúde para tratamento da DMO-DRC.

Para todos os desfechos descritos acima (fratura, perda do enxerto renal e óbito) foi realizada regressão logística multivariada para avaliar a influência das variáveis do metabolismo mineral e ósseo (cálcio, fósforo, PTH e FA), das comorbidades (HAS, DM e DCV) e das características da população (idade ao TxR e sexo) nesses desfechos.

d) Desfecho RFG

Para a quantificação da força da relação entre as variáveis contínuas cálcio, fósforo, PTH e FA nos períodos pré e pós-TxR e para vitamina D pós-TxR com o RFG foi realizada correlação linear de Pearson.

Foi realizada comparação entre as medianas do RFG de acordo com diferentes faixas das variáveis do metabolismo mineral e ósseo, tanto no período pré quanto pós-TxR. As faixas definidas para cada variável foram:

- PTH < 150 pg/ml, entre 150 e 300 pg/ml, entre 300 e 800 pg/ml e > 800 pg/ml;
- Cálcio < 8,5 mg/dl, entre 8,5 e 10,5 mg/dl e > 10,5 mg/dl; cálcio < 8,5 mg/dl ou > 8,5 mg/dl;
- Fósforo < 2,5 mg/dl, entre 2,5 e 5,5 mg/dl e > 5,5 mg/dL; fósforo < 5,5 mg/dl ou > 5,5 mg/dl;
- FA < 120 U/l ou > 120 U/l.
- Vitamina D < 20 ng/ml ou > 20 ng/ml

Em relação às técnicas de análise, foram utilizados os testes não paramétricos para amostras independentes de Kruskal Wallis e Tukey-Kramer (Nemenyi) se mais de dois níveis de comparação ou teste não paramétrico de Mann-Whitney-Wilcoxon se dois níveis em comparação. O teste paramétrico T Student foi utilizado para as variáveis de distribuição normal com dois níveis de comparação.

A mediana do RFG também foi comparada entre os grupos de acordo com a presença de comorbidades (DM, HAS e DCV) através do teste não paramétrico de Mann-Whitney-Wilcoxon.

Foi realizada também regressão linear multivariada, para o desfecho RFG e as variáveis preditoras cálcio, fósforo, PTH, FA nos períodos pré e pós-TxR, vitamina D pós-TxR, idade, sexo e presença de comorbidades (HAS, DM, DCV).

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra:

A amostra final do estudo foi composta por 207 pacientes, sendo 85 (41%) do sexo feminino e 122 (59%) do sexo masculino. A mediana de idade foi de 47,1 anos. Em quase metade dos casos não foi possível determinar a etiologia da DRC. A nefropatia diabética foi a causa identificável mais comum da doença renal. Em relação ao tipo de transplante renal, 133 (64,2%) pacientes foram submetidos ao transplante com doador falecido e 74 (35,7%) com doador vivo. Do total da amostra, 89 (42,9%) pacientes eram diabéticos, 195 (94,2%) hipertensos e 13 (6,3%) tinham doença cardiovascular estabelecida. O tempo médio de acompanhamento foi de 6,24 anos. A tabela 2 resume as características da população estudada.

Tabela 2. Características da população estudada

Características	Resultados
Sexo feminino, n (%)	85 (41)
Idade, mediana (IIQ), anos	47,1 (36 – 55,4)
Etiologia da DRC, n (%)	
Indeterminada	90 (43,5)
Nefropatia diabética	35 (16,9)
Glomerulonefrite primária	26 (12,5)
Glomerulonefrite secundária	12 (5,8)
DRPAD	12 (5,8)
Nefroesclerose hipertensiva	12 (5,8)
Causa urológica	12 (5,8)
Nefropatia hereditária	4 (1,9)
Nefrite túbulo-intersticial crônica	2 (1)
Nefropatia ateromatosa	2 (1)
Tipo de transplante, n (%)	
Doador falecido	133 (64,3)
Doador vivo	74 (35,7)
Comorbidades, n (%)	
Diabetes mellitus	89 (42,9)
Hipertensão arterial sistêmica	195 (94,2)
Doença cardiovascular	13 (6,3)
Tempo médio de acompanhamento, anos	6,24

Notas: IIQ - intervalo interquartil. DRC - doença renal crônica. DRPAD - doença renal policística autossômica dominante.

A tabela 3 descreve as médias ou medianas dos valores dos parâmetros laboratoriais do metabolismo mineral e ósseo no período pré-TxR: cálcio, fósforo, PTH e FA. Não houve dados suficientes para descrição da vitamina D no período pré TxR.

Tabela 3. Parâmetros laboratoriais do metabolismo mineral e ósseo no período pré-TxR

Parâmetros laboratoriais	Resultados
Cálcio, média $\pm$ DP, mg/dl	8,8 $\pm$ 0,58
Fósforo, mediana (IIQ), mg/dl	5,1 (4,2 – 5,8)
PTH, mediana (IIQ), pg/dl	387,9 (194,9 – 480,6)
FA, mediana (IIQ), U/l	123,9 (80,5 – 134,9)

Notas: DP - desvio padrão. IIQ - intervalo interquartil. PTH - paratormônio. FA - fosfatase alcalina.

Em relação aos desfechos, 8 (3,9%) pacientes apresentaram fratura, 24 (11,6%) perderam o enxerto e 26 (12,5%) faleceram. A principal causa de perda do enxerto renal foi rejeição (42%) e a principal etiologia do óbito foi infecção (61%). A mediana do RFG no primeiro ano de TxR foi de 46,2 ml/min/1,73m², com intervalo interquartil de 35,4 a 57,9 ml/min/1,73m². A tabela 4 mostra os desfechos do estudo e as causas de perda do enxerto renal e óbito.

Tabela 4. Desfechos

Desfechos	Resultados
Fratura, n (%)	8 (3,9)
Perda do enxerto renal, n (%)	
Total	24 (11,6)
Rejeição	10 (41,6)
Indeterminada	6 (25)
Pielonefrite do enxerto	3 (12,5)
Poliomavírus	2 (8,3)
Crise hipertensiva	1 (4,2)
GESF	1 (4,2)
Hematoma infectado peri-enxerto	1 (4,2)
Óbito, n (%)	
Total	26 (12,5)
Infecção	16 (61,5)
Indeterminada	4 (15,4)
Neoplasia	3 (11,5)
AVC hemorrágico	1 (3,8)
Choque hemorrágico	1 (3,8)
Trauma	1 (3,8)
RFG, mediana (IIQ), ml/min/1,73m ²	46,2 (35,4 – 57,9)

Notas: GESF - glomeruloesclerose segmentar e focal. AVC - acidente vascular cerebral. RFG - ritmo de filtração glomerular. IIQ - intervalo interquartil.

RFG estimado pela equação CKD-EPI.

5.2 Comparação dos parâmetros laboratoriais do metabolismo mineral e ósseo entre os períodos pré e pós-TxR

5.2.1 Cálcio

A evolução do cálcio entre os períodos pré e pós-TxR foi avaliada em 31 pacientes, que possuíam dados durante todo esse intervalo de tempo. A mediana de cálcio do ano anterior ao TxR foi significativamente menor em comparação com a sua mediana em todos os períodos

pós-TxR avaliados (0 a 3 meses, 3 a 6 meses e 6 a 12 meses). No pós-TxR, o cálcio do período de 0 a 3 meses foi estatisticamente menor do que os demais. Não houve diferença da calcemia entre os períodos de 3 a 6 meses e de 6 a 12 meses pós-TxR. A tabela 5 detalha os valores da mediana do cálcio durante os períodos pré e pós-TxR.

Tabela 5. Mediana do cálcio nos períodos pré e pós-TxR

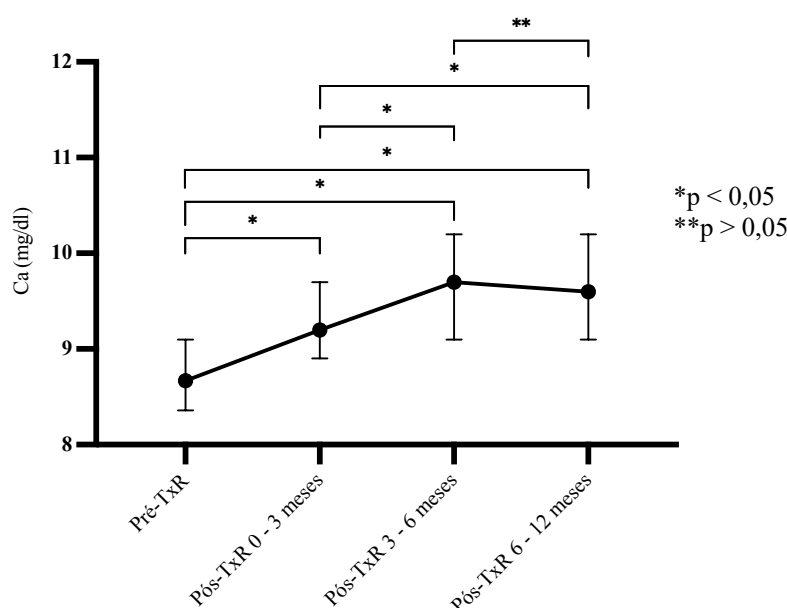
	Ca pré-TxR	Ca pós-TxR 0-3 meses	Ca pós-TxR 3-6 meses	Ca pós-TxR 6-12 meses
Mediana, (IIQ)	8,7 (8,4 – 9,1)	9,2 (8,9 – 9,6)	9,7 (9,1 – 10,1)	9,6 (9,1 – 10,1)

Notas: Ca - cálcio. IIQ - intervalo interquartil.

Valores em mg/dl.

O gráfico 1 ilustra a evolução da mediana do cálcio sérico durante o período de 12 meses antes até 12 meses após o TxR.

Gráfico 1. Evolução da mediana do cálcio no período de 12 meses a 12 meses após o TxR



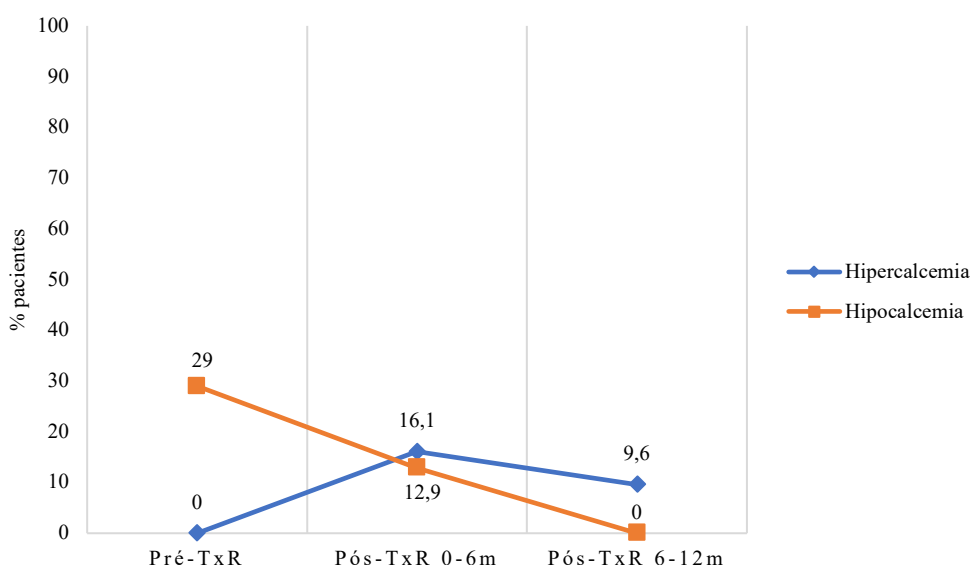
Na análise da frequência dos distúrbios do cálcio ao longo dos períodos pré e pós-TxR nessa amostra de 31 pacientes, observou-se que antes do TxR nenhum paciente tinha hipercalcemia (cálcio > 10,5 mg/dl). No período de 0 a 6 meses após o TxR a prevalência desse distúrbio aumentou para 16,1%, sendo essa diferença estatisticamente significativa em relação ao período pré-TxR ($p = 0,008$). Houve redução dessa porcentagem para 9,6% entre 6 a 12 meses após o TxR, mas sem diferença significativa em relação aos outros períodos.

No período dialítico, 29% dos pacientes tinham hipocalcemia (cálcio < 8,5 mg/dl). A porcentagem de pacientes com esse diagnóstico caiu para 12,9% no período de 0 a 6 meses pós-

TxR, porém sem diferença significativa em relação ao período pré-TxR ($p = 0,211$). Após 6 meses de transplante renal nenhum paciente tinha hipocalcemia, achado significativamente menor em relação ao período pré-TxR ($p = 0,002$).

O gráfico 2 ilustra a evolução dos distúrbios do cálcio ao longo dos períodos pré e pós-TxR.

Gráfico 2. Distúrbios do cálcio ao longo do período de 12 meses antes a 12 meses após o TxR



Notas: $p < 0,05$ para: hipercalemia pré-TxR x pós-TxR 0 - 6 meses; hipocalcemia pré-TxR x pós-TxR 6 - 12 meses

5.2.2 Fósforo

Na análise do fósforo, 29 pacientes da amostra tinham dados em todos os instantes de tempo considerados. A mediana do fósforo em todo o período pós-TxR foi significativamente menor em comparação com a mediana do fósforo no período pré-TxR. O fósforo no período de 0 a 3 meses após o TxR foi o menor valor observado no período pós-TxR, com significância estatística. A tabela 6 detalha os valores de mediana do fósforo durante os períodos pré e pós-TxR.

Tabela 6. Mediana do fósforo nos períodos pré e pós-TxR

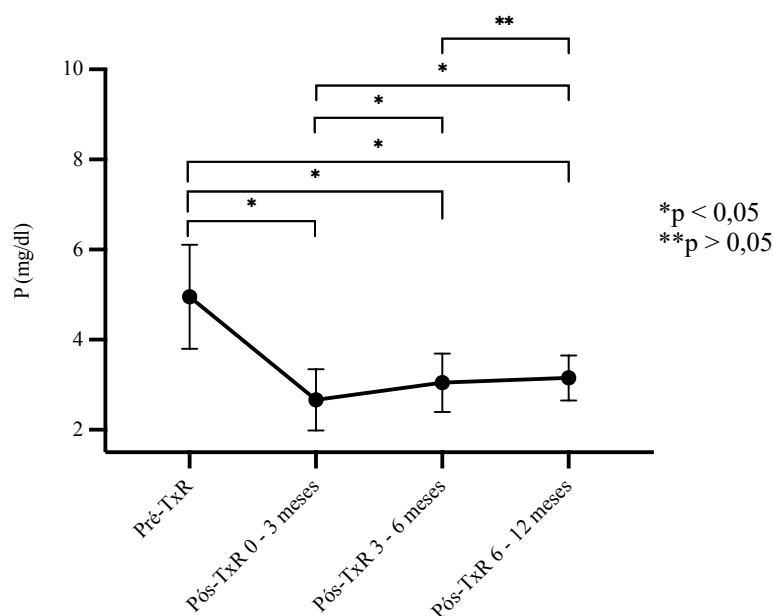
	P pré-TxR	P pós-TxR 0-3 meses	P pós-TxR 3-6 meses	P pós-TxR 6-12 meses
Mediana, (IIQ)	4,9 (4,1 – 5,8)	2,6 (2,1 – 2,9)	3 (2,6 – 3,4)	3,1 (2,9 – 3,4)

Notas: P – fósforo. IIQ - intervalo interquartil.

Valores em mg/dl.

O gráfico 3 ilustra a evolução da mediana do fósforo sérico durante o período de 12 meses antes até 12 meses após o TxR.

Gráfico 3. Evolução da mediana do fósforo no período de 12 meses antes a 12 meses após o TxR

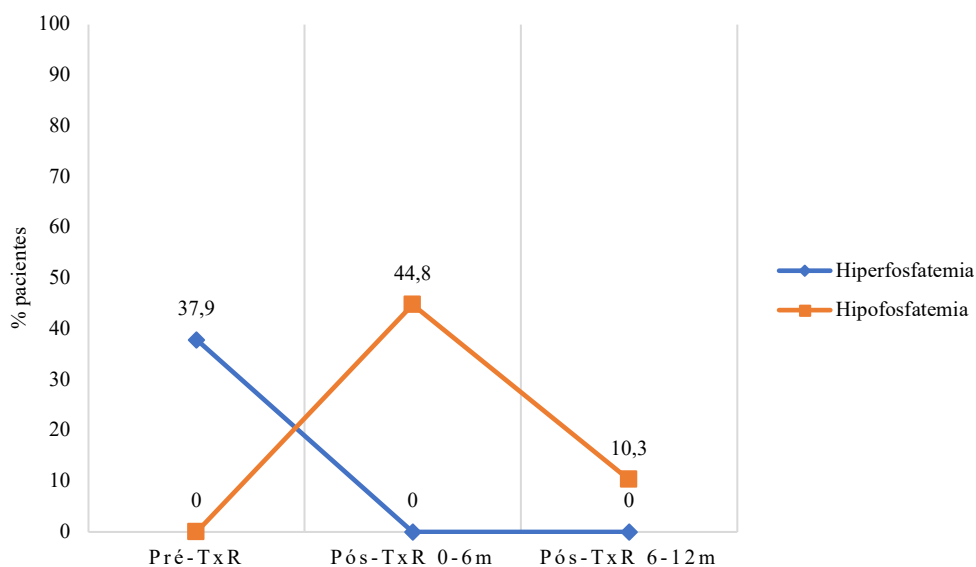


Sobre os distúrbios do fósforo estudado nessa população de 29 pacientes, no período dialítico nenhum paciente apresentava hipofosfatemia (fósforo < 2,5 mg/dl). No período de 0 a 6 meses pós-TxR, 44,8% dos pacientes evoluíram com esse distúrbio, com diferença significativa em relação ao período pré-TxR ($p < 0,0001$). Houve queda da prevalência de hipofosfatemia para 10,3% no período de 6 a 12 meses pós-TxR, porcentagem significativamente menor em relação ao período de 0 a 6 meses pós-TxR ($p = 0,007$), mas não significativamente diferente em comparação ao período pré-TxR.

A prevalência de hiperfosfatemia ($p > 5,5$ mg/dl) foi de 37,9% no período pré-TxR e reduziu a zero durante todo o período pós-TxR, com significância estatística ($p = 0,003$).

O gráfico 4 ilustra a evolução dos distúrbios do fósforo ao longo dos períodos pré e pós-TxR.

Gráfico 4. Distúrbios do fósforo ao longo do período de 12 meses antes a 12 meses após o TxR



Notas: $p < 0,05$ para: hipofosfatemia pré-TxR x pós-TxR 0 - 6 meses; hiperfosfatemia pré-TxR x pós-TxR 0 - 6 meses; hiperfosfatemia pré-TxR x pós-TxR 6 - 12 meses

5.2.3 Paratormônio (PTH)

A evolução do PTH entre os períodos pré e pós-TxR foi estudada em 29 pacientes. Houve redução significativa da mediana do PTH ao longo do tempo, entre todos os períodos analisados (período pré-TxR, 0 a 6 meses e 6 a 12 meses pós-TxR). A tabela 7 detalha os valores de mediana do PTH durante os períodos pré e pós-TxR.

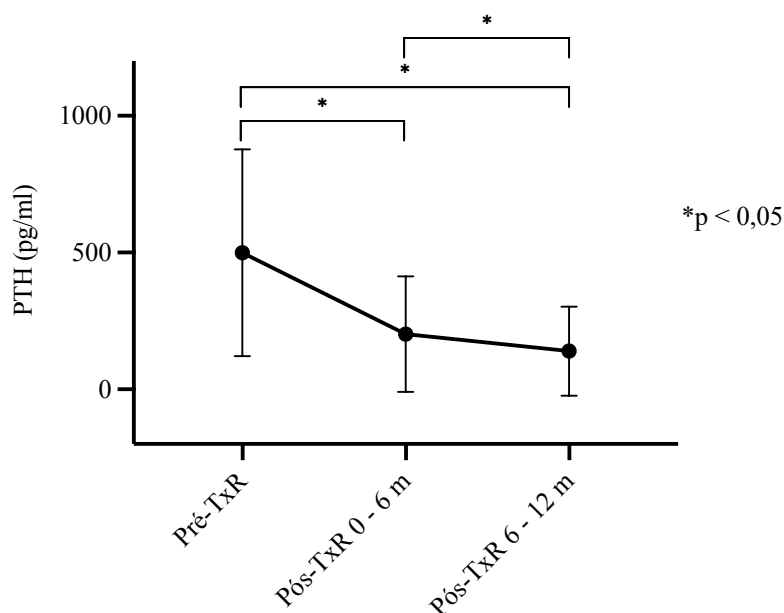
Tabela 7. Mediana do PTH nos períodos pré e pós-TxR

	PTH pré-TxR	PTH pós-TxR 0-6 meses	PTH pós-TxR 6-12 meses
Mediana, (IIQ)	425 (262,1 – 581)	122 (67,7 – 245)	88,9 (67,2 – 130,8)

Notas: PTH - paratormônio. IIQ: intervalo interquartil.
Valores em pg/ml.

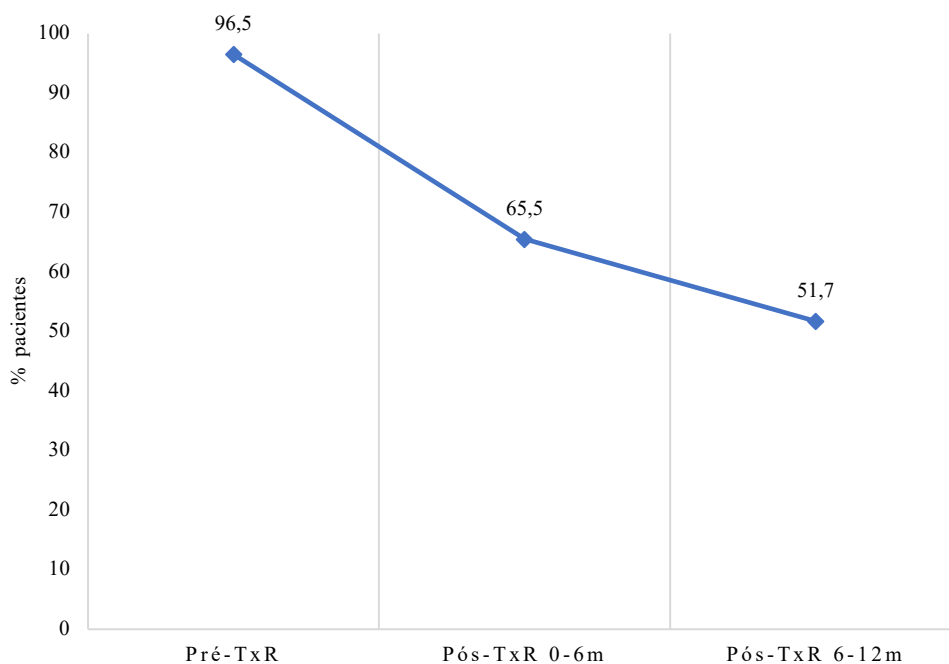
O gráfico 5 mostra a evolução da mediana do PTH sérico durante o período de 12 meses antes até 12 meses após o TxR.

Gráfico 5. Mediana do PTH no período de 12 meses antes a 12 meses após o TxR



No período pré-TxR, 96,5% dos pacientes tinham o PTH acima do valor da normalidade (PTH > 88 pg/ml). A porcentagem de hiperparatireoidismo se reduziu de maneira significativa entre o período pré-TxR e todo o período pós-TxR ($p = 0,0054$ entre os períodos pré-TxR e 0 a 6 meses pós-TxR; $p = 0,0002$ entre o período pré-TxR e 6 a 12 meses pós-TxR). Entre 0 a 6 meses pós-TxR, a prevalência de hiperparatireoidismo caiu para 65,5%; e no período de 6 a 12 meses, para 51,7%. Não houve diferença significativa na prevalência de hiperparatireoidismo entre os períodos de 0 a 6 meses e 6 a 12 meses pós-TxR. O hiperparatireoidismo persistiu, portanto, em mais da metade dos pacientes após 1 ano de transplante renal. O gráfico 6 ilustra a evolução da prevalência do hiperparatireoidismo ao longo dos períodos pré e pós-TxR.

Gráfico 6. Prevalência de hiperparatireoidismo no período de 12 meses a 12 meses após o TxR



Notas: $p < 0,05$ para: hiperparatireoidismo pré-TxR x pós-TxR 0 - 6 meses; hiperparatireoidismo pré-TxR x pós-TxR 6 - 12 meses

5.2.4 Vitamina D

Em relação à vitamina D, não havia dados suficientes para sua análise no período pré-TxR. Sua evolução foi estudada nos períodos de 0 a 6 meses e de 6 a 12 meses após o TxR, em 32 pacientes. Não houve diferença significativa entre suas médias quando comparados esses 2 períodos ($p = 0,069$). A tabela 8 mostra os valores da mediana da vitamina D no período pós-TxR.

Tabela 8. Mediana da vitamina D no período pós-TxR

	Vitamina D pós-TxR 0-6 meses	Vitamina D pós-TxR 6-12 meses	p
Mediana, (IIQ)	25,2 (21,2 - 31)	30,4 (24,9 - 39,6)	0,069

Notas: IIQ - intervalo interquartil.
Valores em ng/ml.

No período de 0 a 6 meses após o TxR, 22% dos pacientes apresentavam nível de vitamina D < 20 ng/ml. A prevalência de insuficiência de D reduziu para 9% entre 6 a 12 meses após o TxR, diferença que não foi estatisticamente significativa em relação ao período anterior ($p = 0,302$).

5.2.5 Fosfatase alcalina (FA)

A FA foi analisada durante o período pré-TxR até 6 meses após o TxR com dados de 36 pacientes. A mediana da FA pré-TxR foi igual à mediana da FA no período de 0 a 6 meses após o TxR ($p = 0,156$). A tabela 9 mostra a evolução da mediana da FA no período pré-TxR até 6 meses após o TxR.

Tabela 9. Mediana da FA no período pré-TxR até 6 meses após o TxR

	FA pré-TxR	FA pós-TxR 0-6 meses	p
Mediana, (IIQ)	119,4 (87,5 - 144,1)	108 (84,75 - 146,5)	0,156

Notas: IIQ - intervalo interquartil.

Valores em U/l.

5.3 Desfechos

5.3.1 Fratura

A mediana de FA do período pré-TxR foi menor nos pacientes que sofreram fratura, em comparação com aqueles que não sofreram, com $p = 0,041$ e $n = 207$. A média das outras variáveis do metabolismo mineral e ósseo no período pré-TxR foi a mesma no grupo com e sem fratura. A quantidade de pacientes com o desfecho fratura que possuíam dados pós-TxR para as variáveis cálcio, fósforo, PTH, vitamina D e FA foi insuficiente pra modelagem.

Não houve diferença significativa na média de idade, na proporção de pacientes do sexo feminino ou masculino, ou na prevalência das comorbidades quando comparados os grupos que tiveram ou não fratura.

A tabela 10 mostra a comparação das variáveis estudadas entre os grupos que apresentaram ou não o desfecho fratura.

Tabela 10. Variáveis independentes e desfecho fratura

Variáveis	Fratura sim (n = 8)	Fratura não (n = 199)	p
Cálcio pré-TxR, média + DP, mg/dl	8,69 ± 0,26	8,77 ± 0,59	0,451
Fósforo pré-TxR, média ± DP, mg/dl	5,99 ± 1,80	5,03 ± 1,26	0,175
PTH pré-TxR, média ± DP, pg/ml	382,9 ± 271,33	388,1 ± 306,05	0,959
FA pré-TxR, média ± DP, U/l	93,47 ± 35,18	125,1 ± 73,55	0,041
Idade, média ± DP, anos	48,63 ± 13,28	45,77 ± 12,75	0,567
Sexo feminino, n (%)	3 (37,5)	82 (41,2)	1
DM, n (%)	6 (75)	83 (41)	0,077
HAS, n (%)	7 (87,5)	188 (94,5)	0,385
DCV, n (%)	0 (0)	13 (6,5)	1

Notas: DP - desvio padrão. PTH – paratormônio. FA - fosfatase alcalina. DM: diabetes mellitus. HAS - hipertensão arterial sistêmica. DCV - doença cardiovascular.

Na análise de regressão logística multivariada, nenhum modelo apresentou o mínimo de duas variáveis significativas que explicasse as chances de fratura.

5.3.2 Perda do enxerto renal

A média ou mediana das variáveis do metabolismo mineral e ósseo no período pré-TxR foi a mesma tanto no grupo que perdeu o enxerto renal quanto no grupo que manteve o enxerto funcionando (n = 207). A quantidade de pacientes com o desfecho perda do enxerto renal que possuía dados pós-TxR para as variáveis cálcio, fósforo, PTH, vitamina D e FA foi insuficiente pra análise.

Não houve diferença significativa na média de idade, na proporção de pacientes do sexo feminino ou masculino, ou na prevalência das comorbidades quando comparados os grupos que perderam ou não o enxerto renal.

A tabela 11 mostra a comparação das variáveis estudadas entre os grupos que apresentaram ou não o desfecho perda do enxerto renal.

Tabela 11. Variáveis independentes e desfecho perda do enxerto renal

Variáveis	Perda do enxerto renal sim (n = 24)	Perda do enxerto renal não (n = 183)	P
Cálcio pré-TxR, média $\pm$ DP, mg/dl	8,62 $\pm$ 0,56	8,79 $\pm$ 0,57	0,186
Fósforo pré-TxR, média $\pm$ DP, mg/dl	5,17 $\pm$ 1,07	5,05 $\pm$ 1,32	0,617
PTH, mediana pré-TxR (IIQ), pg/ml	400,1 (213,2 – 560,6)	308,0 (175,5 – 472,8)	0,164
FA pré-TxR, mediana (IIQ), U/l	117,25 (81,81 – 135,25)	106,25 (80,42 – 134,38)	0,688
Idade, média $\pm$ DP, anos	46,02 $\pm$ 11,42	45,86 $\pm$ 12,93	0,950
Sexo feminino, n (%)	10 (41,6)	75 (41)	1
DM, n (%)	10 (41,6)	79 (43,1)	1
HAS, n (%)	24 (100)	171 (93,4)	0,367
DCV, n (%)	2 (8,3)	11 (6)	0,650

Notas: DP - desvio padrão. PTH - paratormônio. IIQ - intervalo interquartil. FA - fosfatase alcalina. DM - diabetes mellitus. HAS - hipertensão arterial sistêmica. DCV - doença cardiovascular.

Na regressão logística multivariada, nenhum modelo, considerando todas as variáveis preditoras descritas, conseguiu explicar as chances de perda do enxerto renal.

5.3.3 Ritmo de filtração glomerular (RFG)

Para o desfecho RFG, seu valor se refere à média dos valores de RFG obtidos no primeiro ano de TxR.

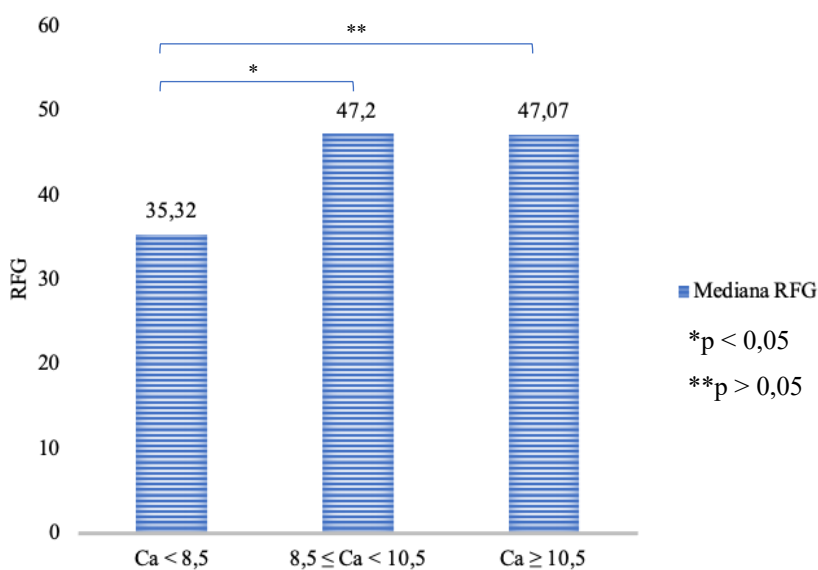
Não houve correlação linear significativa entre as variáveis do metabolismo mineral e ósseo no período pré-TxR e o RFG. Também não foi encontrada diferença significativa entre

as medianas do RFG nas diversas faixas de valores dessas mesmas variáveis (cálcio < 8,5 mg/dl, entre 8,5 e 10,5 mg/dl e > 10,5 mg/dl; cálcio < 8,5 mg/dl ou > 8,5 mg/dl; fósforo < 2,5 mg/dl, entre 2,5 e 5,5 mg/dl e > 5,5 mg/dl; fósforo < 5,5 mg/dl ou > 5,5 mg/dl; PTH < 150 pg/dl, entre 150 e 300 pg/dl, entre 300 e 800 pg/dl e > 800 pg/dl; FA < 120 U/l e > 120 U/l).

Em relação às variáveis do período pós-TxR, na análise de correlação linear, observou-se leve correlação positiva entre a calcemia tanto no período de 0 a 3 meses (índice de correlação de Pearson de 0,380; n = 32) quanto no período de 6 a 12 meses (índice de correlação de Pearson de 0,307) e o RFG. Houve correlação linear leve e negativa entre a fosfatemia no período de 6 a 12 meses pós-TxR e o RFG, com índice de correlação de Pearson de -0,326 (n = 33), assim como entre o PTH do período de 0 a 6 meses pós-TxR e o RFG, com coeficiente de correlação de Pearson de -0,369 (n = 44). A vitamina D pós-TxR esteve levemente relacionada com o RFG (índice de correlação de Pearson de 0,441; n = 32).

Na análise dessas mesmas variáveis do período pós-TxR, quando divididas em faixas de valores, observou-se diferença significativa entre as medianas do RFG para faixas de cálcio do período de 0 a 3 meses pós-TxR e de PTH do período de 0 a 6 meses pós-TxR. O RFG foi significativamente menor no grupo com cálcio com cálcio < 8,5 mg/dl quando comparado com o grupo de calcemia entre 8,5 e 10,5 mg/dl, com p = 0,008. O gráfico 7 ilustra a variação do RFG entre as faixas de cálcio no período de 0 a 3 meses pós-TxR.

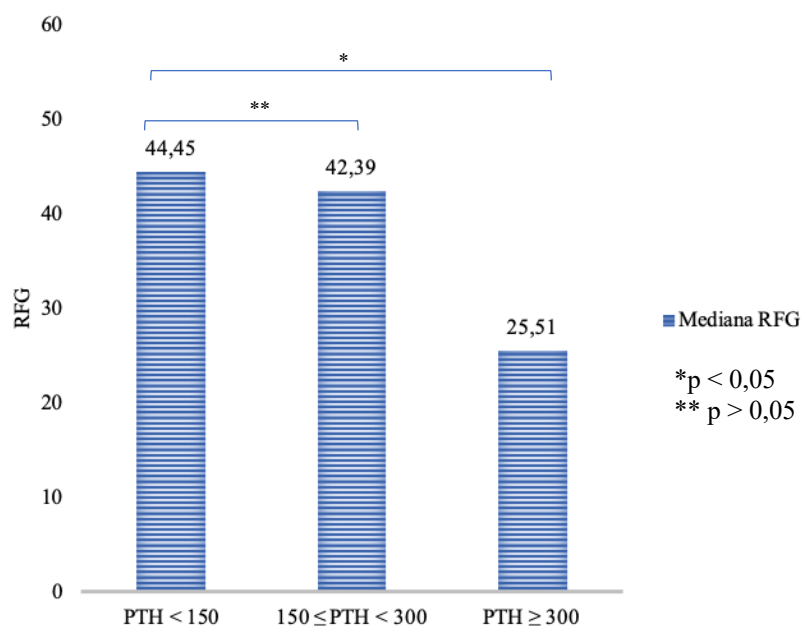
Gráfico 7. Variação do RFG entre as faixas de cálcio do período de 0 a 3 meses pós-TxR



Notas: Ca - cálcio, em mg/dl. RFG - ritmo de filtração glomerular (equação CKD-EPI), em ml/min/1,73m².

Em relação aos valores de PTH do período de 0 a 6 meses pós-TxR, a mediana do RFG do grupo com $PTH < 150$ pg/ml foi significativamente maior quando comparada a do grupo com $PTH \geq 300$ pg/ml, com $p = 0,032$. O gráfico 8 ilustra a variação do RFG entre as faixas de PTH no período entre 0-6 meses após o TxR.

Gráfico 8. Variação do RFG entre as faixas de PTH do período de 0 a 6 meses pós-TxR



Notas: PTH - paratormônio, em pg/ml. RFG - ritmo de filtração glomerular (equação CKD-EPI), em ml/min/1,73m².

O RFG não foi estatisticamente diferente entre nenhuma das outras faixas de valores das variáveis do metabolismo mineral e ósseo no período pós-TxR

Na regressão linear multivariada, antes de incluir as variáveis do metabolismo mineral e ósseo, foi feita uma investigação da influência da idade ao TxR, sexo, presença de HAS, DM e DCV no RFG. O modelo que incluiu as variáveis idade ao TxR e presença de HAS foi significativo para explicar o RFG, com $p < 0,05$, sendo que ambas as variáveis apresentaram uma correlação linear negativa com o RFG. Entretanto, esse modelo apresentou um baixo coeficiente de determinação, o que significa que apenas 7,9% da variação no RFG foi explicada pela idade ao TxR e pela presença de HAS. Quando foram incluídas as variáveis do metabolismo mineral e ósseo, no período de 0 a 3 meses pós-TxR, o modelo com as variáveis cálcio e idade ao TxR foi o que melhor explicou a variação do RFG, sendo que o cálcio apresentou uma correlação linear positiva com o RFG e a idade ao TxR, negativa. Entretanto, o coeficiente de determinação foi baixo, o que quer dizer que apenas 13,4% da variação do RFG pode ser explicada pelas variáveis cálcio de 0 a 3 meses pós-TxR e idade ao TxR. No

período de 0 a 6 meses após o TxR, o melhor modelo que explicou a variação do RFG considerou as variáveis PTH, e a presença de HAS, ambas se correlacionando negativamente com o RFG. Mas, apenas 23,3% da variação do RFG foi explicada por essas variáveis.

5.3.4 Óbito

Na análise de 207 pacientes, a mediana do PTH pré-TxR foi menor no grupo de pacientes que foi a óbito, em comparação com o grupo que não sofreu óbito, com $p = 0,004$. Nenhuma outra variável do metabolismo mineral e ósseo do período pré-TxR apresentou diferença de média ou mediana entre os grupos que sofreram ou não óbito. A quantidade de pacientes com o desfecho óbito que possuía dados pós-TxR para as variáveis cálcio, fósforo, PTH, vitamina D e FA foi insuficiente pra análise.

A média de idade ao TxR dos pacientes que foram a óbito foi significativamente maior que a média de idade dos pacientes que não sofreram óbito, com $p < 0,0001$. A proporção de pacientes que tinha diagnóstico de DM e de DCV foi significativamente maior no grupo de pacientes que foi a óbito, com $p < 0,0001$ e $p = 0,013$, respectivamente. Não houve diferença significativa na proporção de pacientes do sexo feminino ou masculino, ou na prevalência de HAS quando comparados os grupos que foram ou não a óbito.

A tabela 12 mostra a comparação das variáveis estudadas entre os grupos que apresentaram ou não o desfecho óbito.

Tabela 12. Variáveis independentes e desfecho óbito

Variáveis	Óbito sim (n = 26)	Óbito não (n = 181)	p
Cálcio pré-TxR, média $\pm$ DP, mg/dl	8,98 $\pm$ 0,64	8,74 $\pm$ 0,56	0,080
Fósforo pré-TxR, média $\pm$ DP, mg/dl	4,89 $\pm$ 1,28	5,09 $\pm$ 1,29	0,455
PTH pré-TxR, média $\pm$ DP, pg/ml	276,67 $\pm$ 180,12	403,83 $\pm$ 315,20	0,004
FA pré-TxR, mediana (IIQ), U/l	114,5 (96,7 – 128,9)	105,3 (80,3 – 35,0)	0,338
Idade, média $\pm$ DP, anos	56,02 $\pm$ 9,09	44,42 $\pm$ 12,54	< 0,0001
Sexo feminino, n (%)	12 (46,1)	73 (40,3)	0,670
DM, n (%)	21 (80,7)	68 (37,5)	< 0,0001
HAS, n (%)	24 (92,3)	171 (94,4)	0,650
DCV, n (%)	5 (19,2)	8 (4,4)	0,013

Notas: DP - desvio padrão. PTH - paratormônio. IIQ - intervalo interquartil. FA - fosfatase alcalina. DM - diabetes mellitus. HAS - hipertensão arterial sistêmica. DCV - doença cardiovascular.

Na regressão logística multivariada, as únicas variáveis que contribuíram de forma significativa para a explicação do óbito foram idade ao TxR e presença de DM. Para cada um ano acrescentado a idade, a chance de óbito aumentou em 8,31%, o que significa que para um aumento de 10 anos da idade, a chance de óbito aumenta em 122,2%. Caso o paciente seja

portador de DM, mantendo-se fixa a variável idade, a chance de óbito aumenta em 340%, em relação aos pacientes que não possuem essa doença. A tabela 13 mostra os preditores de óbito na análise multivariada.

Tabela 13. Análise multivariada das variáveis associadas ao óbito após o transplante renal

	<i>Odds ratio</i>	IC 95%	p
Idade ao TxR (por ano acrescentado)	1,08	1,031 – 1,137	0,001
DM	4,40	1,534 – 12,666	0,006

Notas: IC - intervalo de confiança. TxR - transplante renal. DM - diabetes mellitus.

Na análise de sobrevida de Kaplan Meier, não foi encontrada diferença na sobrevida entre as diversas faixas das variáveis do metabolismo mineral e ósseo analisadas (cálcio < 8,5 mg/dl, entre 8,5 e 10,5 mg/dl e $\geq$ 10,5 mg/dl; cálcio < 8,5 mg/dl ou $\geq$ 8,5 mg/dl; fósforo < 2,5 mg/dl, entre 2,5 e 5,5 mg/dl e $\geq$ 5,5 mg/dl; fósforo < 5,5 mg/dl ou $\geq$ 5,5 mg/dl; PTH < 150 pg/dl, entre 150 e 300 pg/dl, entre 300 e 800 pg/dl e $\geq$ 800 pg/dl; FA < 120 U/l e $\geq$ 120 U/l).

6 DISCUSSÃO

Essa coorte retrospectiva de um único centro analisou o comportamento dos parâmetros bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo durante o período de 12 meses antes e 12 meses após o TxR. O objetivo principal do estudo foi avaliar o impacto desses parâmetros nos desfechos fratura, perda do enxerto renal, RFG no primeiro ano após o transplante e óbito. As variáveis do metabolismo mineral e ósseo analisadas foram o cálcio, fósforo, PTH, vitamina D e FA. Foi avaliada também a evolução dessas variáveis e a prevalência dos distúrbios de cálcio, fósforo e PTH nos períodos pré e pós-TxR.

O impacto do TxR no metabolismo mineral e ósseo observado nesse estudo está de acordo com os achados da literatura. Sobretudo no primeiro ano pós-TxR, a doença mineral e óssea se caracteriza pela persistência do hiperparatireoidismo, que associada a um enxerto renal funcionante, simula um quadro de hiperparatireoidismo primário. No presente estudo, houve redução significativa do PTH entre os períodos pré e pós-TxR. Essa redução foi maior nos primeiros 6 meses, mas se manteve ao longo de todo o primeiro ano de transplante. A maior queda do PTH nos primeiros meses após o TxR está provavelmente relacionada a alterações rápidas na calcemia e fosfatemia nesse período inicial, decorrente do funcionamento do enxerto.⁹⁶ Apesar da queda dos níveis de PTH, o hiperparatireoidismo persistente, definido como valores de PTH acima do valor de referência do método do laboratório, foi observado em mais da metade (52%) dos pacientes com 1 ano de transplante. Dados da literatura mostram que o hiperparatireoidismo persiste em até 80% dos pacientes no primeiro ano após o TxR, apesar da boa função do enxerto.⁹⁵ A restauração da função renal após o transplante nem sempre é suficiente para a reversão do hiperparatireoidismo secundário, que depende em grande parte do grau de hiperplasia glandular no período dialítico.^{89,96} Em graus mais avançados, a glândula se torna autônoma e perde a capacidade de resposta aos fatores que regulam sua secreção hormonal.⁴

No presente estudo, a calcemia dos pacientes em diálise aumentou significativamente após o TxR, atingiu seu valor máximo no período de 3 a 6 meses e depois manteve-se estável até 1 ano de transplante. O hiperparatireoidismo persistente, associado à redução da resistência óssea aos efeitos do PTH no período pós-TxR, e o aumento de produção de calcitriol pelo enxerto renal explicam o achado comum de aumento da calcemia nos períodos iniciais pós-TxR. Enquanto nenhum paciente apresentou hipercalcemia durante o período dialítico, no período de 0 a 6 meses pós-TxR, 16% evoluíram com esse distúrbio. Esse foi o período de maior prevalência de hipercalcemia. De acordo com a literatura, a hipercalcemia pode estar

presente em até 50% dos pacientes transplantados renais, com pico em torno de 2 meses e tendência a estabilização ao longo do primeiro ano.⁹⁵ A prevalência de hipocalcemia do período dialítico foi de 29% e após 6 meses de TxR nenhum paciente apresentava esse distúrbio.

A hipofosfatemia, que tem seu pico nos primeiros 3 meses de transplante renal, acometendo até 90% dos pacientes em alguns estudos, se explica principalmente pela ação fosfatúrica do PTH e FGF23, ainda em níveis relativamente elevados, sobre o enxerto funcionante.^{89,94} Em concordância, o presente estudo mostrou uma queda significativa no nível de fósforo após o transplante, que atingiu seu valor mínimo nos primeiros 6 meses, período durante o qual 45% dos pacientes apresentaram hipofosfatemia. Após 6 meses de transplante, houve aumento do nível de fósforo e a prevalência de hipofosfatemia caiu para 10%. Nenhum paciente apresentou hiperfosfatemia após o TxR, achado presente em 38% dos pacientes no período dialítico.

Em relação à vitamina D, não havia dados suficientes desse exame no período pré-TxR. Portanto, o impacto do TxR no comportamento dessa variável não foi estudado. No presente estudo, no período pós-TxR, foi observada uma tendência a aumento dos níveis de vitamina D e redução da prevalência de sua deficiência (< 20 ng/ml) ao longo do primeiro ano, porém sem significância estatística. Nos primeiros 6 meses pós-TxR foi mostrado uma prevalência de deficiência de vitamina D de 22%. Dados da literatura mostram que a deficiência de vitamina D nutricional pode atingir até 30% dos transplantados renais.¹²⁷ Os fatores envolvidos nesse achado são o uso de imunossupressores, como corticosteroides e inibidores da calcineurina, e a persistência de altos níveis de FGF23, que aumenta a atividade da 24α -hidroxilase, responsável pela degradação tanto da $25(\text{OH})\text{D}$ quanto da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.¹²⁷ Outro fator importante é a baixa exposição ao sol e o uso de protetor solar, recomendados a esses pacientes, devido ao risco de câncer de pele. Vilarta *et al* (2017) mostraram que níveis de vitamina D foram mais baixos em pacientes menos expostos ao sol, independente do uso de protetor solar.¹⁶³ A vitamina D tem ação imunomoduladora e sua deficiência já foi associada a piores desfechos renais, entretanto, isso não foi encontrado no presente estudo.¹³⁰⁻¹³¹

Esse estudo mostrou uma redução não significativa nos valores de FA entre os períodos pré e pós-TxR. A FA reflete a atividade dos osteoblastos e é um marcador de formação óssea. Estudos com biópsia óssea mostram uma tendência a declínio do remodelamento ósseo após o TxR, consequência da doença óssea pré-existente e do uso de corticosteroides.¹⁶⁰ Esperar-se-ia, portanto, uma queda nos níveis de FA nesse período. Entretanto, esses estudos não conseguiram correlacionar os parâmetros do metabolismo mineral e ósseo com a doença de baixo remodelamento após o TxR.¹⁶⁰ Gümüş *et al* (2014), em um estudo mais específico sobre

o comportamento da FA, não conseguiram demonstrar diferença estatística entre seus valores nos períodos pré e pós-TxR.¹⁶¹

Em relação aos desfechos estudados, a FA pré-TxR foi significativamente menor no grupo que apresentou fratura quando comparada ao grupo que não teve esse desfecho, com $p = 0,041$. Níveis mais baixos de FA podem refletir uma doença óssea de baixo remodelamento, que, atualmente, é a doença óssea mais prevalente, tanto no período dialítico, quanto após o TxR.^{44,51,145} Assim como a doença de alto remodelamento, ela também está associada a fraturas ósseas.⁴⁵ Entretanto, essa associação pode ser questionada, uma vez que na regressão logística multivariada, nenhuma variável foi capaz de explicar esse desfecho. Em um estudo prospectivo recente, os parâmetros do metabolismo mineral e ósseo séricos também não foram significativos na predição de fratura após o TxR, assim como a idade, sexo e dose acumulada de corticosteroide. A densidade mineral óssea medida no quadril e colo de fêmur foi o único parâmetro que conseguiu prever a fratura nesse estudo.¹⁴⁷ Em outro estudo de coorte retrospectiva, achados da densitometria óssea também foram associados ao risco de fratura.¹⁶² Com a evidência crescente de que a densitometria óssea consegue prever fratura, a recomendação mais recente do KDIGO (2017) sugere o seu uso para transplantados renais, desde que os resultados tenham impacto no tratamento dos pacientes.

Diferentemente do que já foi demonstrado na literatura, o presente estudo não mostrou relação entre nenhuma variável estudada e o desfecho perda do enxerto renal. Vários estudos mostraram associação entre hipercalcemia e pior desfecho renal.^{91,101,122,123} O efeito deletério da hipercalcemia no enxerto renal é provavelmente secundário a calcificação túbulo-intersticial, que foi mostrada em estudo com biópsia renal.¹²⁶ A hiperfosfatemia pós-TxR também foi associada a esse desfecho, e os mecanismos fisiopatológicos que explicam esse achado são a deposição de fosfato de cálcio no interstício renal e a toxicidade tubular direta.^{91, 105} Por outro lado, a presença de hipofosfatemia que se manteve até o final do primeiro ano após o TxR foi relacionada com perda do enxerto renal, provavelmente por ser um marcador do hiperparatireoidismo persistente, outro fator sabidamente associado a esse desfecho.^{102, 106} A deposição de cristais de fosfato de cálcio nos rins, causada pela hipercalcemia e pelo aumento da excreção de fósforo secundários ao hiperparatireoidismo, e a calcificação vascular dos vasos que irrigam o enxerto, são os mecanismos propostos para explicar a associação entre hiperparatireoidismo persistente e perda do enxerto renal.^{106,115,117} Níveis persistentemente elevados de FGF23 foram fator de risco independente para perda do enxerto renal no estudo de Wolf *et al* (2011).⁹⁰ Especula-se que o mecanismo envolvido nesse achado é a supressão da

síntese de 1,25(OH)₂D pelo FGF23, pois a suplementação da forma ativa da vitamina D mostrou benefícios na nefropatia crônica do enxerto em estudos pequenos.⁹⁰

No presente estudo, o RFG no primeiro ano de transplante apresentou correlação positiva significativa com o cálcio pós-TxR. Além disso, pacientes que tinham valores de cálcio no período de 0 a 3 meses pós-TxR entre 8,5 e 10,5 mg/dl apresentaram uma mediana de RFG maior em comparação com o grupo que tinha cálcio < 8,5 mg/dl. Esse achado pode ser explicado pelo fato de que o enxerto funcionante converte de forma eficaz a 25(OH)D em 1,25(OH)₂D, o que leva a aumento da absorção intestinal de cálcio.⁹⁵ Alguns estudos já mostraram que a função do enxerto renal foi o principal fator preditor do aumento dos níveis de calcitriol.¹²⁸ Na regressão linear multivariada, as variáveis cálcio no período de 0 a 3 meses e idade ao TxR foram as que melhor explicaram o desfecho RFG, sendo a relação entre o cálcio e o RFG positiva e entre a idade ao TxR e o RFG, negativa. Entretanto, apenas 13,4% da variação do RFG foi explicada por essas variáveis. Ao contrário do que foi observado no estudo, dados da literatura mostram associação entre hipercalcemia com calcificação renal e maior risco de disfunção do enxerto.^{123, 126} Entretanto, esses estudos associaram a hipercalcemia persistente, após 6 e 12 meses de transplante, com esse pior desfecho. No presente estudo, a associação positiva entre a calcemia e o RFG foi mostrada apenas com os valores de cálcio medidos nos primeiros 3 meses após o TxR, o que provavelmente reflete a ação do enxerto funcionante na calcemia e não o contrário.

Sobre vitamina D sérica pós-TxR e o RFG, houve correlação linear significativa e positiva entre ambas. Alguns estudos mostraram a associação entre baixos níveis de vitamina D nutricional, declínio do RFG e fibrose renal intersticial^{130, 131}. Especula-se que os mecanismos envolvidos sejam a modulação da resposta imune inata e adaptativa pela vitamina D, assim como a preservação da função podocitária, redução da inflamação glomerular e da proliferação túbulo-intersticial e sua interferência em vias de progressão da DRC, entre elas o sistema renina-angiotensina-aldosterona.¹³⁰

O fósforo e o RFG se correlacionaram significativamente, de maneira negativa. Essa correlação reflete a função renal excretora adequada dos enxertos funcionantes.⁹⁴ O presente estudo também mostrou uma correlação linear negativa significativa entre níveis de PTH e RFG. Ao extrapolar esse achado, observou-se que pacientes que tinham valores de PTH no período de 0 a 6 meses pós-TxR < 150 pg/ml apresentaram uma mediana de RFG significativamente maior em comparação com o grupo com valores de PTH ≥ 300 pg/ml.⁹⁶ Na regressão linear multivariada, no período de 0 a 6 meses após o TxR, o modelo que utilizou as variáveis PTH e presença de HAS foi o que melhor se associou ao RFG no primeiro ano de

TxR. Nesse modelo, tanto o PTH quanto a presença de HAS se correlacionaram negativamente com o RFG. Entretanto, o coeficiente de determinação ajustado foi baixo, e apenas 23,3% da variação do RFG foi explicada pelas variáveis PTH de 0 a 6 meses pós-TxR e presença de HAS. Evenepoel *et al* (2004) mostraram uma correlação significativa entre a função do enxerto renal e a melhora do hiperparatireoidismo após o TxR, o que pode explicar a correlação negativa entre o PTH e o RFG encontrada nesse estudo.⁹⁶

Na análise de mortalidade, o grupo de pacientes que evoluiu a óbito tinha níveis de PTH significativamente inferiores ao grupo sem esse desfecho. O grupo que sofreu óbito também tinha uma média de idade ao TxR significativamente maior e maior prevalência de DM, em comparação com o grupo que não foi a óbito. Na regressão logística multivariada, as únicas variáveis que contribuíram de maneira significativa para a explicação do óbito foram a idade ao TxR (*odds ratio* 1,08 para cada ano) e a presença de DM (*odds ratio* 4,40). Nenhuma variável do metabolismo mineral e ósseo, nem mesmo o PTH, conseguiu explicar de maneira significativa esse desfecho na análise multivariada. O achado de níveis menores de PTH no grupo que sofreu óbito, combinado ao resultado da regressão logística multivariada tem uma possível explicação na comum associação entre idade avançada, DM e baixos níveis de PTH.⁴⁴ Esse resultado pode significar simplesmente que níveis menores de PTH servem como marcador de fragilidade do paciente, em geral mais idoso e com maior prevalência de DM. Na literatura, nenhum estudo mostrou a associação entre PTH pré-TxR e óbito após o transplante. Isaksson *et al* (2018), em um estudo observacional, mostraram a associação entre níveis menores de PTH pré-TxR e aumento de risco de evento cardiovascular após o TxR, mas não diretamente a um maior risco de morte.¹¹⁹ Uma possível explicação fisiopatológica para esse achado, é que a doença óssea adinâmica, geralmente associada a níveis mais baixos de PTH, reduz a capacidade tampão do osso de controlar o excesso de cálcio e fósforo, favorecendo a calcificação vascular.^{79, 80} Ainda sobre a relação entre PTH e óbito, alguns estudos mostraram associação entre níveis mais elevados de PTH pós-TxR e mortalidade.^{106, 116} No presente estudo, essa associação não foi mostrada, o que pode ser explicado pela escassez de dados do metabolismo mineral e ósseo após o TxR. Enquanto 207 pacientes tinham dados disponíveis de PTH no período dialítico, apenas 38 (18,3%) pacientes tiveram seu PTH monitorizado no primeiro ano pós-TxR. Isso reflete como a DMO-DRC passa a ser tratada como uma doença de menor importância no período pós-TxR.

Esse estudo tem várias limitações. Primeiramente, o desenho de coorte retrospectiva está sujeito a fatores de confusão. Além disso, o pequeno número de desfechos encontrado pode

ter limitado a análise. Do total de 207 pacientes, apenas 8 (3,8%) sofreram fratura, 26 (12,5%) evoluíram a óbito e 24 (11,5%) perderam o enxerto. O desfecho fratura foi baseado em dados clínicos de prontuário, o que pode ter subestimado esse achado na população estudada, caso esse evento não tivesse sido adequadamente registrado. A análise dos parâmetros do metabolismo mineral e ósseo no período pós-TxR foi feita com uma amostra consideravelmente menor de pacientes em comparação com o período pré-TxR, uma vez que apenas cerca de 14% dos pacientes possuíam esses dados no período pós-TxR. Os exames cálcio, fósforo, PTH e FA, e, mais recentemente, vitamina D, são feitos de rotina na população dialítica, de acordo com a resolução do Ministério da Saúde para o funcionamento dos serviços de diálise. Por outro lado, em transplantados renais, a solicitação desses exames depende do médico assistente, e uma pequena proporção de transplantados tinha o acompanhamento dos parâmetros minerais e ósseo. Outra limitação importante foi a ausência de informações sobre as medicações que tem ação no metabolismo mineral e ósseo, como análogos da vitamina D (calcitriol, paricalcitol), calcimiméticos (cinacalcete), quelantes do fósforo, suplementos de cálcio e vitamina D nutricional e imunossupressores, principalmente os corticosteroides. Dados sobre outros parâmetros do metabolismo mineral e ósseo que não são realizados de rotina, como a dosagem de FGF23, densitometria e biopsia ósseas e marcadores de calcificação vascular também não foram avaliados.

7 CONCLUSÃO

A DMO-DRC é uma complicação grave e frequente da doença renal, associada a maior risco de fratura e desfechos cardiovasculares e que não se reverte completamente após o transplante renal. Apesar disso, esse estudo mostrou que apenas um pequeno percentual de pacientes teve seus parâmetros minerais e ósseos monitorizados no período pós-TxR, mostrando que a doença deixa de ter a mesma importância para o médico nesse período, em relação ao período dialítico. A doença mineral e óssea no primeiro ano após o TxR se caracterizou por aumento da calcemia, redução da fosfatemia e dos níveis de PTH. De todas as variáveis estudadas, foi observada associação entre níveis menores de FA pré-TxR e o desfecho fratura e entre níveis menores de PTH pré-TxR e mortalidade. O maior RFG no primeiro ano de TxR se associou com uma maior calcemia no período de 0 a 3 meses pós-TxR e com níveis menores de PTH no período de 0 a 6 meses pós-TxR. Entretanto, na análise multivariada nenhuma variável do metabolismo mineral e ósseo foi associada aos desfechos fratura, perda do enxerto renal ou óbito. Apenas a idade e a presença de DM foram associadas ao risco de morte. A associação positiva entre o cálcio do período de 0 a 3 meses pós-TxR e negativa entre o PTH do período de 0 a 6 meses pós-TxR com o RFG na análise multivariada provavelmente reflete o efeito do enxerto funcionante sobre essas variáveis e não o contrário. A associação entre os marcadores laboratoriais do metabolismo mineral e ósseo estudados e desfechos graves após o TxR foi fraca, indicando que, provavelmente, o paciente transplantado renal possui diversos outros fatores que contribuem para a sua morbimortalidade. Além disso, possivelmente outros marcadores da doença mineral e óssea sejam necessários para uma melhor abordagem dessa doença nesse período.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zoccali, C., Vanholder, R., Massy, Z. A., Ortiz, A., Sarafidis, P., Dekker, F. W., ... & Kanbay, M. (2017). The systemic nature of CKD. *Nature Reviews Nephrology*, 13(6), 344.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. (2009). KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international. Supplement*, (113), S1.
3. Isakova, T., Cai, X., Lee, J., Mehta, R., Zhang, X., Yang, W., ... & Nunes, J. W. (2020). Longitudinal Evolution of Markers of Mineral Metabolism in Patients With CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 75(2), 235-244.
4. Cunningham, J., Locatelli, F., & Rodriguez, M. (2011). Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(4), 913-921.
5. Saran, R., Robinson, B., & Abbott, K. C. (2017). United States Renal Data System: 2016 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*, 69(3), A4.
6. Wolfe, R. A., Ashby, V. B., Milford, E. L., Ojo, A. O., Ettenger, R. E., Agodoa, L. Y., ... & Port, F. K. (1999). Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *New England Journal of Medicine*, 341(23), 1725-1730.
7. Evenepoel, P. (2013, March). Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. In *Seminars in Nephrology* (Vol. 33, No. 2, pp. 191-203). WB Saunders.
8. Evenepoel, P., Meijers, B., Viaene, L., Bammens, B., Claes, K., Kuypers, D., ... & Vanrenterghem, Y. (2010). Fibroblast growth factor-23 in early chronic kidney disease: additional support in favor of a phosphate-centric paradigm for the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 5(7), 1268-1276.
9. Cunningham, J., Locatelli, F., & Rodriguez, M. (2011). Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(4), 913-921.
10. Moorthi, R. N., & Moe, S. M. (2011). CKD-mineral and bone disorder: core curriculum 2011. *American journal of kidney diseases*, 58(6), 1022-1036.
11. Evenepoel, P., Rodriguez, M., & Ketteler, M. (2014, March). Laboratory abnormalities in CKD-MBD: markers, predictors, or mediators of disease? In *Seminars in nephrology* (Vol. 34, No. 2, pp. 151-163). WB Saunders.
12. Ritter, C. S., & Slatopolsky, E. (2016). Phosphate toxicity in CKD: the killer among us. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(6), 1088-1100.
13. Llach, F., & Forero, F. V. (2001). Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: pathogenic and clinical aspects. *American journal of kidney diseases*, 38(5), S20-S33.
14. Silva, B. C., Costa, A. G., Cusano, N. E., Kousteni, S., & Bilezikian, J. P. (2011). Catabolic and anabolic actions of parathyroid hormone on the skeleton. *Journal of endocrinological investigation*, 34(10), 801-810.
15. Evenepoel, P., Bover, J., & Torres, P. U. (2016). Parathyroid hormone metabolism and signaling in health and chronic kidney disease. *Kidney international*, 90(6), 1184-1190.
16. Hruska, K. A., Seifert, M., & Sugatani, T. (2015). Pathophysiology of the Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder (CKD-MBD). *Current opinion in nephrology and hypertension*, 24(4), 303.
17. Giachelli, C. M. (2009). The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney international*, 75(9), 890-897.
18. Fujii, H., & Joki, N. (2017). Mineral metabolism and cardiovascular disease in CKD. *Clinical and experimental nephrology*, 21(1), 53-63.
19. Floege, J., Kim, J., Ireland, E., Chazot, C., Drueke, T., de Francisco, A., ... & Fouqueray, B. (2011). Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(6), 1948-1955.
20. Hill, K. M., Martin, B. R., Wastney, M. E., McCabe, G. P., Moe, S. M., Weaver, C. M., & Peacock, M. (2013). Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney international*, 83(5), 959-966.
21. Paloian, N. J., & Giachelli, C. M. (2014). A current understanding of vascular calcification in CKD. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*.
22. London, G. M., Guerin, A. P., Marchais, S. J., Métivier, F., Pannier, B., & Adda, H. (2003). Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrology dialysis transplantation*, 18(9), 1731-1740.

23. London, G. M. (2003). Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(suppl 4), S305-S309.
24. Jean, G., Bresson, E., Lorriaux, C., Mayor, B., Hurot, J. M., Deleaval, P., & Chazot, C. (2012). Increased levels of serum parathyroid hormone and fibroblast growth factor-23 are the main factors associated with the progression of vascular calcification in long-hour hemodialysis patients. *Nephron Clinical Practice*, 120(3), c132-c138.
25. Jean, G., Lataillade, D., Genet, L., Legrand, E., Kuentz, F., Moreau-Gaudry, X., ... & ARNOS Study Investigators. (2011). Association between very low PTH levels and poor survival rates in haemodialysis patients: results from the French ARNOS cohort. *Nephron Clinical Practice*, 118(2), c211-c216.
26. Avram, M. M., Mittman, N., Myint, M. M., & Fein, P. (2001). Importance of low serum intact parathyroid hormone as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: 14 years of prospective observation. *American journal of kidney diseases*, 38(6), 1351-1357.
27. Lee, S. A., Lee, M. J., Ryu, G. W., Jhee, J. H., Kim, H. W., Park, S., ... & Kang, S. W. (2016). Low serum intact parathyroid hormone level is an independent risk factor for overall mortality and major adverse cardiac and cerebrovascular events in incident dialysis patients. *Osteoporosis International*, 27(9), 2717-2726.
28. Neyra, J. A., Hu, M. C., & Moe, O. W. (2020). Klotho in Clinical Nephrology: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*.
29. Kooman, J. P., Kotanko, P., Schols, A. M., Shiels, P. G., & Stenvinkel, P. (2014). Chronic kidney disease and premature ageing. *Nature Reviews Nephrology*, 10(12), 732.
30. Kitagawa, M., Sugiyama, H., Morinaga, H., Inoue, T., Takiue, K., Ogawa, A., ... & Maeshima, Y. (2013). A decreased level of serum soluble Klotho is an independent biomarker associated with arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *PloS one*, 8(2), e56695.
31. Memmos, E., Sarafidis, P., Pateinakakis, P., Tsiantoulas, A., Faitatzidou, D., Giamalis, P., ... & Papagianni, A. (2019). Soluble Klotho is associated with mortality and cardiovascular events in hemodialysis. *BMC nephrology*, 20(1), 217.
32. Covic, A., Vervloet, M., Massy, Z. A., Torres, P. U., Goldsmith, D., Brandenburg, V., ... & Cozzolino, M. (2018). Bone and mineral disorders in chronic kidney disease: implications for cardiovascular health and ageing in the general population. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 6(4), 319-331.
33. Faul, C., Amaral, A. P., Oskouei, B., Hu, M. C., Sloan, A., Isakova, T., ... & Mundel, P. (2011). FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *The Journal of clinical investigation*, 121(11).
34. Gutiérrez, O. M., Mannstadt, M., Isakova, T., Rauh-Hain, J. A., Tamez, H., Shah, A., ... & Wolf, M. (2008). Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *New England Journal of Medicine*, 359(6), 584-592.
35. Grabner, A., Schramm, K., Silswal, N., Hendrix, M., Yanucil, C., Czaya, B., ... & Di Marco, G. S. (2017). FGF23/FGFR4-mediated left ventricular hypertrophy is reversible. *Scientific reports*, 7(1), 1-12.
36. DeLuca, H. F. (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*, 80(6), 1689S-1696S.
37. Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2016). Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological reviews*, 96(1), 365-408.
38. Ravani, P., Malberti, F., Tripepi, G., Pecchini, P., Cutrupi, S., Pizzini, P., ... & Zoccali, C. (2009). Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney international*, 75(1), 88-95.
39. Drechsler, C., Verduijn, M., Pilz, S., Dekker, F. W., Krediet, R. T., Ritz, E., ... & NECOSAD Study Group. (2011). Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(3), 1024-1032.
40. Wolf, M., Shah, A., Gutierrez, O., Ankers, E., Monroy, M., Tamez, H., ... & Thadhani, R. (2007). Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney international*, 72(8), 1004-1013.
41. Lu, R. J., Zhu, S. M., Tang, F. L., Zhu, X. S., Fan, Z. D., Wang, G. L., ... & Zhang, Y. (2017). Effects of vitamin D or its analogues on the mortality of patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*, 71(6), 683-693.
42. Ketteler, M., Block, G. A., Evenepoel, P., Fukagawa, M., Herzog, C. A., McCann, L., ... & Vervloet, M. G. (2017). Executive summary of the 2017 KDIGO chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters. *Kidney international*, 92(1), 26-36.
43. Isakova, T., Nickolas, T. L., Denburg, M., Yarlagadda, S., Weiner, D. E., Gutiérrez, O. M., ... & Kramer, H. (2017). KDOQI US commentary on the 2017 KDIGO clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *American Journal of Kidney Diseases*, 70(6), 737-751.
44. Brandenburg, V. M., & Floege, J. (2008). Adynamic bone disease—bone and beyond. *NDT plus*, 1(3), 135-147.

45. Pimentel, A., Ureña-Torres, P., Zillikens, M. C., Bover, J., & Cohen-Solal, M. (2017). Fractures in patients with CKD—diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney international*, 92(6), 1343-1355.
46. Naylor, K. L., McArthur, E., Leslie, W. D., Fraser, L. A., Jamal, S. A., Cadarette, S. M., ... & Garg, A. X. (2014). The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney international*, 86(4), 810-818.
47. Tentori, F., McCullough, K., Kilpatrick, R. D., Bradbury, B. D., Robinson, B. M., Kerr, P. G., & Pisoni, R. L. (2014). High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney international*, 85(1), 166-173.
48. Vervloet, M. G., & Brandenburg, V. M. (2017). Circulating markers of bone turnover. *Journal of Nephrology*, 30(5), 663-670.
49. Naylor, K. L., Garg, A. X., Zou, G., Langsetmo, L., Leslie, W. D., Fraser, L. A., ... & Jackson, S. A. (2015). Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(4), 646-653.
50. Jamal, S. A., West, S. L., & Nickolas, T. L. (2014). The clinical utility of FRAX to discriminate fracture status in men and women with chronic kidney disease. *Osteoporosis International*, 25(1), 71-76.
51. Sprague, S. M., Bellorin-Font, E., Jorgetti, V., Carvalho, A. B., Malluche, H. H., Ferreira, A., ... & Rojas, E. (2016). Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with CKD treated by dialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(4), 559-566.
52. Barreto, F. C., Barreto, D. V., Moyses, R. M. A., Neves, K. R., Canziani, M. E. F., Draibe, S. A., ... & Carvalho, A. B. D. (2008). K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney international*, 73(6), 771-777.
53. Haarhaus, M., Brandenburg, V., Kalantar-Zadeh, K., Stenvinkel, P., & Magnusson, P. (2017). Alkaline phosphatase: a novel treatment target for cardiovascular disease in CKD. *Nature Reviews Nephrology*, 13(7), 429.
54. Ross, A. C., Manson, J. E., Abrams, S. A., Aloia, J. F., Brannon, P. M., Clinton, S. K., ... & Kovacs, C. S. (2011). The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(1), 53-58.
55. Coen G, Mantella D, Manni M, Balducci A, Nofroni I, Sardella D et al. 25-hydroxyvitamin D levels and bone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy. *Kidney Int* 2005;68: 1840–1848.
56. Ambrus, C., Almasi, C., Berta, K., Deak, G., Marton, A., Molnar, M. Z., ... & Mucsi, I. (2011). Vitamin D insufficiency and bone fractures in patients on maintenance hemodialysis. *International urology and nephrology*, 43(2), 475-482.
57. Palmer, S. C., McGregor, D. O., Macaskill, P., Craig, J. C., Elder, G. J., & Strippoli, G. F. (2007). Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Annals of internal medicine*, 147(12), 840-853.
58. Ruospo, M., Palmer, S. C., Natale, P., Craig, J. C., Vecchio, M., Elder, G. J., & Strippoli, G. F. (2018). Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8).
59. Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E., & Hsu, C. Y. (2004). Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine*, 351(13), 1296-1305.
60. Herzog, C. A., Asinger, R. W., Berger, A. K., Charytan, D. M., Díez, J., Hart, R. G., ... & DeLoach, S. S. (2011). Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*, 80(6), 572-586.
61. Sarnak, M. J., Levey, A. S., Schoolwerth, A. C., Coresh, J., Culleton, B., Hamm, L. L., ... & Parfrey, P. (2003). Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 108(17), 2154-2169.
62. Longenecker, J. C., Coresh, J., Powe, N. R., Levey, A. S., Fink, N. E., Martin, A., & Klag, M. J. (2002). Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(7), 1918-1927.
63. Weiner, D. E., Tighiouart, H., Elsayed, E. F., Griffith, J. L., Salem, D. N., Levey, A. S., & Sarnak, M. J. (2007). The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(3), 217-224.
64. Fleischmann, E. H., Bower, J. D., & Salahudeen, A. K. (2001). Are conventional cardiovascular risk factors predictive of two-year mortality in hemodialysis patients?. *Clinical nephrology*, 56(3), 221-230.

65. Block, G. A., Kilpatrick, R. D., Lowe, K. A., Wang, W., & Danese, M. D. (2013). CKD–mineral and bone disorder and risk of death and cardiovascular hospitalization in patients on hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(12), 2132-2140.
66. Blacher, J., Guerin, A. P., Pannier, B., Marchais, S. J., & London, G. M. (2001). Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*, 38(4), 938-942.
67. Thompson, B., & Towler, D. A. (2012). Arterial calcification and bone physiology: role of the bone–vascular axis. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(9), 529.
68. Shroff, R., Long, D. A., & Shanahan, C. (2013). Mechanistic insights into vascular calcification in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(2), 179-189.
69. Durham, A. L., Speer, M. Y., Scatena, M., Giachelli, C. M., & Shanahan, C. M. (2018). Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness. *Cardiovascular research*, 114(4), 590-600.
70. Ketteler, M., Schlieper, G., & Floege, J. (2006). Calcification and cardiovascular health: new insights into an old phenomenon. *Hypertension*, 47(6), 1027-1034.
71. Lanzer, P., Boehm, M., Sorribas, V., Thiriet, M., Janzen, J., Zeller, T., ... & Shanahan, C. (2014). Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *European heart journal*, 35(23), 1515-1525.
72. Briet, M., Boutouyrie, P., Laurent, S., & London, G. M. (2012). Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney international*, 82(4), 388-400.
73. Pickup, L. C., Law, J. P., Townend, J. N., & Ferro, C. J. (2019). Sudden cardiac death in chronic renal disease: aetiology and risk reduction strategies. *Nephrology Dialysis Transplantation*.
74. Schlieper, G., Schurgers, L., Brandenburg, V., Reutelingsperger, C., & Floege, J. (2016). Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(1), 31-39.
75. Haarhaus, M., Brandenburg, V., Kalantar-Zadeh, K., Stenvinkel, P., & Magnusson, P. (2017). Alkaline phosphatase: a novel treatment target for cardiovascular disease in CKD. *Nature Reviews Nephrology*, 13(7), 429.
76. Shantouf, R., Kovesdy, C. P., Kim, Y., Ahmadi, N., Luna, A., Luna, C., ... & Kalantar-Zadeh, K. (2009). Association of serum alkaline phosphatase with coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(6), 1106-1114.
77. Di Leo, C., Gallieni, M., Bestetti, A., Tagliabue, L., Cozzolino, M., Carpani, P., ... & Brancaccio, D. (2003). Cardiac and pulmonary calcification in a hemodialysis patient: partial regression 4 years after parathyroidectomy. *Clinical nephrology*, 59(1), 59-63.
78. Goldsmith, D. J. A., Covic, A., Sambrook, P. A., & Ackrill, P. (1997). Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron*, 77(1), 37-43.
79. London, G. M., Marty, C., Marchais, S. J., Guerin, A. P., Metivier, F., & de Vernejoul, M. C. (2004). Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(7), 1943-1951.
80. Adragao, T., Herberth, J., Monier-Faugere, M. C., Branscum, A. J., Ferreira, A., Frazao, J. M., ... & Malluche, H. H. (2009). Low bone volume—a risk factor for coronary calcifications in hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(2), 450-455.
81. Asci, G., Ok, E., Savas, R., Ozkahya, M., Duman, S., Toz, H., ... & Malluche, H. H. (2011). The link between bone and coronary calcifications in CKD-5 patients on haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(3), 1010-1015.
82. Lim, K., Lu, T. S., Molostvov, G., Lee, C., Lam, F. T., Zehnder, D., & Hsiao, L. L. (2012). Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation*, 125(18), 2243-2255.
83. Hu, M. C., Shi, M., Zhang, J., Quiñones, H., Griffith, C., Kuro-o, M., & Moe, O. W. (2011). Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(1), 124-136.
84. Scialla, J. J., Lau, W. L., Reilly, M. P., Isakova, T., Yang, H. Y., Crouthamel, M. H., ... & Hamano, T. (2013). Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney international*, 83(6), 1159-1168.
85. De Boer, I. H., Kestenbaum, B., Shoben, A. B., Michos, E. D., Sarnak, M. J., & Siscovick, D. S. (2009). 25-hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(8), 1805-1812.
86. London, G. M., Guérin, A. P., Verbeke, F. H., Pannier, B., Boutouyrie, P., Marchais, S. J., & Métivier, F. (2007). Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(2), 613-620.
87. Goldsmith, D. J. A., Covic, A., Sambrook, P. A., & Ackrill, P. (1997). Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron*, 77(1), 37-43.

88. Bover, J., Ureña, P., Brandenburg, V., Goldsmith, D., Ruiz, C., DaSilva, I., & Bosch, R. J. (2014, November). Adynamic bone disease: from bone to vessels in chronic kidney disease. In *Seminars in nephrology* (Vol. 34, No. 6, pp. 626-640). WB Saunders.
89. Hirukawa, T., Kakuta, T., Nakamura, M., & Fukagawa, M. (2015). Mineral and bone disorders in kidney transplant recipients: reversible, irreversible, and de novo abnormalities. *Clinical and experimental nephrology*, 19(4), 543-555.
90. Wolf, M., Molnar, M. Z., Amaral, A. P., Czira, M. E., Rudas, A., Ujszaszi, A., ... & Kovesdy, C. P. (2011). Elevated fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(5), 956-966.
91. Egbuna, O. I., Taylor, J. G., Bushinsky, D. A., & Zand, M. S. (2007). Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clinical transplantation*, 21(4), 558-566.
92. Schaeffner, E. S., Föding, M., Kramar, R., Sunder-Plassmann, G., & Winkelmayer, W. C. (2007). Prognostic associations of serum calcium, phosphate and calcium phosphate concentration product with outcomes in kidney transplant recipients. *Transplant International*, 20(3), 247-255.
93. Connolly GM, Cunningham R, McNamee PT, Young IS, Maxwell AP. Elevated serum phosphate predicts mortality in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2009; 87:1040-4.
94. Baia, L. C., Heilberg, I. P., Navis, G., & De Borst, M. H. (2015). Phosphate and FGF-23 homeostasis after kidney transplantation. *Nature Reviews Nephrology*, 11(11), 656.
95. Wolf, M., Weir, M. R., Kopyt, N., Mannon, R. B., Von Visger, J., Deng, H., ... & Vincenti, F. (2016). A prospective cohort study of mineral metabolism after kidney transplantation. *Transplantation*, 100(1), 184.
96. Evenepoel, P., Claes, K., Kuypers, D., Maes, B., Bammens, B., & Vanrenterghem, Y. (2004). Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19(5), 1281-1287.
97. Messa, P., Cafforio, C., & Alfieri, C. (2010). Calcium and phosphate changes after renal transplantation. *JN journal of nephrology*, 23(6), S175.
98. Bhan, I., Shah, A., Holmes, J., Isakova, T., Gutierrez, O., Burnett, S. A., ... & Wolf, M. (2006). Post-transplant hypophosphatemia: tertiary 'hyper-phosphatoninism'?. *Kidney international*, 70(8), 1486-1494.
99. Sirilak, S., Chatsrisak, K., Ingsathit, A., Kantachavesiri, S., Sumethkul, V., Stichtantrakul, W., ... & Disthabanchong, S. (2012). Renal phosphate loss in long-term kidney transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(2), 323-331.
100. Nakai, K., Mitsuiki, K., Kuroki, Y., Nishiki, T., Motoyama, K., Nakano, T., & Kitazono, T. (2019). Relative hypophosphatemia early after transplantation is a predictor of good kidney graft function. *Clinical and Experimental Nephrology*, 23(9), 1161-1168.
101. Moore, J., Tomson, C. R., Tessa Savage, M., Borrows, R., & Ferro, C. J. (2011). Serum phosphate and calcium concentrations are associated with reduced patient survival following kidney transplantation. *Clinical transplantation*, 25(3), 406-416.
102. Jeon, H. J., Kim, Y. C., Park, S., Kim, C. T., Ha, J., Han, D. J., ... & Kim, Y. S. (2017). Association of serum phosphorus concentration with mortality and graft failure among kidney transplant recipients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(4), 653-662.
103. Maréchal, C., Coche, E., Goffin, E., Dragean, A., Schlieper, G., Nguyen, P., ... & Jadoul, M. (2012). Progression of coronary artery calcification and thoracic aorta calcification in kidney transplant recipients. *American journal of kidney diseases*, 59(2), 258-269.
104. DeLoach, S. S., Joffe, M. M., Mai, X., Goral, S., & Rosas, S. E. (2009). Aortic calcification predicts cardiovascular events and all-cause mortality in renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24(4), 1314-1319.
105. Haut, L. L., Alfrey, A. C., Guggenheim, S., Buddington, B., & Schrier, N. (1980). Renal toxicity of phosphate in rats. *Kidney international*, 17(6), 722-731.
106. Pihlström, H., Dahle, D. O., Mjøen, G., Pilz, S., März, W., Abedini, S., ... & Holdaas, H. (2015). Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism. *Transplantation*, 99(2), 351-359.
107. Baia, L. C., Humalda, J. K., Vervloet, M. G., Navis, G., Bakker, S. J., & de Borst, M. H. (2013). Fibroblast growth factor 23 and cardiovascular mortality after kidney transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(11), 1968-1978.
108. Altman, A. M., & Sprague, S. M. (2018). Mineral and bone disease in kidney transplant recipients. *Current osteoporosis reports*, 16(6), 703-711.
109. Taniguchi, M., Tokumoto, M., Matsuo, D., Motoyama, K., Sugitani, A., Kuroki, S., ... & Iida, M. (2006). Persistent hyperparathyroidism in renal allograft recipients: vitamin D receptor, calcium-sensing receptor, and apoptosis. *Kidney international*, 70(2), 363-370.

110. Torregrosa, J. V., Fuster, D., Duran, C. E., Oppenheimer, F., Muxí, Á., Rubello, D., ... & Campistol, J. M. (2015). Set point of calcium in severe secondary hyperparathyroidism is altered and does not change after successful kidney transplantation. *Endocrine*, 48(2), 709-711.
111. Sprague, S. M., Belozeroff, V., Danese, M. D., Martin, L. P., & Olgaard, K. (2008). Abnormal bone and mineral metabolism in kidney transplant patients—a review. *American Journal of Nephrology*, 28(2), 246-253.
112. Araujo, M. J. C. L. N., Ramalho, J. A. M., Elias, R. M., Jorgetti, V., Nahas, W., Custodio, M., ... & David-Neto, E. (2018). Persistent hyperparathyroidism as a risk factor for long-term graft failure: the need to discuss indication for parathyroidectomy. *Surgery*, 163(5), 1144-1150.
113. Kirnap, N. G., Kirnap, M., Sayin, B., Akdur, A., Tutuncu, N. B., & Haberal, M. (2020, January). Risk Factors and Treatment Options for Persistent Hyperparathyroidism After Kidney Transplantation. In *Transplantation Proceedings* (Vol. 52, No. 1, pp. 157-161). Elsevier.
114. Alagoz, S., & Trabulus, S. (2019, September). Long-Term Evaluation of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation. In *Transplantation proceedings* (Vol. 51, No. 7, pp. 2330-2333). Elsevier.
115. Prakobsuk, S., Sirilak, S., Vipattawat, K., Taweedsed, P. T., Sumethkul, V., Kantachuesiri, S., & Disthabanchong, S. (2017). Hyperparathyroidism and increased fractional excretion of phosphate predict allograft loss in long-term kidney transplant recipients. *Clinical and Experimental Nephrology*, 21(5), 926-931.
116. Bleskestad, I. H., Bergrem, H., Leivestad, T., Hartmann, A., & Gøransson, L. G. (2014). Parathyroid hormone and clinical outcome in kidney transplant patients with optimal transplant function. *Clinical Transplantation*, 28(4), 479-486.
117. Roodnat, J. I., van Gurp, E. A., Mulder, P. G., van Gelder, T., de Rijke, Y. B., de Herder, W. W., ... & Weimar, W. (2006). High pretransplant parathyroid hormone levels increase the risk for graft failure after renal transplantation. *Transplantation*, 82(3), 362-367.
118. Fitzpatrick, L. A., Bilezikian, J. P., & Silverberg, S. J. (2008). Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Current osteoporosis reports*, 6(2), 77.
119. Isaksson, E., Almquist, M., Seeberger, A., & Sterner, G. (2018). Is low pre-transplant parathyroid hormone a risk marker for cardiovascular disease in long-term follow-up of renal transplant recipients?. *Clinical and experimental nephrology*, 22(5), 1188-1197.
120. Miles, C. D., & Westphal, S. G. (2020). Electrolyte Disorders in Kidney Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 15(3), 412-414.
121. Evenepoel, P., Van Den Bergh, B., Naesens, M., De Jonge, H., Bammens, B., Claes, K., ... & Vanrenterghem, Y. (2009). Calcium metabolism in the early posttransplantation period. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(3), 665-672.
122. Boom, H., Mallat, M. J., de Fijter, J. W., Paul, L. C., Bruijn, J. A., & van Es, L. A. (2004). Calcium levels as a risk factor for delayed graft function. *Transplantation*, 77(6), 868-873.
123. Özdemir, F. N., Afsar, B., Akgul, A., Usluoğulları, C., Akçay, A., & Haberal, M. (2006, March). Persistent hypercalcemia is a significant risk factor for graft dysfunction in renal transplantation recipients. In *Transplantation proceedings* (Vol. 38, No. 2, pp. 480-482). Elsevier.
124. Messa, P., Cafforio, C., & Alfieri, C. (2011). Clinical impact of hypercalcemia in kidney transplant. *International Journal of Nephrology*, 2011.
125. Vangala, C., Pan, J., Cotton, R. T., & Ramanathan, V. (2018). Mineral and bone disorders after kidney transplantation. *Frontiers in medicine*, 5, 211.
126. Çeltik, A., Şen, S., Yılmaz, M., Demirci, M. S., Aşçı, G., Tamer, A. F., ... & Ok, E. (2016). The effect of hypercalcemia on allograft calcification after kidney transplantation. *International urology and nephrology*, 48(11), 1919-1925.
127. Cianciolo, G., Galassi, A., Capelli, I., Angelini, M. L., La Manna, G., & Cozzolino, M. (2016). Vitamin D in kidney transplant recipients: mechanisms and therapy. *American journal of nephrology*, 43(6), 397-407.
128. Evenepoel, P., Naesens, M., Claes, K., Kuypers, D., & Vanrenterghem, Y. (2007). Tertiary 'hyperphosphatoninism' accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol levels in renal transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 7(5), 1193-1200.
129. Lee, H. H., Kim, A. J., Ro, H., Jung, J. Y., Chang, J. H., Chung, W., & Park, Y. H. (2016, April). Sequential changes of vitamin D level and parathyroid hormone after kidney transplantation. In *Transplantation Proceedings* (Vol. 48, No. 3, pp. 897-899). Elsevier.
130. Bienaimé, F., Girard, D., Anglicheau, D., Canaud, G., Souberbielle, J. C., Kreis, H., ... & Prié, D. (2013). Vitamin D status and outcomes after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(5), 831-841.
131. Keyzer, C. A., Riphagen, I. J., Joosten, M. M., Navis, G., Muller Kobold, A. C., Kema, I. P., ... & NIGRAM consortium. (2015). Associations of 25 (OH) and 1, 25 (OH) 2 vitamin D with long-term

- outcomes in stable renal transplant recipients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(1), 81-89.
132. Trillini, M., Cortinovis, M., Ruggerenti, P., Loaeza, J. R., Courville, K., Ferrer-Siles, C., ... & Perna, A. (2015). Paricalcitol for secondary hyperparathyroidism in renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(5), 1205-1214.
 133. Gonzalez, E., Rojas-Rivera, J., Polanco, N., Morales, E., Morales, J. M., Egidio, J., ... & Praga, M. (2013). Effects of oral paricalcitol on secondary hyperparathyroidism and proteinuria of kidney transplant patients. *Transplantation*, 95(7), e49-e52.
 134. Amer, H., Griffin, M. D., Stegall, M. D., Cosio, F. G., Park, W. D., Kremers, W. K., ... & Kumar, R. (2013). Oral paricalcitol reduces the prevalence of posttransplant hyperparathyroidism: results of an open label randomized trial. *American Journal of Transplantation*, 13(6), 1576-1585.
 135. Cueto-Manzano, A. M., Konel, S., Freemont, A. J., Adams, J. E., Mawer, B., Gokal, R., & Hutchison, A. J. (2000). Effect of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and calcium carbonate on bone loss associated with long-term renal transplantation. *American journal of kidney diseases*, 35(2), 227-236.
 136. Torres, A., García, S., Gómez, A., González, A., Barrios, Y., Concepción, M. T., ... & Salido, E. (2004). Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. *Kidney international*, 65(2), 705-712.
 137. Sığgenc, M. M., Paydas, S., Balal, M., Demir, E., Kurt, C., Sertdemir, Y., ... & Erken, U. (2010, September). Bone disease in renal transplantation and pleiotropic effects of vitamin D therapy. In *Transplantation proceedings* (Vol. 42, No. 7, pp. 2518-2526). Elsevier.
 138. Tanaci, N., Karakose, H., Guvener, N., Tutuncu, N. B., Colak, T., & Haberal, M. (2003, December). Influence of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 as an immunomodulator in renal transplant recipients: a retrospective cohort study. In *Transplantation proceedings* (Vol. 35, No. 8, pp. 2885-2887). Elsevier.
 139. Sezer, S., Uyar, M., Arat, Z., Özdemir, F. N., & Haberal, M. (2005, September). Potential effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D (3) in renal transplant recipients. In *Transplantation proceedings* (Vol. 37, No. 7, pp. 3109-3111). Elsevier.
 140. Courbebaisse, M., Thervet, E., Souberbielle, J. C., Zuber, J., Eladari, D., Martinez, F., ... & Prié, D. (2009). Effects of vitamin D supplementation on the calcium-phosphate balance in renal transplant patients. *Kidney international*, 75(6), 646-651.
 141. Álvaro, S. J., Marcén, R., Villacorta, J., Fernández-Rodríguez, A., Galeano, C., Villafruela, J. J., ... & Quereda, C. (2010, October). Cholecalciferol supplements improve vitamin D deficiency in renal transplant recipients. In *Transplantation proceedings* (Vol. 42, No. 8, pp. 2921-2923). Elsevier.
 142. El-Agroudy, A. E., El-Husseini, A. A., El-Sayed, M., Mohsen, T., & Ghoneim, M. A. (2005). A prospective randomized study for prevention of postrenal transplantation bone loss. *Kidney international*, 67(5), 2039-2045.
 143. Jeffery, J. R., Leslie, W. D., Karpinski, M. E., Nickerson, P. W., & Rush, D. N. (2003). Prevalence and treatment of decreased bone density in renal transplant recipients: a randomized prospective trial of calcitriol versus alendronate. *Transplantation*, 76(10), 1498-1502.
 144. Bouquegneau, A., Salam, S., Delanaye, P., Eastell, R., & Khwaja, A. (2016). Bone disease after kidney transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(7), 1282-1296.
 145. Keronen, S., Martola, L., Finne, P., Burton, I. S., Kröger, H., & Honkanen, E. (2019). Changes in bone histomorphometry after kidney transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 14(6), 894-903.
 146. Jiménez, S., Marcén, R., Vaamonde, C., Caballero, C., Fernández-Rodríguez, A., Villafruela, J. J., ... & Quereda, C. (2016). Bone fractures and lumbar mineral density after renal transplantation. A long-term cross-sectional study. *Clinical transplantation*, 30(2), 131-137.
 147. Evenepoel, P., Claes, K., Meijers, B., Laurent, M. R., Bammens, B., Naesens, M., ... & Kuypers, D. (2019). Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. *Kidney international*, 95(6), 1461-1470.
 148. Neves, C. L., dos Reis, L. M., Batista, D. G., Custodio, M. R., Gracioli, F. G., Rita de Cassia, T. M., ... & Jorgetti, V. (2013). Persistence of bone and mineral disorders 2 years after successful kidney transplantation. *Transplantation*, 96(3), 290-296.
 149. Evenepoel, P., Behets, G. J., Viaene, L., & D'Haese, P. C. (2017). Bone histomorphometry in de novo renal transplant recipients indicates a further decline in bone resorption 1 year posttransplantation. *Kidney international*, 91(2), 469-476.
 150. Carvalho, C., Magalhães, J., Pereira, L., Simões-Silva, L., Castro-Ferreira, I., & Frazão, J. M. (2016). Evolution of bone disease after kidney transplantation: A prospective histomorphometric analysis of trabecular and cortical bone. *Nephrology*, 21(1), 55-61.
 151. Evenepoel, P., Claes, K., Meijers, B., Laurent, M. R., Bammens, B., Naesens, M., ... & Kuypers, D. (2020). Natural history of mineral metabolism, bone turnover and bone mineral density in de novo renal

- transplant recipients treated with a steroid minimization immunosuppressive protocol. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 35(4), 697-705.
152. Felten, R., Perrin, P., Caillard, S., Moulin, B., & Javier, R. M. (2019). Avascular osteonecrosis in kidney transplant recipients: Risk factors in a recent cohort study and evaluation of the role of secondary hyperparathyroidism. *PloS one*, 14(2), e0212931.
 153. Nehme, D., Rondeau, E., Paillard, F., Moreau, J. F., Nussaume, O., Kanfer, A., & Sraer, J. D. (1989). Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: relation with hyperparathyroidism. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 4(2), 123-128.
 154. D'Marco, L., Bellasi, A., Mazzaferro, S., & Raggi, P. (2015). Vascular calcification, bone and mineral metabolism after kidney transplantation. *World journal of transplantation*, 5(4), 222.
 155. Awan, A. A., Niu, J., Pan, J. S., Erickson, K. F., Mandayam, S., Winkelmayr, W. C., ... & Ramanathan, V. (2018). Trends in the causes of death among kidney transplant recipients in the United States (1996–2014). *American journal of nephrology*, 48(6), 472-481.
 156. Seyahi, N., Cebi, D., Altiparmak, M. R., Akman, C., Ataman, R., Pekmezci, S., & Serdengeçti, K. (2012). Progression of coronary artery calcification in renal transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(5), 2101-2107.
 157. Roe, P., Wolfe, M., Joffe, M., & Rosas, S. E. (2010). Inflammation, coronary artery calcification and cardiovascular events in incident renal transplant recipients. *Atherosclerosis*, 212(2), 589-594.
 158. Mazzaferro, S., Pasquali, M., Taggi, F., Baldinelli, M., Conte, C., Muci, M. L., ... & Pugliese, F. (2009). Progression of coronary artery calcification in renal transplantation and the role of secondary hyperparathyroidism and inflammation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(3), 685-690.
 159. Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y., Castro III, A. F., Feldman, H. I., ... & Coresh, J. (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*, 150(9), 604-612.
 160. Drücke, T. B., & Evenepoel, P. (2019). The bone after kidney transplantation.
 161. Gümüş, A., Öztürk, S., Muhammed, D. Ü. Z., Soner, S. A. R. I., Koldaş, M., & Akaydin, M. (2014). Pre-transplantation and post-transplantation serum bone alkaline phosphatase levels in renal transplant patients. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 31(2).
 162. Akaberi, S., Simonsen, O., Lindergård, B., & Nyberg, G. (2008). Can DXA predict fractures in renal transplant patients?. *American Journal of Transplantation*, 8(12), 2647-2651.
 163. Vilarta, C. F., Unger, M. D., Dos Reis, L. M., Dominguez, W. V., David-Neto, E., Moyses, R. M., ... & Jorgetti, V. (2017). Hypovitaminosis D in patients undergoing kidney transplant: the importance of sunlight exposure. *Clinics*, 72(7), 415-421.