UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Medicina Molecular

Fernanda Guieiro de Oliveira Fernandes

AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E DO RISCO DE FRATURA EM PACIENTE PÓS TRANSPLANTE RENAL OU RIM-PÂNCREAS

Belo Horizonte

2024

Fernanda Guieiro de Oliveira Fernandes

AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E DO RISCO DE FRATURA EM PACIENTE PÓS TRANSPLANTE RENAL OU RIM-PÂNCREAS

Versão Original

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: Profa. Dra. Maria Marta Sarquis Soares

Coorientadora: Profa. Bárbara Campolina Carvalho Silva

Belo Horizonte

2024

Fernandes, Fernanda Guieiro de Oliveira.
F363a Avaliação da Densidade Mineral Óssea e do risco de fratura em paciente Pós Transplante Renal ou Rim-Pâncreas [recurso eletrônico]. / Fernanda Guieiro de Oliveira Fernandes. - - Belo Horizonte: 2024.
85f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Maria Marta Sarquis Soares.
Coorientador (a): Bárbara Campolina Carvalho Silva.
Área de concentração: Medicina Molecular.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

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

NLM: WJ 342.5

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

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 trinta de agosto de dois mil e vinte e quatro, na Faculdade de Medicina ,sala de reuniões 029, presencial, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de **FERNANDA GUIEIRO DE OLIVEIRA FERNANDES,** número de inscrição 2022688966**.** A presidência da sessão coube a **Profa. Maria Marta Sarquis Soares** (UFMG) orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **Profa. Bárbara Campolina Carvalho Silva** (UNIBH), **Prof. Marcio Weissheimer Lauria** (UFMG), **Prof. Fábio Vasconcellos Comim** (UFMG) e **Profa.Melissa Orlandin Premaor** (UFMG)**.** Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Dissertação de Mestrado**, intitulada: **AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E DO RISCO DE FRATURA EM PACIENTE PÓS TRANSPLANTE RENAL OU RIM-PÂNCREAS .** 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 a 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, 30 de agosto de 2024.

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Documento assinado eletronicamente por **Marcio Weissheimer Lauria**, **Professor do Magistério Superior**, em 02/09/2024, às 15:33, conforme horáriooficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Melissa Orlandin Premaor**, **Professora do Magistério Superior**, em 02/09/2024, às 15:37, conforme horáriooficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Fabio Vasconcellos Comim**, **Professor do Magistério Superior**, em 02/09/2024, às 22:39, conforme horário oficialde Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Maria Marta Sarquis Soares**, **Professora do Magistério Superior**, em 04/09/2024, às 14:00, conforme horáriooficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Barbara Campolina Carvalho Silva**, **Usuária Externa**, em 08/09/2024, às 15:52, conforme horário oficial deBrasília, 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 **3492051** e o código CRC **BBD778AE**.

Referência: Processo nº 23072.247773/2024-95 SEI nº 3492051

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof. Dra. Maria Marta Sarquis, e coorientadora Prof. Dra. Bárbara Campolina Carvalho Silva, pelo carinho, conselhos e aprendizado durante esses dois anos. Estar ao lado de vocês nessa caminhada foi um grande privilégio! Vocês me inspiram a ser uma médica e uma pessoa melhor.

À Dra. Sandra Vilaça pela fundamental colaboração no trabalho.

Aos pacientes e à toda equipe da endocrinologia da Santa Casa de Belo Horizonte e do ambulatório de transplante do Hospital Felício Rocho.

A minha mãe, Magda, minha irmã, Elisa, e meu marido, Rafael, por todo amor, compreensão e incentivo. Ao meu pai que sempre estará no meu pensamento e coração. Aos meus amados filhos, Nando e Lis, que deixaram essa caminhada mais leve.

A todos que, de alguma maneira, fizeram parte desta jornada, meu sincero agradecimento!

RESUMO

Introdução: A doença renal crônica (DRC) consiste em perda progressiva da função renal, com diminuição da taxa de filtração glomerular, função tubular e suas ações endocrinológicas. Dentre as alterações endocrinológicas destaca-se o Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica (DMO-DRC).Diante da complexidade e sobreposição de fatores que levam a modificação do metabolismo mineral e ósseo destes pacientes, torna-se fundamental a avaliação dos marcadores preditores de fratura com o objetivo de diminuir desfechos clínicos, melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes **Objetivos:** Avaliar a densidade mineral óssea por densitometria óssea e o risco de fratura calculado pelo FRAX em pacientes após transplante renal ou transplante rim-pâncreas e determinar a prevalência de fratura vertebral morfométrica e fratura clínica nessa população. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal quantitativo baseado em análise de prontuários, exames laboratoriais, de imagem (radiografias de coluna lombar e torácica e DXA) e aplicação do questionário FRAX dos pacientes submetidos ao transplante renal ou rim-pâncreas no período de 1º janeiro de 2017 até 31 dezembro de 2022, atendidos no departamento de transplante do Hospital Felício Rocho de Belo Horizonte, e no ambulatório de diabetes pós transplante do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte. **Resultados:** Foram incluídos 56 pacientes, com idade mediana de 47 anos (37,5-60), sendo 51,8% do sexo feminino, das quais 41,4% estavam no período pós menopausal. A maioria (82,1%) foi submetida a Tx renal, sendo apenas 17,9% submetida a Tx de rim e pâncreas. O tempo mediano pós Tx foi de 30,7 meses. Dos 56 pacientes, 36 (64%) estavam com TFG superior a 60ml/min no momento dessa análise, 12 (21%) com TFG entre 45-60 ml/min e 8 pacientes (14%) apresentavam TFG entre 30-45 ml/min. Concentrações séricas de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina (FA) foram normais em mais de 70% dos pacientes, no momento da análise. A prevalência de osteoporose por DXA foi de 23% e o risco de fratura osteoporótica maior (MOF) e fratura de fêmur em 10 anos calculado pelo FRAX sem DXA foi de 2,4%, [1ª quartil 1,2% - 3 ª quartil 3,6%] e 0,5%, [1ª quartil 0,1% - 3 ª quartil 1,2 %], respectivamente. Usando a ferramenta FRAX com DXA, o risco de MOF foi de 3,0%, [1ª quartil 1,5% - 3 ª quartil 4,0%] e de fratura de fêmur 0,6%, [1ª quartil 0,1% - 3 ª quartil 1,2%]. Isso correspondeu a uma classificação de alto risco de fratura em 20,51% dos pacientes no cálculo do FRAX sem DXA e 46,15 % no cálculo de FRAX com a inclusão da DXA. A prevalência de fratura por fragilidade óssea em pacientes submetidos a Tx renal ou rim pâncreas foi de 16% e a frequância de fratura após o Tx foi de 11%. O risco de fratura foi associado a tendência a quedas, baixo IMC, diabetes tipo 1, transplante rim-pâncreas, menopausa prévia, níveis de PTH menores que 88 pg/ml, albumina e 25(OH) vitamina D. A densidade mineral óssea por DXA e o risco de fratura calculado pelo FRAX associaram-se positivamente com o risco de fratura nessa população. **Discussão:** Esses resultados demonstram uma alta prevalência de osteoporose densitométrica/ baixa massa óssea para idade e de fraturas clínicas por fragilidade em uma população jovem, submetida a transplante renal ou transplante rim-pâncreas, há um tempo mediano de 2,5 anos e com enxertos funcionantes no momento da análise. **Conclusão:** Nosso estudo reforça a importância da abordagem da saúde óssea dessa população com investigação de fraturas por fragilidade e identificação de fatores de risco clínicos para piora da massa óssea objetivando auxiliar na decisão da necessidade de intervenções precoces que sejam capazes de diminuir desfechos clínicos, e, portanto, melhorar a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Doença renal crônica;Transplante renal;Doença mineral e óssea;Fratura por fragilidade óssea.

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) consists of progressive loss of kidney function, with a decrease in the glomerular filtration rate, tubular function and its endocrinological actions. Among the endocrinological changes, Bone Mineral Disorder in Chronic Kidney Disease (BMD-CKD) stands out. Given the complexity and overlap of factors that lead to changes in the mineral and bone metabolism of these patients, it is essential to evaluate markers that predict fracture with the aim of reducing clinical outcomes, improving survival and quality of life of patients. **Objectives:** To evaluate bone mineral density by bone densitometry and the risk of fracture calculated by FRAX in patients after renal transplantation or kidney-pancreas transplantation and determine the prevalence of morphometric vertebral fracture and clinical fracture in this population. **Methods:** This is a quantitative cross-sectional study based on analysis of medical records, laboratory and imaging tests (lumbar and thoracic spine x-rays and DXA) and application of the FRAX questionnaire of patients undergoing kidney or kidney-pancreas transplantation in the period from January 1st of 2017 until December 31, 2022, treated in the transplant department at Hospital Felício Rocho in Belo Horizonte, and in the post-transplant diabetes outpatient clinic at Hospital Santa Casa in Belo Horizonte. **Results:** Fifty-six patients were included, with a median age of 47 years (37.5-60), 51.8% female, of which 41.4% were in the postmenopausal period. The majority (82.1%) underwent renal TX, with only 17.9% undergoing kidney and pancreas TX. The median time after Tx was 30.7 months. Of the 56 patients, 36 (64%) had a GFR greater than 60 ml/min at the time of this analysis, 12 (21%) had a GFR between 45-60 ml/min and 8 patients (14%) had a GFR between 30-45 ml /min. Serum concentrations of calcium, phosphorus and alkaline phosphatase (AF) were normal in more than 70% of patients at the time of analysis. The prevalence of osteoporosis by DXA was 23% and the 10-year risk of major osteoporotic fracture (MOF) and femur fracture calculated by FRAX without DXA was 2.4%, [1st quartile 1.2% - 3rd quartile 3.6%] and 0.5% [1st quartile 0,1% - 3rd quartile 1,2%], respectively. Using the FRAX tool with DXA, the risk of MOF was 3.0%, [1st quartile 1,5% - 3rd quartile 4,0%] and of femur fracture 0.6%, [1st quartile 0,1% - 3rd quartile 1,2%]. This corresponded to a high fracture risk classification in 20.51% of patients when calculating FRAX without DXA and 46.15% when calculating FRAX with the inclusion of DXA. The prevalence of bone fragility fractures in patients undergoing kidney or pancreas kidney Tx was 16% and the frequency of fracture after Tx was 11%. Fracture risk was associated with a tendency to falls, low BMI, type 1 diabetes, kidney-pancreas transplant, previous menopause, PTH levels lower than 88 pg/ml, albumin and 25(OH) vitamin D. Bone mineral density by DXA and risk of fracture calculated by FRAX were positively associated with the risk of fracture in this population. **Discussion:** These results demonstrate a high prevalence of densitometric osteoporosis/low bone mass for age and clinical fragility fractures in a young population, undergoing kidney transplantation or kidney-pancreas transplantation, a median time of 2.5 years ago and with functioning grafts in the moment of analysis. **Conclusion:** Our study reinforces the importance of approaching bone health in this population by investigating fragility fractures and identifying clinical risk factors for worsening bone mass, aiming to assist in deciding the need for early interventions that are capable of reducing clinical outcomes, and, therefore, , improving patient survival and quality of life.

Keywords: Chronic kidney disease; Kidney transplant; Mineral and bone disease; Bone fragility fracture.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características da população estudada 28

Tabela 2. Medicamentos em uso pré e pós transplante 29

Tabela 3. Parâmetros laboratoriais..... 31

Tabela 4. Prevalência de Fraturas clínicas de acordo com o sítio esquelético fraturado.....33

Tabela 5. Relação entre os parâmetros clínicos com fratura por fragilidade óssea pré e/ou pós transplante..... 34

Tabela 6. Relação entre os parâmetros bioquímicos com fratura por fragilidade óssea pré e/ou pós transplante.....36

Tabela 7. Relação entre os parâmetros densitométricos e cálculo de risco de fratura pelo FRAX com fratura por fragilidade óssea pré e/ou pós transplante 37

Tabela 8. Relação entre os parâmetros clínicos e fratura por fragilidade pós transplante..... 38

Tabela 9. Relação entre os parâmetros bioquímicos e fratura por fragilidade óssea pós transplante..... 39

Tabela 10. Relação entre os dados densitométricos e risco de fratura estimado pelo FRAX com fratura por fragilidade óssea pós transplante..... 40

Tabela 11. Relação entre os parâmetros densitométricos e FRAX com fratura geral pré e/ou pós transplante.....41

Tabela 12. Relação entre as variáveis clínicas e classificação da DMO..... 42

Tabela 13: Relação entre os medicamentos em uso pré transplante e a classificação da DMO.....44

Tabela 14. Relação entre os medicamentos em uso pós transplante e a classificação da DMO.....45

Tabela 15. Relação entre os parâmetros bioquímicos e a classificação da DMO 47

Tabela 16. Relação entre o cálculo de risco de fratura pelo FRAX e a classificação da DMO 48

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Classificação densitometria óssea.....32

Gráfico 2. Classificação de risco de fratura pelo FRAX.....32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1,25(OH) 2 D	1,25-dihidroxi-vitamina D
25(OH)D	25-hidroxi-vitamina D
(FAO)	Fosfatase alcalina óssea
CaSR	Receptor sensor do cálcio
DM	Diabetes mellitus
DMO	Densidade mineral óssea
DMO-DRC	Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica
DRC	Doença renal crônica
DXA	Absorciometria de raios-x de dupla energia
FA	Fosfatase Alcalina
FGF23	Fator de crescimento de fibroblastos 23
FGFR	Receptor do FGF23
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
HbA1c	Hemoglobina Glicada
IBP	Inibidores da bomba de prótons
IMC	Índice de massa corpórea
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MOF	Fratura osteoporótica maior
OPG	Osteoprotegenina
PTH	Paratormônio
TFG	Taxa de filtração glomerular
TxR	Transplante renal
RANK	Receptor ativador do fator nuclear kappa B
RANKL	Ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa

SUMÁRIO

1. Introdução 12
2. Antecedentes científicos 15
2.1 Metabolismo ósseo na doença renal crônica 15
2.2 Metabolismo ósseo e risco de fratura no paciente pós transplante renal 16
2.3 – Densitometria e fratura após transplante renal 17
2.4 – FRAX e fratura após transplante renal 18
2.5 – Medicações e risco de fratura em pacientes após transplante renal 18
2.6 – Transplante rim-pâncreas e suas particularidades 19
3. Objetivos 21
3.1 Objetivo primário 21
3.2 Objetivos secundários 21
4. Metodologia 22
4.1 Desenho do estudo 22
4.2 Participantes e métodos 22
4.2.1 Extração de dados 22
4.2.2 População 22
4.2.3 Variáveis analisadas 23
5. Resultados 28
5.1 Análise descritiva 28
5.2 Análise dos dados 35
5.2.1 Associação entre fratura por fragilidade pré e/ou pós transplante com parâmetros clínicos, densitométricos, laboratoriais e risco de fratura estimado pelo FRAX 35
5.2.3 Associação entre qualquer fratura pré e/ou pós transplante com parâmetros clínicos, densitométricos, laboratoriais e risco de fratura estimado pelo FRAX 42
5.2.4 Associação entre parâmetros densitométricos com características clínicas, laboratoriais e risco de fratura estimado pelo FRAX 43
6. Discussão 50
7. Limitações do estudo 56
8. Considerações finais 57
9. Referências bibliográficas da revisão da literatura 58
10. Anexos 71
10.1 Parecer do CEP e TCLE 71
10.2 Tabelas 76

1. Introdução

A doença renal crônica (DRC) consiste em perda progressiva da função renal, com diminuição da taxa de filtração glomerular, função tubular e suas ações endocrinológicas. Dentre as alterações endocrinológicas destaca-se o distúrbio sistêmico do metabolismo mineral e ósseo que foi cunhado pelo grupo de trabalho Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) como Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica (DMO-DRC); A DMO-DRC é manifestada pela presença de um ou mais dos seguintes achados: 1) anormalidades no metabolismo do cálcio, fósforo, hormônio da paratireoide (PTH) ou vitamina D; 2) anormalidades de remodelação óssea, mineralização, volume, crescimento linear ou força; e 3) calcificação vascular ou de outro tecido mole.[1]

Essas anormalidades ósseas elevam o risco de fratura dos pacientes com DRC em 2 a 14 vezes,[2–6] e cerca de 4 vezes nos pacientes pós transplantados renais quando comparados com a população geral, e estão associadas a excesso de morbidade, mortalidade e custos econômicos em saúde.[7–12]

De acordo com os dados da última pesquisa nacional de saúde (PNS- 2019) realizada pelo Instituto Brasileiro de Geociência e Estatística (IBGE), estimou-se que dentre as pessoas de 18 anos ou mais de idade, 1,0% referiram diagnóstico médico de insuficiência renal crônica. Considerando que o Brasil tem mais de 210 milhões de habitantes, estima-se uma população de mais de 2 milhões de habitantes, sendo que 9,0 % das pessoas de 18 anos ou mais de idade que referiram diagnóstico de insuficiência renal crônica faziam hemodiálise/diálise.[13,14] Dos pacientes em diálise, cerca de 3% são submetidos ao transplante renal, levando o Brasil hoje ao posto de quarto país em números absolutos de transplante renal no mundo (cerca de 5.000 transplantes renais ao ano), atrás dos Estados Unidos, China e Índia.[15]

O transplante bem-sucedido é capaz de reverter muitas complicações da doença renal em estágio terminal, melhorando os resultados cardiovasculares e globais dos pacientes pós transplantados se comparados aos pacientes em diálise. [16] No entanto, algumas alterações, entre elas a doença óssea da doença renal crônica de alta ou baixa renovação, podem persistir após o transplante e serem somadas a outras mudanças no metabolismo ósseo, levando ao aumento do risco de osteoporose e osteonecrose.[17] Esse amplo espectro das alterações ósseas está associado ao uso de imunossupressores, glicocorticoides, tipo de transplante, doença de base responsável pela perda renal, osteodistrofia renal prévia e outros.[18]Assim, as alterações de qualidade óssea muito prevalentes em pacientes com DRC, somados a novos fatores de risco de fratura após o transplante renal, podem aumentar o risco de fratura após o transplante se comparado a população geral. É descrito que a

incidência de fratura por fragilidade varia entre 11-40 % a depender de outros fatores de risco como presença de diabetes e sexo feminino.[19,20]

A perda óssea e a incidência de fraturas têm seu maior grau durante os 12 meses após o transplante renal.[21,22] Seguida dessa fase inicial de rápida perda óssea, os pacientes pós transplantados podem apresentar uma perda óssea progressiva em ritmo mais lento, ou em estudos mais recentes, essa perda óssea pode se estabilizar. [23,24]. Essa redução no ritmo de perda óssea dos pacientes deve-se provavelmente à crescente atenção ao risco de fratura e o consequente uso de esquemas terapêuticos imunossupressores direcionados para prevenir a perda óssea, podendo isso ter modificado o risco de fratura em pacientes pós transplantados. A perda óssea vista após o transplante é preferencialmente de osso trabecular e a incidência de fraturas periféricas (tornozelo, pé e mão) parece ser maior que fraturas centrais.[25,26]

A fratura osteoporótica após o transplante pode levar a complicações agudas como lesão arterial, lesão do nervo, síndrome do compartimento, doença tromboembólica gordurosa e complicações não agudas como osteomielite, não consolidação da fratura levando a deformidades ósseas e perda de funcionalidade. [27]

Diante da complexidade e sobreposição de fatores que levam a modificação do metabolismo mineral e ósseo destes pacientes pós transplantados, exames laboratoriais e de imagem isoladamente não são bons preditores de fratura óssea, e a biópsia óssea, exame padrão ouro para avaliação da microarquitetura e remodelação óssea, é invasiva e pouco reprodutível pela escassez de pessoas capacitadas na sua interpretação. [28]

Em 2017 o KDIGO publicou uma nova diretriz com atualizações sobre a abordagem da DMO-DRC e incorporou a sugestão da realização do exame de densitometria óssea para predizer o risco de fratura óssea em pacientes com DRC G3a-G5D e em pacientes DRC G1T-G5T (após transplante renal) com fatores de risco para osteoporose. Na nova diretriz ainda há a recomendação de novas pesquisas para validação desse exame no grupo específico de DRC pós transplante. [29] A absorciometria de raios-x de dupla energia (DXA) fornece uma estimativa precisa, não invasiva e econômica da densidade mineral óssea (DMO) e pode ajudar a prever o risco de fratura em receptores de transplante renal. Vários estudos em receptores de transplante renal encontraram uma associação entre osteopenia ou osteoporose demonstrada no quadril e coluna lombar por DXA e um risco aumentado de fratura após o transplante. [30,31]

Especialistas com atuação na área de transplante renal e complicações ósseas de departamentos de nefrologia e endocrinologia definem em seus protocolos clínicos, seguindo a recomendação do KDIGO 2017, o rastreio de todos os candidatos a transplante de rim para osteoporose e risco de fratura antes do transplante com densitometria óssea do quadril, coluna e antebraço. Esses especialistas recomendam que após o transplante renal, pacientes classificados como tendo alto risco de fratura incidente, devem ser submetidos ao exame de DXA anualmente para avaliação da DMO e resposta ao tratamento. Em pacientes que não apresentam alto risco de fratura incidente, uma nova avaliação por DXA deve ser feita a cada dois anos juntamente com medidas preventivas. [32]

Ainda citando a diretriz de 2017, apesar das suas atualizações, não existe uma recomendação para realização de FRAX (do inglês, *fracture risk assessment tool*), questionário usado na prática clínica para auxiliar na decisão do tratamento da osteoporose. [33] Trata-se de uma ferramenta sem custo e disponível através de acesso à internet, e que se validada na população com DRC, auxiliaria na abordagem desse grupo de pacientes. Não existem muito estudos com avaliação do FRAX como ferramenta preditora de fratura em pacientes pós transplantados, a maior parte deles foi realizada em pacientes com doença renal crônica em diálise ou estágios menos avançados do comprometimento da taxa de filtração glomerular. [34–37]

Sobre os exames de cinética do cálcio, que já faziam parte das recomendações do KDIGO 2009, continuam sendo recomendados na nova diretriz de 2017 como ferramenta para rastreio de doença mineral óssea no paciente após transplante renal.

Desta maneira, tendo em vista o aumento crescente do número de pacientes portadores de DRC e do número de pacientes pós transplantados, e considerando que as complicações clínicas advindas da alteração do metabolismo ósseo secundário às alterações renais são prevalentes nessa população, torna-se fundamental avaliação dos marcadores de preditores de fratura.[38,39] Tais preditores de fratura podem auxiliar na decisão da necessidade de intervenções precoces que sejam capazes de diminuir desfechos clínicos, e, portanto, melhorar a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

2. Antecedentes científicos

2.1 Metabolismo ósseo na doença renal crônica

A queda da taxa de filtração glomerular, ainda em níveis não considerados críticos, já é suficiente para deflagrar as primeiras mudanças na fisiopatologia óssea antes de alterações clinicamente detectáveis no cálcio, fósforo, PTH e vitamina D séricos. [40,41] Taxa de filtração glomerular em torno de 60ml/min/1,73 m^2 está associada a queda da expressão renal de klotho, uma proteína expressa principalmente na membrana da superfície celular dos túbulos renais proximais e distais que atua como correceptor do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23), uma fosfatonina produzida pelo osteoblasto e principalmente pelo osteócito. [42–44] O organismo, com o objetivo de manter a fosfatemia em níveis adequados apesar da perda da função tubular, queda do Klotho e carga dietética de fosfato, aumenta a produção do FGF 23. [45,46] Este, associado ao seu receptor (FGFR) formando o complexo KLOTHO-FGFR, age aumentando a excreção de fósforo pelo túbulo renal através da redução da reabsorção fisiológica de fosfato em células tubulares proximais mediada pelos co-transportadores de fosfato de sódio tipo 2a e 2c. [47] O FGF23, além de aumentar a excreção urinária de fósforo, e inibir a produção de PTH pelas glândulas paratireoides, é responsável pela inativação da enzima 1α-hidroxilase renal, responsável pela conversão da 25- hidroxi-vitamina D (ou calcidiol) em 1,25-dihidroxi-vitamina D (ou calcitriol), considerada a vitamina D ativa. [48–50] A vitamina D ativa também atua inibindo a produção de PTH pelas paratireoides e é responsável pela absorção de cálcio e fósforo pelo intestino.[51] Dessa maneira, em um primeiro momento, o paciente com queda da TFG apresenta queda do Klotho, aumento do FGF23, queda na produção de vitamina D ativa, diminuição do PTH e consequente queda na absorção do cálcio. Dentre outros fatores, a baixa disponibilidade de cálcio detectada pelas paratireoides através do sensor de cálcio (CaSR) em sua superfície estimula a produção de PTH pela paratireoide, que estimula a 1α-hidroxilase renal, aumentando a produção de vitamina D ativa e, consequentemente, a absorção de cálcio intestinal. Além disso, o aumento do PTH aumenta a atividade e número de osteoclastos através do aumento da produção do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa b (RANKL) nos osteoblastos e osteócitos, que se liga ao seu receptor RANK localizado na superfície dos osteoclastos, levando ao aumento da reabsorção óssea.[52–54] Com o aumento progressivo do PTH, a despeito da elevação do FGF23, ocorre uma dessensibilização dos receptores de cálcio e de vitamina D na superfície da paratireoide, levando a hiperplasia das glândulas e aumento da produção de PTH conhecidos como hiperparatireoidismo secundário ou terciário quando não há mais regulação pelo mecanismo de feedback mediado pelo cálcio, fósforo, vitamina D e FGF23. [55,56] Essas modificações acontecem no decorrer da perda da função renal e são de extrema

importância para o entendimento do metabolismo ósseo do paciente pós transplantado renal porque permanecem em mais de 50% dos pacientes após o transplante.[57,58]

2.2 Metabolismo ósseo e risco de fratura no paciente pós transplante renal

Após o transplante renal há modificação dos níveis de hormônios e marcadores ósseos com mudanças significativas no processo de mineralização e volume ósseos.[59,60] A calcemia apresenta um padrão bifásico após o transplante renal. Inicialmente apresenta uma queda devido possivelmente à interrupção do uso de quelantes de fósforo a base de cálcio e análogos de vitamina D. Mas, após 3 meses, devido ao aumento da sensibilidade dos tecidos à ação do PTH, queda do FGF23 e maior produção de 1,25 di-hidroxi-vitamina D pelo enxerto renal, há um aumento da absorção do cálcio pelo intestino. [61] A correção da uremia e a normalização dos níveis séricos de fósforo são fatores adicionais que contribuem para a resolução da resistência esquelética ao PTH, facilitando assim o efluxo ósseo de cálcio devido à reabsorção osteoclástica. [62] Esses fatores somados levam à elevação do cálcio sérico em cerca de até 15 – 50% dos pacientes com posterior queda, a depender de fatores como hiperparatireoidismo persistente. [63,64]

A queda do fósforo após o transplante renal ocorre em 90% dos pacientes pós transplantados e está associada ao bom funcionamento do enxerto, com aumento da capacidade dos túbulos renais de eliminar o fósforo de maneira adequada e aumento da sensibilidade da ação fosfatúrica do PTH e do FGF 23 sobre o rim.[65,66] A hipofosfatemia, considerada níveis de fósforo < 2,5 mg/dl, pode potencializar o risco de fratura pelo risco que o paciente apresenta de evoluir para um defeito de mineralização óssea. [67] A fosfatemia tende a se normalizar até cerca de 3 meses após transplante. [68]

Após o transplante renal há uma queda progressiva do PTH, com estudo mostrando que a recuperação máxima ocorre do primeiro ao sexto mês [69], mas cerca de 50% dos pacientes persistem com o PTH elevado após 1 ano do transplante renal.[70,71] Fatores que podem justificar a queda de PTH mais lenta ou ainda manutenção de níveis elevados incluem a persistência a longo prazo do aumento da glândula paratireoide e o longo período de tempo necessário para a involução da hiperplasia da glândula paratireoide e uma alteração no ponto de ajuste do cálcio. Em um estudo de único centro com mais de 140 receptores, níveis persistentemente elevados de PTH (PTH>130 pg/ml) aos 3 meses pós transplante foi um fator de risco independente para fratura, com uma elevação de 7,5 vezes o risco.[72] Giannini et al. descobriram que pacientes com duas ou mais fraturas apresentaram níveis de PTH aproximadamente 50% maiores que indivíduos sem fraturas.[73] Outros estudos mostram que PTH em níveis mais baixos também estão associados ao aumento da perda óssea. Estudo feito por Casey e colaboradores mostrou que pacientes com concentrações séricas de PTH abaixo do valor mediano uma

semana após o transplante renal (< 109 PG/ml) apresentaram perda óssea cortical contínua após o enxerto, em contraste com os pacientes com níveis de PTH > 109 PG/ml.[74] Apesar desta forte evidência observacional que liga níveis alterados de PTH a resultados adversos, outros estudos não encontraram essa relação e o nível ideal de PTH pós-transplante permanece desconhecido. [75,76]

A fosfatase alcalina tipo óssea (uma parte especifica da fosfatase alcalina) também é estudada como um preditor de alta e baixa remodelação óssea e consequente aumento de risco de fragilidade óssea em paciente com DRC e após transplante renal.[77]Estudo realizado em 103 pacientes em hemodiálise determinou os níveis de corte ideais para o diagnóstico de doença óssea adinâmica, sendo ≤27 U/litro para a isoenzima óssea da fosfatase alcalina e ≤150 Pg/mL para PTH intacto. As concentrações de fosfatase alcalina óssea ou de PTH intacto abaixo destes níveis de corte demonstraram ser os testes com melhor desempenho na detecção de doença óssea adinâmica.[78] Uma análise post hoc do estudo POSTOP em pós transplantados renais mostrou uma correlação negativa entre o nível de FAO e a DMO no quadril e na coluna lombar aos 6 meses de acompanhamento.[79] Evenepole e colaboradores avaliaram os marcadores de formação, entre eles a FAO que mostrou um declínio adicional após o primeiro ano do transplante renal, mas com pouca alteração na mineralização e volume ósseo.[80] Dados de um estudo prospectivo evidenciaram o aumento da apoptose e ação prejudicada do osteoblasto vista em biopsia óssea no início do período pós-transplante, sem alteração da fosfatase alcalina total, fosfatase alcalina específica do osso medidas pré e pós-transplante.[81] Keronen et al, em uma pequena coorte (n=27), não conseguiram observar um declínio de FAO em receptores de transplante renal de novo apesar dos dados histomorfométricos mostrarem uma menor formação e mineralização óssea, o que também foi visto em um estudo suíço que mostrou que os níveis de FAO, em geral, permaneceram estáveis durante o primeiro ano pós-transplante.[82,83]

Dessa forma, a definição desses marcadores e seus pontos de corte em pacientes pós transplante renal para auxiliar a avaliação do risco de fratura ainda não foi estabelecido de forma consensual. Atualmente, nenhum dos biomarcadores ósseos preenche todos os critérios de um biomarcador ideal para predição de fratura.[84]

2.3 – Densitometria e fratura após transplante renal

Vários estudos em receptores de transplante renal encontraram uma associação entre osteopenia ou osteoporose demonstrada no quadril e na coluna lombar por DXA e um risco aumentado de fratura após o transplante. A baixa DMO no quadril e na coluna lombar foram associadas a fraturas incidentes, independentemente dos determinantes clássicos, incluindo história de fratura em pacientes pós transplantados renais.[85] Estudo publicado em 2008 por S Kaberi e

colaboradores com avaliação de 238 pacientes pós transplantados renais viu que DXA prediz fratura em pacientes transplantados renais: osteopenia/osteoporose e valor absoluto de DMO abaixo de 0,900 g/cm^2 na região do quadril foram fatores de risco independentes para fratura.[86] Estudo que analisou 507 pacientes pós transplantados renais constatou que DMO na região femoral 1 a 10 anos após o transplante renal, mas não a DMO no momento do transplante, foi um fator de risco para fraturas não vertebrais. A osteopenia e a osteoporose no período pós-transplante foram consideradas fatores de risco para fraturas.[87]

2.4 – FRAX e fratura após transplante renal

Um estudo publicado em 2018 avaliou 10.099 indivíduos sendo 590 com TFG <30 ml/min/1,73 m^2 (estágio 4-DRC) e o FRAX previu risco de fratura osteoporótica grave e fratura de quadril em todos os estratos de TFG, o que foi confirmado por outros autores. [88,89] Quando essa ferramenta foi avaliada por Naylor et al. em 458 pacientes pós-transplante o risco de fratura osteoporótica maior (MOF) observado em 10 anos foi de 6,3%, o que estava de acordo com as previsões da ferramenta FRAX, que foi de 4,9% quando o FRAX foi calculado com a DMO e de 5,6% sem a inclusão da DMO. Entre os receptores de transplante renal, 1,5% deles tiveram alta probabilidade de MOF (≥20% de risco de fratura) e 6,5% alta probabilidade de fratura de quadril (≥3% de risco de fratura de quadril). As probabilidades de fratura calculadas pelo FRAX foram significativamente maiores naqueles com fratura incidente e houve e uma previsão modesta do FRAX para detecção de MOF com valor de 0,62 de área sob a curva. Vale ressaltar que a capacidade da ferramenta em predizer MOF foi semelhante entre os receptores de transplante renal e a população geral.[90] Em estudo transversal publicado em 2021, 153 pacientes pós transplante renal obtiveram taxas comparáveis de alto risco de MOF (1,9%), mas a porcentagem de pacientes com alto risco de fratura de quadril foi alta (23,5%).[91] Faltam estudos nessa população para validação do FRAX, mas evidências sugerem que o FRAX é capaz de prever fratura em indivíduos com função renal reduzida e em pacientes pós transplante renal.[92]

2.5 – Medicações e risco de fratura em pacientes após transplante renal

É bem estabelecida a relação entre o uso de algumas medicações e maior risco de osteoporose e fraturas ósseas na população geral. Entre essas medicações, destacam-se: glicocorticoides, análogos do hormônio liberador de gonadotrofina, inibidores da aromatase, terapia de privação androgênica, hormônios tireoidianos, inibidores da bomba de prótons (IBP), tiazolidinedionas, antagonistas da vitamina K (AVKs), heparinas, diuréticos de alça, antidepressivos [particularmente serotonina seletiva inibidores de recaptação (ISRS)], benzodiazepínicos, inibidores de protease, inibidores de transcriptase

reversa de nucleosídeos e nucleotídeos, antiepilépticos, insulina e opioides.[93] Um estudo tentou validar esse dado na população pós transplantada renal. Foi publicado em 2023 com avaliação de 613 pacientes a exposição a essas medicações conhecidas por aumentarem o risco de fratura (antagonistas da vitamina K, insulina, diuréticos de alça, inibidores da bomba de prótons, opioides, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antiepilépticos e benzodiazepínicos). As medicações que se comprovaram ser associadas ao aumento do risco de fratura em receptores de transplante renal foram os diuréticos de alça, antagonistas da vitamina K e opioides.[94]A grande maioria dos estudos publicados avaliam o impacto das medicações que fazem parte do regime imunossupressor. Destas medicações, sabe-se que os glicocorticoides diminuem a ação do osteoblasto, diminuem a absorção de cálcio pelo intestino, aumentam a ativação do RANKL e a osteoclastogenese, com diminuição dos níveis de marcadores de formação óssea, com estudo evidenciando que há dimiuição destes marcadores de forma dose-dependente dentro de 2 dias após o início da terapia. [95,96] O uso de THYMO ou Basiliximabe de um até quatro dias pós transplante como indutores do esquema de imunossupressão, bactrim, azatioprina e miconefolato não foram demonstrados como causadores de perda óssea anormal.[97]

As ciclosporinas (a ciclosporina A é a mais utilizada) e o tacrolimus são inibidores da calcineurina-fosfatase e atuam inibindo a ação dos linfócitos T. O tacrolimus tem maior ação imunossupressora do que a ciclosporina, o que leva à menor necessidade de glicocorticoide.[98] O efeito do tacrolimus é incerto, mas estudos mostram um comportamento semelhante a ciclosporina, com perda de massa óssea quando associados ao glicocorticoide.[99,100] Entretanto, existem estudos que mostram ausência de perda óssea em pacientes transplantados de rim quando estes utilizam imunossupressão com ciclosporina e não usam glicocorticoides[101], e quando o esquema imunossupressor é baseado em tacrolimus e baixa dose de glicocorticoide.[102]

2.6 – Transplante rim-pâncreas e suas particularidades

O risco de fratura em pacientes com diabetes tipo 1 submetidos ao transplante rim-pâncreas assim como pacientes com e sem diabetes pós transplantados renais está relacionado com a exposição cumulativa a múltiplos fatores. Além dos já citados para a população geral, somados aos fatores da doença óssea do paciente com DRC, ao transplante e consequente uso de corticoide, o próprio diabetes tipo 1 ou tipo 2 aumentam o risco de fratura por fragilidade. Embora a DMO esteja diminuída no DM1, a DMO no DM2 é frequentemente normal ou até ligeiramente elevada em comparação com uma população controle de mesma idade.[103] No entanto, tanto no DM1 quanto no DM2, a renovação óssea diminui e as propriedades do material ósseo e a microestrutura do osso são alteradas.[104,105] A insulina tem efeitos anabólicos no osso, de modo que a hipoinsulinemia no diabetes tipo 1 pode prejudicar a resistência óssea.[106] Os produtos finais da glicação avançada resultantes da hiperglicemia

acumulam-se no colágeno, onde podem diminuir a resistência óssea, interferindo na ligação cruzada do colágeno ou alterando o metabolismo ósseo.[107] Outra particularidade nessa população é o aumento do risco de queda devido a complicações comuns relacionadas ao diabetes, como neuropatia periférica, neuropatia autonômica com ortostase, deficiência visual, amputação e episódios de hipoglicemia, que resultam em instabilidade postural com aumento do risco de fraturas, mesmo sem afetar a resistência óssea. [108] Nikkel e colaboradores em um estudo com mais de 10.000 pacientes com diabetes tipo 1 comparou o risco de fratura dos pacientes submetidos ao transplante apenas renal com o risco dos pacientes submetidos ao transplante simultâneo rim-pâncreas e a taxa de hospitalização por fratura foi significativamente maior após o transplante apenas de rim em comparação com o transplante simultâneo de pâncreas e rim, principalmente entre os homens.[109] Dado esse que não foi visto por outros autores, que concluíram que o risco de fratura foi maior após o transplante simultâneo de pâncreas e rim quando comparados ao transplante renal.[110]A longo prazo os pacientes diabéticos submetidos ao transplante simultâneo tiveram melhoria na DMO assim como é visto no paciente pós transplante renal, com melhora do risco de fratura por fragilidade óssea. [111]

3. Objetivos

3.1 Objetivo primário

1) Avaliar a densidade mineral óssea por DXA e o risco de fratura calculado pelo FRAX em pacientes após transplante renal ou transplante rim-pâncreas.

2) Determinar a prevalência de fratura vertebral morfométrica e fratura clínica em pacientes submetidos a transplante renal ou transplante rim-pâncreas

3.2 Objetivos secundários

1- Descrever as características clínicas e antropométricas de pacientes submetidos a transplante renal e transplante rim-pâncreas.

2- Analisar os exames laboratoriais do metabolismo ósseo e mineral em pacientes submetidos a transplante renal e transplante rim-pâncreas.

3- Correlacionar achados clínicos, laboratoriais e probabilidade de fratura calculada pelo FRAX com os achados densitométricos.

4- Correlacionar achados clínicos, laboratoriais, probabilidade de fratura calculada pelo FRAX e DMO com fratura.

4. Metodologia

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal analítico baseado em análise de prontuários, exames complementares de sangue, de imagem (radiografia de coluna lombar e torácica e DXA) e aplicação do questionário FRAX dos pacientes atendidos no departamento de transplante do Hospital Felício Rocho de Belo Horizonte, e no ambulatório de diabetes pós transplante do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte, elegíveis para o estudo, que foram submetidos ao transplante renal ou rim-pâncreas no período de 1º janeiro de 2017 até 31 dezembro de 2022.

4.2 Participantes e métodos

4.2.1 Extração de dados

Dados clínicos e epidemiológicos relevantes foram obtidos do prontuário dos pacientes e confirmados com interrogatório presencial em consultas de rotina e armazenados em banco de dados informatizado, de forma anônima e sigilosa. A presença de fratura vertebral morfométrica foi avaliada através de radiografia de coluna torácica e lombar em perfil sem preparo intestinal em todos os pacientes. O risco de fratura osteoporótica maior (punho, úmero, pelve, vertebral clínica) e fratura de fêmur foi avaliada pelo cálculo do FRAX (do inglês, *fracture risk assessment tool*), com e sem a inclusão da DMO, em todos os pacientes com 40 anos ou mais.

A DMO foi avaliada através de DXA de coluna lombar, colo de fêmur e fêmur total solicitada no dia da entrevista clínica, feita em consulta de rotina. Os exames laboratoriais referentes ao metabolismo ósseo (cálcio total, magnésio, cálcio iônico, albumina, PTH, 25(OH)vitamina D, fósforo e fosfatase alcalina) e a creatinina sérica foram solicitados no mesmo dia da DXA, radiografia de coluna e questionário clínico. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi calculada pela fórmula CKD-EPI (Sociedade Brasileira de nefrologia -https://sbn.org.br/calculadoras/Calculadora_CKD-EPI/mobile/).

4.2.2 População

Foi selecionado uma mostra de conveniência de 94 pacientes, sendo 83 pacientes do ambulatório de pós transplante do Hospital Felício Rocho de Belo Horizonte e 11 do ambulatório de diabetes pós transplante do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte. Esses pacientes foram selecionados seguindo os critérios de inclusão estabelecidos. Dos 94 pacientes selecionados, 56 realizaram os exames solicitados e foram incluídos no estudo. Os outros 38 pacientes foram perdidos por não terem

comparecido aos ambulatórios dentro do retorno de rotina para coleta de dados, preenchimento do formulário ou por não terem trazido os exames solicitados.

- Critérios de inclusão:

Foram incluídos todos os pacientes que realizaram transplante renal ou transplante rim pâncreas entre 1º de janeiro de 2017 a 31 de dezembro de 2022 em Minas Gerais acompanhados no ambulatório de transplante do hospital Felício Rocho ou no ambulatório de diabetes pós transplante do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte com idade superior a 18 anos, que aceitaram participar do estudo, assassinaram o TCLE, que fizeram os exames de DXA e de radiografia de coluna lombar e torácica e apresentavam taxa de filtração glomerular superior ou igual a 30 ml/min.

- Critérios de exclusão:

Pacientes que estavam em uso de bisfosfonatos ou outras medicações utilizadas no tratamento da osteoporose (teriparatida, romomozumabe, denosumabe, ácido zolendrônico); pacientes que estavam em uso de inibidor de aromatase ou análogos de GNRH prévio ou de medicações que reduzam a qualidade óssea, que não o corticoide ou outros imunossupressores, e que apresentassem outras doenças que comprometessem a saúde óssea, além da DMO-DRC seriam exlcuidos, mas nenhum dos pacientes analisados se enquadraram nesses critérios de exclusão.

4.2.3 Variáveis analisadas

Variáveis clínicas e antropométricas:

- Idade: calculada em anos, a partir da data de nascimento até a data da DXA.
- Índice de massa corporal (IMC): calculado através da divisão do peso sobre altura ao quadrado obtidos na data da consulta e realização do questionário clínico.
- Sexo.
- Menopausa: se presente e há quanto tempo.
- Cor autodeclarada: negro, branco ou pardo.
- Tipo de transplante: doador falecido, doador vivo, transplante renal, transplante rim-pâncreas.
- Tempo do transplante: obtido em meses a partir da data do transplante até a data da realização do exame de DXA.
- Etiologia da doença renal crônica.
- Tempo de diálise, calculado em meses, e tipo de diálise (hemodiálise ou peritoneal).
- Comorbidades.

- Paratireoidectomia prévia.
- Tabagismo e etilismo atual.
- Uso de corticoide e dose.
- História parental de fratura de fêmur.
- História familiar de osteoporose ou de fratura osteoporótica.
- Ingesta de cálcio dietético através de recordatório alimentar e de uso de suplementos de cálcio.
- Número de quedas no último ano.
- Presença de artrite reumatoide.
- História de fratura clínica, época da sua ocorrência, sítio ósseo fraturado e mecanismo de trauma (obtidas do prontuário e por interrogatório presencial).
- Presença de diabetes, e investigação do tempo de diabetes em anos, se usuário ou não de insulina, tempo de uso de insulina em anos e presença de complicações secundárias a diabetes.
- Uso de medicamentos seis meses pré-transplante e após o transplante: informação obtida através dos dados do prontuário e de entrevista clínica. Os medicamentos foram agrupados em anticonvulsivantes, anti-hipertensivos, antidiabéticos orais, estatina, AAS, insulina, varfarina, antidepressivos, inibidores de bomba de próton, prednisona, micofenolato, azatioprina, sirolimus, tacrolimus, cinacalcete, calcitriol, cálcio, colecalciferol, sevelamer, eritropoetina, ferripolimaltose e alopurinol.

A ingesta de 1000 a 1200 mg de cálcio ao dia foi definida como adequada. Ela foi estimada através do relato do consumo diário do paciente de leite e derivados de acordo com a tabela da ABRASSO (Associação Brasileira de avaliação óssea e osteometabolismo – https://abrasso.org.br/) somado ao suplemento de cálcio, se o paciente estivesse em uso.

Fratura por fragilidade óssea foi definida como qualquer fratura que tenha ocorrido na vida adulta espontaneamente ou após um trauma que em um indivíduo saudável não resultaria em fratura, incluindo fratura de tornozelo e pé.

Para os pacientes submetidos a um segundo transplante, seja ele um segundo transplante renal, transplante de pâncreas após rim ou um segundo transplante renal após rim-pâncreas, foi considerada a data do segundo transplante para inclusão no estudo. Da mesma forma, a classificação, tempo de transplante e a análise das demais variáveis foram baseadas no segundo transplante realizado.

Parâmetros bioquímicos

Análises bioquímicas incluindo creatinina sérica, cálcio total, fósforo, 25(OH)vitamina D, paratormônio intacto, fosfatase alcalina total, magnésio e albumina foram medidas como indicadores do metabolismo ósseo. Amostras de sangue foram obtidas após jejum noturno. Todos os resultados laboratoriais foram obtidos em sistema de arquivo eletrônico. Os valores de referência utilizados no estudo foram os fornecidos pelo laboratório.

Avaliação da densidade mineral óssea

As medidas de DMO foram realizadas por DXA de coluna lombar L1-L4, colo femoral e fêmur total. Dos 56 pacientes, 4 apresentaram além das especificadas acima, a DMO de rádio distal. Desses 4 pacientes, 2 pacientes tiveram a DMO do rádio 33% como o pior sítio avaliado e foi esse sítio levado em consideração nas análises. As densitometrias foram realizadas em aparelhos diferentes mas os serviços a onde foram realizadas seguiam as regras propostas pela International Society For Clinical Densitometry (ISCD). Avaliamos a área da DMO (g/cm^2), e as medidas de T-score e Z-score. As definições da OMS foram utilizadas para categorização da DMO. O T-score foi usado para avaliar a DMO em pacientes do sexo masculino maiores que 50 anos ou mulheres na peri ou pós menopausa, de modo que a DMO foi definida como normal se T-score ≥ –1,0, osteopenia se T-score entre -1,0 e - 2,5 e osteoporose se T-score ≤ –2,5. O Z-score foi utilizado para avaliar mulheres na pré menopausa e os homens com menos de 50 anos, com definição de massa óssea dentro da normalidade se Z-score > –2,0 e baixa massa óssea se Z-score ≤–2,0. Pacientes com osteoporose ou baixa massa óssea (BMO) foram agrupados em BMO/Osteoporose na análise geral.

Avaliação de fratura vertebral

A prevalência de fratura morfométrica foi avaliada através de radiografia de coluna torácica e lombar em perfil sem preparo intestinal. Todas as radiografias foram lidas por um endocrinologista e reavaliadas em leituras de consenso caso houvesse alguma dúvida em relação a imagem ou divergência do laudo emitido pelo radiologista.

Avaliação de risco de fratura pelo FRAX

O risco de fratura osteoporótica maior (MOF) e fratura de quadril em dez anos foi calculada pela Ferramenta de Avaliação de Risco de Fratura FRAX Brasil (FRAX Web, versão disponível online no site da ABRASSO até abril de 2024), da Organização Mundial da Saúde, com base na idade, sexo e fatores de risco clínicos do paciente. Foi feito o cálculo do FRAX com e sem a inclusão do dado de DMO de colo de fêmur obtido pela DXA. O risco de fratura calculado pelo FRAX sem o dado de DMO foi

divido em alto, intermediário e baixo. O cálculo do FRAX com o dado da DMO foi divido em alto e baixo risco. Em acordo com as especificações da ferramenta, pacientes que tinham menos de 40 anos de idade não tiveram seu risco de fratura calculado pelo FRAX e seus resultados foram identificados nas tabelas como não calculado (NC). O cálculo do FRAX leva em consideração idade, sexo, IMC (altura e peso), fratura prévia, pais com fratura de quadril, osteoporose secundária, etilismo, tabagismo, uso de corticoide, artrite reumatoide e osteoporose secundária. Para análise dos nossos pacientes seguimos os conceitos adotados pela ferramenta do FRAX na avaliação dessas variáveis, que são descritas a seguir:

- Fratura prévia foi considerada qualquer fratura que tenha ocorrido na vida adulta espontaneamente ou fratura após um trauma que, em um indivíduo saudável, não resultaria em fratura, incluindo pé, e tornozelo.
- Fratura de quadril em pais é definida como história de fratura de quadril por fragilidade em mãe ou pai do paciente.
- Fumo atual: uso atual de tabaco.
- Glicocorticoides: exposição oral a glicocorticoides por três meses ou mais, em uma dose de prednisona de 5 mg/dia ou mais (ou doses equivalentes de outros glicocorticoides).
- Artrite reumatoide: por diagnóstico confirmado pelo médico.
- Osteoporose secundária: presença de doença associada à osteoporose, inclui: diabetes tipo 1, osteogênese imperfeita em adultos, hipertireoidismo duradouro não tratado, hipogonadismo ou menopausa prematura (antes dos 45 anos de idade), má nutrição crônica ou má absorção intestinal e doença hepática crônica.
- Álcool (três ou mais unidades/dia): uma unidade de álcool varia levemente em diferentes países entre 8 e 10 g de álcool, o que equivale a um copo-padrão de cerveja (285 ml), uma medida simples de um coquetel (30 ml), um copo médio de vinho (120 ml) ou uma medida de um aperitivo (60 ml).

Ainda para o cálculo do FRAX os pacientes que tinham diabetes tipo 2 foram marcados como portadores de artrite reumatoide (conforme recomendação da American Diabetes Association: https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S52/153956/4-Comprehensive-Medical-Evaluation-and-Assessment).[112]

Para os pacientes do sexo masculino que tinham mais do que 40 anos e menos que 50 anos, e sexo feminino que tinham mais do que 40 anos e ainda não estavam na menopausa foi avaliado o Z-

score, mas considerando que a ferramenta FRAX não tem a possibilidade de marcação do Z- score, para cálculo do risco de fratura no FRAX foi inserido dados do colo de T-score.[113]

Análise Estatística

A análise dos dados foi desenvolvida utilizando técnicas descritivas e exploratórias. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para certificar pressuposto de normalidade. Para as variáveis categóricas apresentamos as frequências e proporções, e para as variáveis contínuas apresentamos a média e desvio padrão, para variáveis paramétricas, mediana e quartis, para variáveis não paramétricas, e mínimo e máximo, quando apropriado. Na comparação das variáveis contínuas, utilizamos o teste de Mann Whitney para variáveis de distribuição não paramétrica, o teste T de Student para variáveis paramétricas e o teste de Kruskal Wallis para comparação entre mais de dois grupos. Na análise da associação foi realizado o teste de Qui Quadrado de Pearson e Exato de Fisher. Para avaliar a relação entre Fratura Pós transplante e os fatores associados utilizamos um modelo de regressão logística univariado. Para avaliar o modelo multivariado consideramos todas as variáveis significativas a 20% na univariada, e fomos retirando uma a uma as variáveis com maior valor de p. Porém não foi possível obter um modelo multivariado final. Os dados foram tabulados no software Microsoft Excel 2019 e as análises realizadas no Stata versão 16.0, considerando 5% de significância.

Aspectos éticos

O protocolo de estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital Felício Rocho e da Santa Casa de Belo Horizonte (CAAE: 55351421.3.0000.5125). Todos os pacientes incluídos no estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 2).

5. Resultados

5.1 Análise descritiva

Parâmetros clínicos

Um total de 56 receptores de transplante foram incluídos no estudo. As características demográficas e clínicas dos pacientes estão resumidas na tabela 1. A mediana da idade foi de 47 anos e 51,8% (n= 29) dos pacientes eram do sexo feminino. O IMC médio foi de 24,7 kg/m ^{2} (±4,8) e 10,7 % dos pacientes apresentavam IMC ≤ 18kg/m^2. A maior parte dos indivíduos do estudo eram receptores de transplante renal (82,1%; n= 46), doador falecido (69,6%; n = 39), maiores do que 40 anos (67,8%; n= 38), cor branca (63,6%; n = 35) e histórico de hemodiálise previamente à realização do transplante (70,9%; n = 39). Grande parte da população avaliada apresentava hipertensão como comorbidade (76,8%; n= 43). Quase a totalidade da amostra (98,2%; n = 55) declarou-se não tabagista ou etilista. O tempo de transplante teve uma mediana de 30,7 meses (1ª quartil 16,4 - 3 ª quartil 48,4). O tempo mediano do início da diálise até o transplante renal foi de 40 meses (1ª quartil 19 - 3 ª quartil 60). As etiologias mais comuns da doença renal crônica terminal foram: nefropatia diabética, em 37,5%, nefropatia por causa indeterminada, em 16%, e nefropatia hipertensiva em 12,5% dos pacientes. Dentre os pacientes com diabetes mellitus, 25% (n=14) tinham diabetes tipo 1 e 16% (n=9) diabetes tipo 2, sendo que destes, sete tiveram o diabetes tipo 2 como etiologia da doença renal crônica e dois tiveram o diabetes tipo 2 como comorbidade associada. A mediana do tempo de diabetes foi de 23 anos (1ª quartil 19 - 3 ª quartil 28), calculado desde a sua descoberta até a data da densitometria óssea, com o tempo mediano de uso de insulina de 20 anos (1ª quartil 3 - 3 ª quartil 27). Todos os pacientes com diabetes apresentavam alguma complicação crônica secundária à doença (nefropatia, neuropatia e/ou retinopatia diabética). Cerca de 41,3% das pacientes do sexo feminino estavam no período pós-menopausa. História de paratireoidectomia estava presente em três pacientes no momento da avaliação. A maior parte dos pacientes tinha ingesta de cálcio inadequada (78,57 %; n = 44). A história de fratura de quadril em pai ou mãe era negativa em 92,8% (n=52) dos pacientes e a história familiar de osteoporose negativa em 87,5% (n=49) dos indivíduos. A maior parte da população do estudo não apresentou tendência a quedas (91,07 %; n= 51), definida como duas ou mais quedas no último ano. Nenhum paciente da amostra era portador de artrite reumatoide. Osteoporose secundária seguindo os critérios de definição da ferramenta FRAX foi vista em 26,8% dos pacientes avaliados (n=15). Dos 56 pacientes, 36 (64%) estavam com TFG superior a 60ml/min no momento dessa análise, 12 (21%) com TFG entre 45-60 ml/min e 8 pacientes (14%) apresentavam TFG entre 30-45 ml/min. Dos 10 pacientes submetidos a transplante rim-pâncreas, 9 encontravam-se em remissão do diabetes tipo 1, sem necessidade de uso de insulina.

Tabela 1: Características da população estudada

Características	Pacientes (n=56)
Idade (anos) *	47 (37,5-60)
Idade maior do que 40 anos	38 (67,8%)
Sexo feminino	29 (51.8%)
Pós Menopausa (n= 29) #	12 (41,4%)
IMC (kg/m^2) **	24,7 (±4,8)
Cor branca ***	35 (63,6%)
Tabagismo	1 (1,8%)
Etilismo	1 (1,8%)
Osteoporose secundária	15 (26,8%)
Ingestão adequada de cálcio	12 (21,4%)
Tendência a queda	5 (8,9%)
HF fratura fêmur	4 (7,10%)
HF osteoporose	7 (12,5%)
Transplante:	56(100%)
Rim	46 (82,1%)
Rim e pancreas	9 (16,1%)
Pâncreas após rim	1 (1,8%)
Doador falecido	39 (69,6%)
Tempo transplante (meses) *	30,7 (16,4-48,4)
Hemodiálise	39 (70,9%)
Hemodiálise e diálise peritoneal	8 (14,5%)
Peritoneal	8 (14,5%)
Tempo diálise (meses) *	40 (19-60)
Paratireoidectomia	3 (5,4%)
Etiologia da DRC	
DM1	14 (25%)
Indeterminada	9 (16%)
DM2	7 (12,5%)
HAS	7 (12,5%)
Rins Policísticos	7 (12,5%)
Glomerulonefrite primária	3 (5,4 %)
Glomerulonefrite Lúpica	3 (5,4%)
Estenose de JUP	1 (1,8%)
Glomeruloesclerose	1 (1,8%)
Glomerulonefrite secundaria	1 (1,8%)
Nefropatia por IGA	1 (1,8%)
RVU	1 (1,8%)
Cálculo renal	1 (1,8%)
Pacientes com DM	23 (41%)
Tempo de DM (anos) *	23 (19-28)
Tempo de uso de Insulina (anos) *	20 (3-27)

Doença Associada	
HAS	43 (76,8%)
Retransplante Renal	3 (5,4%)
DM2	2 (3,6%)
Hiperparatireoidismo	1 (1,8%)
ITU	1 (1,8%)
Pielonefrite	1 (1,8%)
NTA	1 (1,8%)

Dados expressos em número (%), mediana (1º quartil e 3º quartil) * ou média (±DP) **
n=55 para variável clínica cor branca ***
# Dado considerado apenas nas mulheres
IMC Índice de massa corporal, HF História familiar, DM1 diabetes mellitus tipo 1, DM2 diabetes mellitus tipo 2, HAS hipertensão arterial sistêmica, JUP junção uretero piélica, IGA imunoglobulina A, RVU refluxo vesicoureteral, ITU infecção do trato urinário, NTA necrose tubular aguda
Ingesta de cálcio adequada: 1000 a 1200 mg de cálcio/dia
Tendência a queda: duas ou mais quedas no último ano

No período de seis meses prévios à realização do transplante doze pacientes estavam em uso de inibidores de bomba de prótons (21,4%), dezenove (34%) e cinco (8,9%) pacientes estavam fazendo suplementação de cálcio e colecalciferol respectivamente. Sete estavam em uso de sevelamer (12,5%), e seis em uso de cinacalcete (10,7%). Cerca de um terço dos pacientes estavam em uso de insulina (35,7%) e a maior parte da amostra estava em uso de anti-hipertensivo (80,4%, n = 45). Após o transplante todos os pacientes estavam em tratamento de manutenção com glicocorticoides, na dose média de 5 mg, e a maior parte estava em uso de micofenolato (78,6 %; n=44) e tacrolimus (93%; n=52) como regime imunossupressor. No momento da coleta de dados, 66% dos pacientes estavam em uso de inibidor de bomba de prótons, e 30,4% dos pacientes estavam em uso de antidepressivo e insulina. Cinco pacientes estavam tomando calcitriol (8,9%) e oito estavam usando suplementação de cálcio (14,3%). As medicações que os pacientes estavam usando seis meses antes do transplante e após o transplante, no momento da coleta de dados do estudo estão resumidas na tabela 2.

Tabela 2: Medicamentos em uso pré e pós transplante

	Pré transplante	Pós transplante
Variáveis	n (%)	n (%)
Anti-Hipertensivos	45 (80,4%)	39 (69,7%)
Anticonvulsivantes	2 (3,6%)	2 (3,6%)
Antidiabético oral	2 (3,6%)	8 (14,3%)
Estatina	9 (16%)	19 (34%)
AAS	9 (16%)	26 (46,4%)
Insulina	20 (35,7%)	17 (30,4%)
Varfarina	1 (1,8%)	-

Antidepressivo	3 (5,4%)	17 (30,4%)
IBP	12 (21,4%)	37 (66%)
Prednisona	3 (5,4%)	56 (100%)
Cinacalcete	6 (10,7%)	-
Calcitriol	6 (10,7 %)	5 (8,9%)
Cálcio	19 (34%)	8 (14,3%)
Sevelamer	7 (12,5%)	-
Colecalciferol	5 (8,9%)	-
Eritropoetina	8 (14,3%)	-
Ferripolimaltose	7 (12,5%)	-
Alopurinol	-	5 (8,9%)
Micofenolato	-	44 (78,6%)
Azatioprina	-	2 (3,6%)
Sirolimus	-	13 (23,2%)
Tacrolimus	-	52 (93%)

Dados expressos em número (%)
AAS ácido acetilsalicílico, IBP inibidor de bomba de prótons

Exames laboratoriais

Dos 56 pacientes analisados, 36 (64,3%) apresentaram valores do hormônio da paratireoide (PTH) elevados (acima de 88 pg/ml), com a mediana de 107 [1 ª quartil 76,7 - 3 ª quartil 158,6]. A fosfatemia estava normal em 52 (93%) pacientes, e a calcemia foi normal em 44 (80%) pacientes. A fosfatemia média foi de 3,5mg/dL (±0,8) e a concentração mediana de cálcio total foi de 9,9 mg/dL [1 ª quartil 9,5- 3 ª quartil 10,3]. A concentração sérica de fosfatase alcalina estava normal (até 110 U/L) em 40 (71,4%) pacientes, com mediana de 79 U/L [1 ª quartil 64 – 3ª Quartil 134,5]. A maior parte da população, 71% **(**n=39), tinha magnésio adequado (> ou igual a 1,6 mg/dl), e 71%, apresentava concentrações séricas de 25OH vitamina D < 30ng/mL. A média da albumina foi de 4,3 (±0,3) g/dl e a mediana da HbA1c foi de 5,63 % [1 ª quartil 5,3- 3 ª quartil 7,07]. O clearance de creatinina era maior ou igual a 60ml/min na maior parte da população estudada n=36 pacientes (64%) com a média de 69,14 ml/min (±25,5) (tabela 3).

Tabela 3: Parâmetros laboratoriais

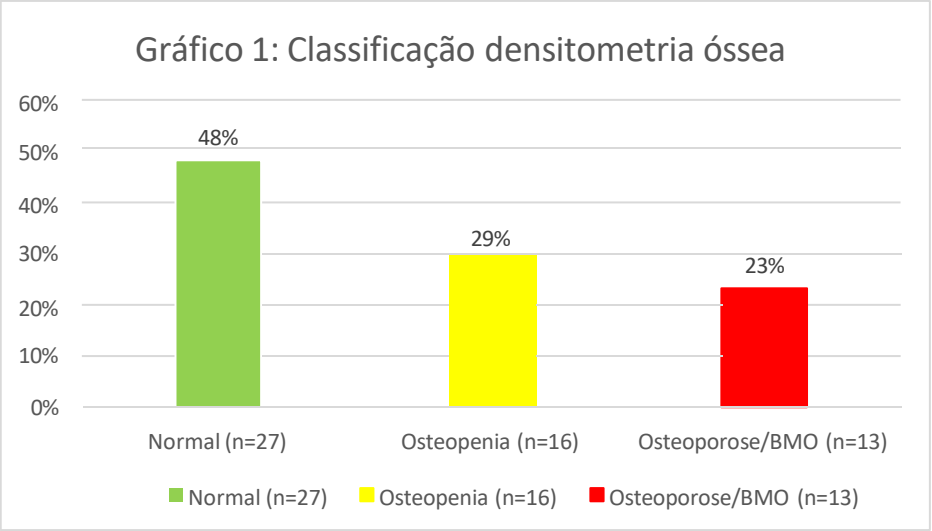
Concentrações séricas	Variável
PTH (pg/mL) *	107 (76,7-158,6)
> LSN (88 pg/ml)	36 (64,3%)
< LSN	20 (35,7%)
Fósforo (mg/dL) **	3,5 (±0,8)
> LSN (4,5 mg/dl)	4 (7%)
< LSN	52 (93%)
Cálcio (mg/dL) *	9,9 (9,5-10,3)
>LSN (10,2 mg/dl)	11 (20%)
<LSN	44 (80%)
Fosfatase alcalina (U/L) *	79 (64-134,5)
>LSN (110 U/L)	16 (28,6%)
≤LSN	40 (71,4%)
25OH vitamina D (ng/mL) *	26,6 (23-32)
> 30 ng/mL	16 (29%)
<30 ng/mL	39 (71%)
Magnésio (mg/dL) **	1,7 (±0,2)
> LIN (1,6 mg/dl)	39 (71%)
< LIN	16 (29%)
HbA1c (%) *	5,63 (5,3-7,07)
Albumina (g/dL) **	4,3 (±0,3)
Creatinina **(mg/dl)	1,25 (±0,41)
Clearance de Cr ** (ml/min)	69,14 (±25,5)

Dados expressos em número (%), Dados expressos em mediana (1º quartil e 3º quartil) * ou média (±DP) **

DP: desvio padrão, PTH Paratormônio, FA fosfatase alcalina, HbA1c hemoglobina glicada, Cr Creatinina, LSN Limite superior da normalidade, LIN Limite inferior da normalidade

Densidade mineral óssea

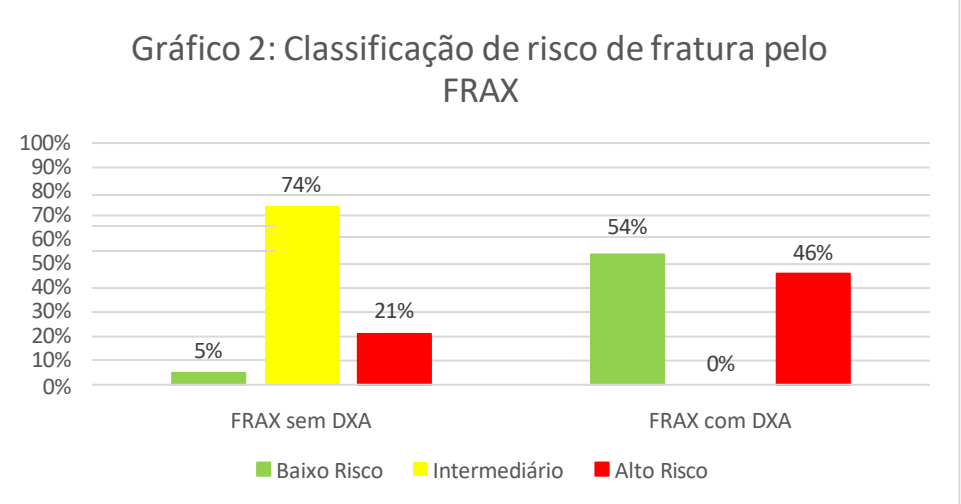
Todos os 56 pacientes do estudo fizeram densitometria óssea de colo de fêmur, fêmur total e coluna lombar e 4 pacientes tiveram avaliação adicional de rádio 33%. No momento da avaliação, 27 pacientes (48,2%) apresentavam DMO normal, enquanto osteopenia estava presente em 16 pacientes (28,57%) e osteoporose/BMO em 13 (23,21%) (gráfico 1).



Dos 56 pacientes, 24 (42,8%) tiveram o colo de fêmur como o pior sítio densitométrico analisado, seguido pelo fêmur total com 16 (28,6%) pacientes e coluna lombar com 14 (25%) pacientes. Os dados da DMO do rádio 33% estavam disponíveis em 4 pacientes, dos quais 2 pacientes tiveram este sítio como o pior analisado.

Avaliação de risco de fratura pelo FRAX

Dos 56 pacientes avaliados no estudo, 17 pacientes eram menores do que 40 anos e, portanto, não tiveram seu risco de fratura calculado pelo FRAX. Analisando o resultado dos 39 pacientes restantes, 20,51% dos pacientes tiveram alto risco de fratura, 74,35% risco intermediário e 5,12% foram classificados como de baixo risco para fratura quando o cálculo do FRAX foi feito sem inclusão dos dados da densitometria óssea. Quando o cálculo foi feito incluindo dados da densitometria óssea mais da metade da amostra (53,84 %) apresentou baixo risco de fratura e 46,15 % (n=18) alto risco de fratura. (gráfico 2)



A mediana da probabilidade em 10 anos de MOF e fratura de quadril calculada usando a ferramenta FRAX sem DXA foi de 2,4%, [1ª quartil 1,2% - 3 ª quartil 3,6%] e 0,5%, [1ª quartil 0,1% - 3 ª quartil 1,2 %], respectivamente. Usando a ferramenta FRAX com DXA encontramos uma mediana de 3,0%, [1ª quartil 1,5% - 3 ª quartil 4,0%] e 0,6 [1ª quartil 0,1% - 3 ª quartil 1,2%], respectivamente.

Fratura

Todos os pacientes do estudo realizaram exame de radiografia de coluna torácica e lombar para avaliação de fratura vertebral, que estava ausente em toda a população avaliada. A prevalência de fratura clínica por fragilidade óssea foi de 16% (n=9). Desses 9 pacientes, 2 apresentaram fratura por fragilidade pré e pós transplante, 3 apenas pré transplante e 4 apenas pós transplante. No total, 3 pacientes apresentaram mais do que uma fratura por fragilidade na vida adulta.

O sítio da fratura por fragilidade mais acometido foi tornozelo, pé e fêmur. Analisando qualquer tipo de fratura clínica, independentemente do mecanismo de trauma que levou à fratura (alto ou baixo impacto), foi vista uma prevalência de 32% (18 pacientes), com 27 fraturas no total. Os sitos esqueléticos mais acometidos foram o pé, fêmur e tíbia. O sítio esquelético fraturado bem como sua relação temporal com o transplante está descrito na tabela 4.

Tabela 4: Prevalência de Fraturas clínicas de acordo com o sítio esquelético fraturado

Sítio esquelético	Fratura por fragilidade pré - Tx (n=5)	Fratura por fragilidade pós - Tx (n=6)	Qualquer fratura pré-Tx ou pós - Tx (n=18)
Fêmur	2 (40,0%)	2 (28,6%)	4 (14,8%)
Pé	1 (20,0%)	3 (42,8%)	5 (18,5%)
Tornozelo	2 (40,0%)	-	3 (11,1%)
Tíbia	-	1 (14,3%)	4 (14,8%)
Costela	-	1 (14,3%)	2 (7,4%)
Rádio distal	-	-	3 (11,1%)
Clavícula	-	-	2 (7,4%)
Punho (carpo)	-	-	1 (3,7%)
Fíbula	-	-	1 (3,7%)
Vértebra	-	-	1 (3,7%)
Úmero	-	-	1 (3,7%)

*Tx transplante
Dados expressos em número (%)
n corresponde ao total de pacientes com fratura (alguns pacientes tiveram mais que uma fratura)

5.2 Análise dos dados

5.2.1 Associação entre fratura por fragilidade pré e/ou pós transplante com parâmetros clínicos, densitométricos, laboratoriais e risco de fratura estimado pelo FRAX

No nosso estudo a única variável clínica que foi associada com aumento do risco de fratura por fragilidade de forma estatisticamente significativa foi risco de queda. Os pacientes que tinham risco de queda, ou seja, relato de duas ou mais quedas no último ano, tiveram maior prevalência de fratura por fragilidade óssea (p=0,025). Outras quatro variáveis que tiveram associação com risco de fraturas com tendência estatística foram o sexo feminino, a ingesta de cálcio, a idade dos pacientes e o IMC. A fratura por fragilidade óssea foi mais prevalente em pacientes do sexo feminino (tendencia estatística – p 0,088), naqueles indivíduos com ingesta de cálcio adequada (tendência estatística com p de 0,066), em pacientes mais jovens (tendência estatística com p de 0,066) e com IMC mais baixo (tendencia estatística – p 0,083) (tabela 5).

Tabela 5: Relação entre os parâmetros clínicos com fratura por fragilidade óssea pré e/ou pós transplante

Variáveis	Sem fratura por fragilidade (n=47)	Com fratura por fragilidade (n=9)	Valor p
Idade (anos) *	50 (38,5-60,5)	40 (33-44)	0,066
Idade > 40 anos	33 (70,2%)	5 (55,6%)	0,388
Idade < 40 anos	14 (29,8%)	4 (44,4%)	
Sexo feminino	22 (46,8%)	7 (77,8%)	0,088
Sexo masculino	25 (53,2%)	2 (22,2%)	
IMC (kg/m^2) **	24,9 (±4,5)	23,7 (±6,2)	0,083
Cor Branca ***	29(61,7%)	6 (75%)	0,698
Cor negra/parda	18 (38,3%)	2 (25,0%)	
Doador falecido	34 (72,3%)	5 (55,6%)	0,316
Doador vivo	13 (27,7%)	4 (44,4%)	
Tempo de DM (anos) *	20 (6,5-27,3)	25 (22,8-31,3)	0,999
Insulina anos*	14,5 (3,5 -22,5)	25 (22,8-31,3)	0,690
Tempo diálise (meses) *	36 (18,3-55)	48 (14- 72)	0,733
Tipo diálise			
Hemodiálise	34 (73,9%)	5 (55,6%)	0,541
Hemodiálise e peritoneal	6 (13,0%)	2 (22,2%)	
Peritoneal	6 (13,0%)	2 (22,2%)	
Tempo TX (meses) *	29,8 (16,4-47,2)	38,1 (26,8-53,3)	0,441
Transplante			
Rim	39 (83,0%)	7 (77,8%)	0,791
Rim e pâncreas	7 (14,9%)	2 (22,2%)	

Pâncreas após rim	1 (2,1%)	0 (0%)	
Menopausa (n= 29) #			
Não	13 (59,1%)	4 (57,1%)	0,927
Sim	9 (40,9%)	3 (42,9%)	
Ingestão Cálcio			
Adequada	8 (17%)	4 (44,4%)	0,066
Inadequada	39 (83,0%)	5 (55,6%)	
HF Fratura			
Não	45 (95,7%)	7 (77,8%)	0,117
Sim	2 (4,3%)	2 (22,2%)	
HF Osteoporose			
Não	42 (89,4%)	7 (77,8%)	0,312
Sim	5 (10,6%)	2 (22,8%)	
Queda			
Não	45 (95,7%)	6 (66,7%)	**0,025**
Sim	2 (4,3%)	3 (33,3%)	
Paratireoidectomia			
Não	45 (95,7%)	8 (88,9%)	0,415
Sim	2 (4,3%)	1 (11,1%)	
HAS Etiologia			
Não	40 (85,1%)	9 (100%)	0,271
Sim	7 (14,9%)	0 (0%)	
DM1 Etiologia			
Não	37 (78,7%)	5 (55,6%)	0,141
Sim	10 (21,3%)	4 (44,4%)	
DM2 Etiologia			
Não	40 (85,1%)	9 (100%)	0,271
Sim	7 (14,9%)	0 (0%)	

Dados expressos em número (%), mediana (1º quartil e 3º quartil) * ou média (DP) **
n=55 para variável clínica cor branca***
# Dado considerado apenas e entre as mulheres
Em negrito estão representadas as diferenças estatisticamente significativas
IMC índice de massa corporal, DM diabetes mellitus, TX transplante, HF história familiar, HAS hipertensão arterial sistêmica, DM1 diabetes mellitus tipo 1, DM2 diabetes mellitus tipo 2
Ingesta de cálcio adequada: 1000 a 1200 mg de cálcio/dia
Tendência a queda: duas ou mais quedas no último ano

Na nossa análise, nenhuma das medicações utilizadas antes do transplante teve associação estatisticamente significativa com o risco de fratura. Houve apenas uma tendência a aumento do risco de fratura em pacientes que estavam em uso de sevelamer antes do transplante (p= 0,07) (Anexo3). Da mesma forma, não houve correlação entre o uso de medicamentos após o transplante com a prevalência de fraturas por fragilidade. A única exceção foi o uso IBP, que foi significativamente mais

frequente entre os indivíduos sem fraturas (72,3%), do que naqueles com fratura (33,3%; p= 0.033) (Anexo 4).

Em relação à análise dos exames laboratoriais, foi visto que concentrações séricas de PTH menores que 88 pg/mL estavam mais associados a fratura por fragilidade óssea (p 0,034). Além disso, pacientes com fratura por fragilidade tiveram menor albuminemia (média de 4,1g/dL) quando comparados aos pacientes sem fratura (média de 4,3g/dL), com p de 0,0173. Em congruência com esse achado, a média do IMC foi mais baixa na população com fratura por fragilidade óssea do que nos não fraturados. Os outros parâmetros laboratoriais não tiveram associação estatística com o risco de fratura óssea por fragilidade (tabela 6).

Tabela 6: Relação entre os parâmetros bioquímicos com fratura por fragilidade óssea pré e/ou pós transplante

Variáveis	Sem fratura por fragilidade (n=47)	Com fratura por fragilidade (n=9)	Valor p
PTH (pg/mL) *	111,8 (84,2-167,7)	82,8 (61-109)	0,073
>LSN (88 pg/ml)	33 (70,2%)	3 (33,3%)	**0,034**
<LSN	14 (29,8%)	6 (66,7%)	
Fósforo (mg/dL) **	3,5 (±0,8)	3,5 (±0,7)	0,868
>LSN (4,5 mg/dl)	4 (8,5%)	0 (0%)	0,364
<LSN	43 (91,5%)	9 (100%)	
Cálcio (mg/dL) *	9,9 (9,5-10,2)	9,8 (9,7- 10,5)	0,522
>LSN (10,2 mg/dl)	8 (17%)	3 (37,5%)	0,181
<LSN	39 (83%)	5 (62,5%)	
Fosfatase alcalina (U/L) *	85 (64-134,5)	69 (65-79)	0,451
>LSN (110 U/L)	14 (29,8%)	2 (22,2%)	0,645
≤LSN	33 (70,2%)	7 (77,8%)	
25OH vitamina D (ng/mL) *	27 (23,5-32,6)	26 (21,2-28,9)	0,374
>30 ng/ml	15 (32,6%)	1 (11,1%)	0,194
<30 ng/ml	31 (67,4%)	8 (88,9%)	
Magnésio (mg/dL) **	1,7 (±0,3)	1,7 (±0,2)	0,664
≥ LIN (1,6 mg/dl)	33 (70,2%)	6 (75%)	0,783
< LIN	14 (29,8%)	2 (25%)	
Albumina (g/dl) **	4,3(±0,3)	4,1(±0,3)	**0,017**
≥LSN (4,5 g/dl)	18 (38,3%)	1 (11,1%)	0,115
< LSN	29 (61,7%)	8 (88,9%)	
HbA1c (%) *	5,7 (5,4-7,3)	5,4 (5,1-5,6)	0,15

Dados expressos em número (%), mediana (1º quartil e 3º quartil) * ou média (DP) **
Em negrito estão representadas as diferenças estatisticamente significativas
PTH paratormônio, LSN limite superior da normalidade, LIN limite inferior da normalidade
HbA1C hemoglobina glicada

Avaliando a associação entre as probabilidades de fratura calculadas pelo FRAX com risco de fratura prevalente, observou-se que os pacientes com alto risco de fratura pelo FRAX tiveram estatisticamente maior prevalência de fratura por fragilidade (p 0,002). Os pacientes que apresentavam na densitometria óssea osteoporose ou baixa massa óssea (BMO) tiveram maior prevalência de fratura por fragilidade com p 0,003 (tabela 7).

Tabela 7: Relação entre os parâmetros densitométricos e cálculo de risco de fratura pelo FRAX com fratura por fragilidade óssea pré e/ou pós transplante

Variáveis	Sem fratura por fragilidade (n=47)	Com fratura por fragilidade (n=9)	Valor p
FRAX sem DMO			
Baixo risco	2 (5,9%)	0 (0%)	**0,002**
Risco Intermediário	28 (82,4%)	1 (20%)	
Alto risco	4 (11,8%)	4 (80%)	
FRAX com DMO			
Baixo risco	19 (55,9%)	2 (40%)	0,506
Alto risco	15 (44,1%)	3 (60%)	
Classificação da DMO			
Normal	25 (53,2%)	2 (22,2%)	**0,003**
Osteopenia	15 (31,9%)	1 (11,1%)	
Osteoporose/BMO	7 (14,9%)	6 (66,7%)	

Dados expressos em número (%)
Em negrito estão representadas as diferenças estatisticamente significativas
DMO densidade mineral óssea, BMO baixa massa óssea

5.2.2 Associação entre fratura por fragilidade pós transplante com parâmetros clínicos, densitométricos, laboratoriais e risco de fratura estimado pelo FRAX

A tabela 8 correlaciona as variáveis clínicas dos pacientes com o risco de fratura por fragilidade óssea apenas pós transplante. De forma semelhante à análise da fratura por fragilidade pré e/ou pós transplante, o risco de queda foi associado de forma estatisticamente significativa com fratura óssea com p de 0,01. Na nossa população, ter tido o diabetes tipo 1 como etiologia da doença renal crônica foi um fator de risco para fratura por fragilidade óssea com significância estatística (p 0,029). A ingestão satisfatória de cálcio, seja na forma de dieta ou de suplemento, também teve associação positiva com o risco de fratura pós transplante (0,016). Outra variável que apresentou relevância estatística com p de 0,032 foi a idade menor nos pacientes que fraturaram, a mediana de 38 anos se comparada a 49.9 anos nos pacientes que não fraturaram. O IMC mais baixo (média de 20,4 na população com fratura por fragilidade e média de 25,2 na população sem fratura) mostrou relevância estatística para aumento do

risco de fratura, com valor p de 0,020. As demais variáveis não apresentaram associação com incidência de fratura pós transplante (tabela 8).

Tabela 8: Relação entre os parâmetros clínicos e fratura por fragilidade pós transplante

Variáveis	Sem fratura por fragilidade (n=50)	Com fratura pós fragilidade (n=6)	Valor p
Idade (anos)*	49 (39,3-60)	34 (31,5-38,8)	**0,032**
Idade > 40 anos	36 (72,0%)	2 (33,3%)	0,077
Idade < 40 anos	14 (28,0%)	4 (66,7%)	
Sexo feminino	25 (50%)	4 (66,7 %)	0,440
Sexo masculino	25 (50%)	2 (33,3%)	
IMC (kg/m^2) **	25,2 (±4,6)	20,4 (±4,8)	**0,020**
Cor Branca***	31 (62,0%)	4 (80%)	0,425
Cor negra/parda	19 (38%)	1 (20%)	
Doador falecido	36 (72%)	3 (50%)	0,268
Doador vivo	14 (28,0%)	3 (50%)	
Tempo de DM (anos)*	20 (6,5-27,3)	25 (22,8-31,3)	0,890
Insulina anos*	14,5 (3,5-22-3)	25 (22,8-31,3)	0,913
Tempo diálise (meses)*	36 (18-60)	42 (19,5-57)	0,724
Tipo diálise			
Hemodiálise	36 (73,5%)	3 (50%)	0,355
Hemodiálise e peritoneal	6 (12,2%)	2 (33,3%)	
Peritoneal	7 (14,3%)	1 (16,7%)	
Tempo TX (meses)*	30,7 (17,3-48)	32,4 (10,9-53,)	0,969
Transplante			
Rim	42 (84%)	4 (66,7%)	0,458
Rim e pâncreas	7 (14%)	2 (33,3%)	
Pâncreas após rim	1 (2%)	0 (0%)	
Menopausa (n=29) #			
Não	14 (56%)	3 (75 %)	0,470
Sim	11 (44%)	1 (25%)	
Ingestão Cálcio			
Adequada	8 (16%)	4 (66,7%)	**0,016**
Inadequada	42 (84%)	2 (33,3%)	
HF Fratura			
Não	46 (92%)	6 (100%)	0,470
Sim	4 (8%)	0 (0%)	
HF Osteoporose			
Não	45 (90%)	4 (66,7%)	0,100
Sim	5 (10%)	2 (33,3%)	
Queda			

Não	47 (94%)	4 (66,7%)	**0,010**
Sim	3 (6%)	2 (33,3%)	
Paratireoidectomia			
Não	48 (96%)	5 (83,3 %)	0,190
Sim	2 (4%)	1 (16,7%)	
HAS Etiologia			
Não	43 (86%)	6 (100%)	0,330
Sim	7 (14%)	0 (0%)	
DM1 Etiologia			
Não	40 (80%)	2 (33,3%)	**0,029**
Sim	10 (20%)	4 (66,7%)	
DM2 Etiologia			
Não	43 (86%)	6 (100%)	0,431
Sim	7 (14%)	0 (0%)	

Dados expressos em número (%), mediana (1º quartil e 3º quartil) * ou média (±DP) **
n=55 para variável clínica cor branca ***
# Dado considerado apenas entre as mulheres
Em negrito estão representadas as diferenças estatisticamente significativas
IMC Índice de massa corporal, HF História familiar, DM diabetes mellitus, TX transplante, HAS hipertensão arterial sistêmica, DM1 diabetes mellitus 1, DM2 diabetes mellitus 2
Ingesta de cálcio adequada: 1000 a 1200 mg de cálcio/dia
Tendência a queda: duas ou mais quedas no último ano

Não houve diferença entre a frequência de uso de medicações nos seis meses prévios ao transplante ou de medicações após o transplante entre os indivíduos com e sem fratura por fragilidade óssea após o transplante (anexos 5 e 6). Avaliando os parâmetros bioquímicos, as concentrações de PTH mais baixas (até 88 pg/ml), tiveram maior relação com fratura do que níveis mais altos. A mediana de PTH foi menor nos pacientes que fraturaram se comparada àquela dos pacientes que não fraturaram. Níveis de albumina mais baixos na população com fratura por fragilidade óssea foi associada ao aumento deste risco. As demais variáveis não apresentaram associação com frequência de fratura pós transplante (tabela 9).

Tabela 9: Relação entre os parâmetros bioquímicos e fratura por fragilidade óssea pós transplante

Variáveis	Sem fratura por fragilidade (n=50)	Com fratura por fragilidade (n=6)	Valor p
PTH (pg/mL) *	112,5 (84,6-171,5)	63 (38,6-78,3)	**0,005**
> LSN (88 pg/ml)	35 (70%)	1 (16,7%)	**0,010**
< LSN	15 (30%)	5 (83,3%)	
Fósforo (mg/dL) **	3,5(±0,8)	3,7 (± 0,8)	0,211
> LSN (4,5 mg/dl)	4 (8%)	0 (0%)	0,627

< LSN	46 (92%)	6 (100%)	
Cálcio (mg/dL) *	9,9(9,5-10,2)	9,9 (9,8-10,5)	0,544
>LSN (10,2 mg/dl)	9 (18%)	2 (40%)	0,241
<LSN	41 (82%)	3 (60%)	
Fosfatase alcalina (U/L) *	80 (61,50-128,8)	75,5 (69,8- 151)	0,618
>LSN (110 U/L)	14 (28%)	2 (33,3%)	0,785
≤LSN	36(72%)	4 (66,7%)	
25OH vitamina D (ng/mL) *	26,6 (22,9-32,2)	27,6 (26,1-31,2)	0,761
> 30 ng/ml	15 (30,6%)	1 (16,7%)	0,488
<30 ng/ml	34 (69,4%)	5 (83,3%)	
Magnésio (mg/dL) **	1,7 (±0,2)	1,8 (±0,2)	0,245
>LIN (1,6 mg/dl)	35 (70%)	4 (80%)	0,639
<LIN	15 (30%)	1 (20%)	
Albumina (g/dL) **	4,3(±0,3)	4,1 (±0,4)	**0,049**
≥LSN (4,5 g/dl)	18 (36%)	1 (16,7%)	0,345
< LSN	32 (64%)	5 (83,3%)	
HbA1c (%) *	5,7 (5,3-7,1)	5,5 (5,2-6,4)	0,452

Dados expressos em número (%), mediana (1º quartil e 3º quartil) * ou média (±DP) **
Em negrito estão representadas as diferenças estatisticamente significativas
DP: desvio padrão; PTH Paratormônio, HbA1c hemoglobina glicada, LSN Limite superior da normalidade, LIN Limite inferior da normalidade

Pacientes que tiveram alto risco de fratura calculado pelo FRAX sem DMO tiveram de fato mais risco de fratura óssea após o transplante (p 0,017). Avaliando os dados da densitometria, os pacientes classificados como tendo baixa massa óssea (BMO) e osteoporose tiveram mais risco de fratura por fragilidade óssea após o transplante do que os classificados como osteopenia ou DMO normal (p 0,028).

Tabela 10: Relação entre os dados densitométricos e risco de fratura estimado pelo FRAX com fratura por fragilidade óssea pós transplante

Variáveis	Sem fratura frágil	Com fratura Frágil	Valor p
FRAX sem DMO (n=39)			
Baixo	2 (5,4%)	0 (0%)	**0,017**
Médio	29 (78,4%)	0 (0%)	
Alto	6 (16,2%)	2 (100%)	
FRAX com DMO (n=39)			
Baixo	20 (54,1%)	1 (50,0%)	0,911
Alto	17 (45,9%)	1 (50,0%)	
Classificação da DMO (n=56)			
Normal	26 (52,0%)	1 (16,7%)	**0,028**

Osteopenia	15 (30,0%)	1 (16,7%)
Osteoporose/BMO	9 (18,0%)	4 (66,7%)

Dados expressos em número (%)
Em negrito estão representadas as diferenças estatisticamente significativas
DMO densidade mineral óssea, BMO baixa massa óssea

5.2.3 Associação entre qualquer fratura pré e/ou pós transplante com parâmetros clínicos, densitométricos, laboratoriais e risco de fratura estimado pelo FRAX

Avaliamos a relação de qualquer fratura pré ou pós transplante, com as variáveis clínicas, exames laboratoriais, uso de medicações, dados da densitometria e do FRAX. Entre os parâmetros clínicos, a única variável que teve uma associação estatisticamente significativa com o aumento do risco de qualquer fratura foi a presença de 2 ou mais quedas no último ano (p 0,033) (anexo 7). Analisando os parâmetros bioquímicos, a única variável que teve associação estatística com significância foram os níveis de 25OH vitamina D. Nesses pacientes, níveis mais baixos de 25(OH) vitamina D (< 30ng/mL), foram mais associados a qualquer fratura que níveis mais elevados (> 30ng/mL) com p de 0,011 (anexo 8). Não foi encontrada nenhuma relação do uso de medicamento pré ou pós tx com o aumento do risco de qualquer fratura (anexos 9 e 10). Quando avaliado a associação entre a classificação da DMO e o risco de qualquer fratura, observou-se que indivíduos com osteoporose/BMO foram os que tiveram maior risco de fratura com p de 0,005.

Tabela 11: Relação entre os parâmetros densitométricos e FRAX com fratura geral pré e/ou pós transplante

Variáveis	Sem fratura (n=38)	Com fratura (n=18)	Valor p
FRAX sem DMO (n=39)			
Baixo	1 (3,7%)	1 (8,3%)	0,064
Médio	23 (85,2%)	6 (50%)	
Alto	3 (11,1%)	5 (41,7%)	
FRAX com DMO (n=39)			
Baixo	17 (63,0%)	4 (33,3%)	0,087
Alto	10 (37,0%)	8 (66,7%)	
Classificação da DMO (n=56)			
Normal	21 (55,3%)	6 (33,3%)	**0,005**
Osteopenia	13 (34,2%)	3 (16,7%)	
Osteoporose/BMO	4 (10,5%)	9 (50,0%)	

Dados expressos em número (%)
Em negrito estão representadas as diferenças estatisticamente significativas
DMO densidade mineral óssea, BMO baixa massa óssea

5.2.4 Associação entre parâmetros densitométricos com características clínicas, laboratoriais e risco de fratura estimado pelo FRAX

Os pacientes com idade menor que 40 anos tiveram maior prevalência de osteoporose/BMO do que os pacientes mais velhos (p 0,04). Esse dado foi confirmado quando avaliada a mediana de idade, que foi significativamente mais baixa entre os pacientes com BMO/ osteoporose, do que naqueles com DMO normal ou osteopenia (p 0,001). Os pacientes que foram submetidos a transplante rim-pâncreas apresentaram maior frequência de osteoporose/BMO quando comparados ao grupo submetido apenas ao transplante renal (p 0,005). Na nossa amostra, as mulheres que estavam no período pós menopausal tiveram menor prevalência de massa óssea normal do que as mulheres na menacme, com p de 0,003. Pacientes com maior risco de queda apresentaram maior prevalência de Osteoporose/BMO com p de 0,047. Na amostra analisada, a maior prevalência de DM1 como etiologia da DRC foi associada de forma estatisticamente significativa ao maior risco de baixa densidade mineral óssea/osteoporose (p de 0,012). E por último, 100 % dos pacientes que apresentaram osteoporose densitométrica ou baixa massa óssea não tinham DM tipo 2 (p de 0,022). Esses dados estão sumarizados na tabela 12.

Tabela 12: Relação entre as variáveis clínicas e classificação da DMO

Variáveis	Normal (n=27)	Osteopenia (n=16)	Osteoporose/BMO (n=13)	Valor p
Idade (anos) *	43 (37,5-47,5)	60,5 (56,8-66,3)	35 (31-55)	**<0,001**
Idade > 40 anos	16 (59,3%)	16 (100%)	6 (46,2%)	**0,004**
Idade < 40 anos	11 (40,7%)	0 (0%)	7 (53,8%)	
Sexo feminino	15 (55,6%)	6 (37,5%)	8 (61,5%)	0,376
Sexo masculino	12 (44,4%)	10 (62,5%)	5 (38,5%)	
IMC (kg/m^2) **	25,9 (±4,8)	24,0 (±4,0)	23,0 (±5,2)	0,159
Cor Branca ***	18 (66,7%)	9(56,3%)	8 (66,7%)	0,766
Cor negra/parda	9 (33,3%)	7 (43,8%)	4 (33,3%)	
Doador falecido	17 (63,0%)	10 (62,5%)	12 (92,3%)	0,128
Doador vivo	10 (37%)	6 (37,5%)	1 (7,7%)	
Tempo de DM (anos) *	20 (3,0-23,0)	20 (5-30)	25 (19,5-26,5)	0,383
Insulina (anos) *	13 (2,8-24,0)	8,5 (4-16,3)	25 (19,5-26,5)	0,463
Tempo diálise (meses)*	36 (22-55)	25 (13-44)	60 (36-96)	0,061
Tipo dialise				
Hemodiálise	20 (74,1%)	9 (60%)	10 (76,9%)	0,47
Hemodiálise e peritoneal	2 (7,4%)	4 (26,7%)	2 (15,4%)	
Peritoneal	5 (18,5%)	2 (13,3%)	1 (7,7%)	

Tempo TX (meses) *	36 (18,6-49,2)	30,4 (12,9-47,8)	28,1 (14,9-37,6)	0,705
Tipo de Transplante				
Rim	23 (85,2%)	16 (100%)	7 (53,8%)	**0,005**
Rim e Pâncreas	4 (14,8%)	0 (0%)	6 (46,2%)	
Menopausa (n= 29) #				
Não	12(80%)	0 (0%)	5 (62,5%)	**0,003**
Sim	3(20%)	6 (100%)	3 (37,5%)	
Ingestão Cálcio				
Adequada	4 (14,8%)	4(25,0%)	4(30,8%)	0,473
Inadequada	23(85,2%)	12(75,0%)	9(69,2%)	
HF Fratura				
Não	25(92,6%)	15(93,8%)	12 (92,3%)	0,986
Sim	2(7,4%)	1(6,3%)	1 (7,7%)	
HF Osteoporose				
Não	24 (88,9%)	14(87,5%)	11(84,6%)	0,921
Sim	3 (11,1%)	2 (12,5%)	2(15,4%)	
Queda				
Não	27 (100%)	14 (87,5%)	10 (76,9%)	**0,047**
Sim	0 (0%)	2 (12,5%)	3(23,1%)	
Paratireoidectomia				
Não	25 (92,6%)	16 (100%)	12 (92,3)	0,53
Sim	2 (7,4%)	0(0%)	1(7,7%)	
HAS Etiologia				
Não	22 (81,5%)	14 (87,5%)	13 (100%)	0,253
Sim	5 (18,5%)	2 (12,5%)	0 (0%)	
DM1 Etiologia				
Não	21 (77,8%)	15 (93,8%)	6 (46,2%)	**0,012**
Sim	6 (22,2%)	1 (6,3%)	7 (53,8%)	
DM2 Etiologia				
Não	25 (92,6%)	11 (68,8%)	13 (100%)	**0,022**
Sim	2 (7,4%)	5 (31,3%)	0 (0%)	

Dados expressos em número (%), mediana (1º quartil e 3º quartil) * ou média (±DP) **

n=55 para variável clínica cor branca ***

Dado considerado apenas entre as mulheres

Em negrito estão representadas as diferenças estatisticamente significativas

IMC Índice de massa corporal, HF História familiar, DM diabetes mellitus, TX transplante, HAS hipertensão arterial sistêmica, DM1 diabetes mellitus 1, DM2 diabetes mellitus 2

Ingesta de calcio adequada: 1000 a 1200 mg de cálcio/dia

Tendência a queda: duas ou mais quedas no último ano

A tabela 13 correlaciona o uso de medicamentos pré transplante com o risco de osteoporose, e notamos que 100 % dos pacientes que tinham osteoporose/BMO não faziam uso de colecalciferol (p 0,026). Não houve associação entre o uso de outras medicações e a classificação densitométrica.

Tabela 13: Relação entre os medicamentos em uso pré transplante e classificação da DMO

Variáveis	Normal (n=27)	Osteopenia (n=16)	Osteoporose/BMO (n=13)	Valor p
Anti-Hipertensivos				
Não	2 (7,4 %)	4 (25%)	5 (38,5%)	0,056
Sim	25(92,6%)	12 (75%)	8 (61,5%)	
Anticonvulsivantes				
Não	27 (100%)	15 (93,8%)	12 (92,3%)	0,373
Sim	0 (0%)	1 (6,3%)	1 (7,7%)	
Antidiabético oral				
Não	26(96,3%)	15 (93,8%)	13 (100%)	0,999
Sim	1 (3,7%)	1 (6,3%)	0 (0%)	
Estatina				
Não	23(85,2%)	12 (75%)	12 (92,3%)	0,519
Sim	4 (14,8%)	4 (25%)	1 (7,7%)	
AAS				
Não	23(85,2%)	14 (87,5%)	10 (76,9%)	0,799
Sim	4 (14,8%)	2 (12,5%)	3 (23,1%)	
Insulina				
Não	19(70,4%)	10 (62,5%)	7 (53,8%)	0,591
Sim	8 (29,6%)	6 (37,5%)	6 (46,2%)	
Varfarina				
Não	27 (100%)	16 (100%)	12 (92,3%)	0,232
Sim	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,7%)	
Antidepressivo				
Não	25(92,6%)	16 (100%)	12(92,3%)	0,595
Sim	2 (7,4%)	0 (0%)	1 (7,7%)	
IBP				
Não	22(81,5%)	11 (68,8%)	11 (84,6%)	0,583
Sim	5 (18,5%)	5 (31,3%)	2 (15,4%)	
Prednisona				
Não	25(92,6%)	16 (100%)	12(92,3%)	0,595
Sim	2 (7,4%)	0 (0%)	1 (7,7%)	
Cinacalcete				
Não	25(92,6%)	15 (93,8%)	10 (76,9%)	0,339
Sim	2 (7,4%)	1 (6,3%)	3 (23,1%)	
Calcitriol				

Não	26(96,3%)	13 (81,3%)	11 (84,6%)	0,251
Sim	1 (3,7%)	3 (18,8%)	2 (15,4%)	
Cálcio				
Não	19(70,4%)	10 (62,5%)	8 (61,5%)	0,805
Sim	8 (29,6%)	6 (37,5%)	5 (38,5%)	
Sevelamer				
Não	23(85,2%)	15 (93,8%)	11 (84,6%)	0,669
Sim	4 (14,8%)	1 (6,3%)	2 (15,4%)	
Colecalciferol				
Não	26(96,3%)	12 (75%)	13 (100%)	**0,026**
Sim	1 (3,7%)	4 (25%)	0 (0%)	
Eritropoetina				
Não	23(85,2%)	15 (93,8%)	10 (76,9%)	0,434
Sim	4 (14,8%)	1 (6,3%)	3 (23,1%)	
Ferripolimaltose				
Não	22(81,5%)	16 (100%)	11 (84,6%)	0,194
Sim	5 (18,5%)	0 (0%)	2 (15,4%)	

Dados expressos em número (%)
Em negrito estão representadas as diferenças estatisticamente significativas
AAS ácido acetilsalicílico, IBP inibidor de bomba de prótons

Na avaliação do uso de medicamentos pós transplante com a alteração da densidade mineral óssea, notamos que dos 13 pacientes que apresentaram osteoporose/BMO, apenas 1 usava insulina. Dessa forma, o uso de insulina foi inversamente associado ao achado de osteoporose/BMO (p 0,048). A ingesta adequada de cálcio foi associada a menor densidade mineral óssea, 37,5% dos pacientes com boa ingesta apresentavam osteopenia vista na densitometria com p de 0,06. Finalmente, o uso de sirolimus foi associado ao aumento de risco de osteoporose (p 0,048) (tabela 14).

Tabela 14: Relação entre os medicamentos em uso pós transplante e a classificação da DMO

Variáveis	Normal (n=27)	Osteopenia (n=16)	Osteoporose/BMO (n=13)	Valor p
Anti-Hipertensivos				
Não	6 (22,2%)	4 (25%)	7 (53,8%)	0,108
Sim	21(77,8%)	12 (75%)	6 (46,2%)	
Anticonvulsivantes				
Não	27 (100%)	15 (93,8%)	12 (92,3%)	0,373
Sim	0 (0%)	1 (6,3%)	1 (7,7%)	
Antidiabético oral				
Não	23 (85,2%)	13 (81,3%)	12 (92,3%)	0,695
Sim	4 (14,8%)	3 (18,8%)	1 (7,7%)	

Estatina				
Não	17 (63%)	10 (62,5%)	10 (76,9%)	0,641
Sim	10 (37%)	6 (37,5%)	3 (23,1%)	
AAS				
Não	15 (55,6%)	9 (56,3%)	6 (46,2%)	0,828
Sim	12 (44,4%)	7 (43,8%)	7 (53,8%)	
Insulina				
Não	19 (70,4%)	8 (50%)	12 (92,3%)	**0,048**
Sim	8 (29,6%)	8 (50%)	1 (7,7%)	
Antidepressivo				
Não	18 (66,7%)	12 (75%)	9 (69,2%)	0,847
Sim	9 (33,3%)	4 (25%)	4 (30,8%)	
IBP				
Não	7 (25,9%)	6 (37,5%)	6 (46,2%)	0,421
Sim	20 (74,1%)	10 (62,5%)	7 (53,8%)	
Calcitriol				
Não	25 (92,6%)	13 (81,3%)	13 (100%)	0,197
Sim	2 (7,4%)	3 (18,8%)	0 (0%)	
Cálcio				
Não	25 (92,6%)	10 (62,5%)	13 (100%)	**0,006**
Sim	2 (7,4%)	6 (37,5%)	0 (0%)	
Alopurinol				
Não	25 (92,6%)	15 (93,8%)	11 (84,6%)	0,643
Sim	2 (7,4%)	1 (6,3%)	2 (15,4%)	
Micofenolato				
Não	3 (11,1%)	4 (25%)	5 (38,5%)	0,131
Sim	24(88,9%)	12 (75%)	8 (61.5%)	
Azatioprina				
Não	26 (96,3%)	15 (93,8%)	13 (100%)	0,999
Sim	1 (3,7%)	1 (6,3%)	0 (0%)	
Sirolimus				
Não	24 (88,9%)	12 (75%)	7 (53,8%)	**0,048**
Sim	3 (11,1%)	4 (25%)	6 (46,2%)	
Tacrolimus				
Não	1 (3,7%)	2 (12,5%)	1 (7,7%)	0,554
Sim	26 (96,3%)	14 (87,5%)	12 (92,3%)	

Dados expressos em número (%)
Em negrito estão representadas as diferenças estatisticamente significativas
AAS ácido acetilsalicílico, IBP inibidor de bomba de prótons

A tabela abaixo relaciona exames laboratoriais com a classificação densitométrica. Não houve associação estatisticamente significativa entre as análises bioquímicas e a classificação da DMO com exceção da Hba1c, com valor da mediana menor em pacientes que tinham osteoporose se comparada aos pacientes com osteopenia e sem alterações na DMO (tabela 15).

Tabela 15: Relação entre os parâmetros bioquímicos e a classificação da DMO

Variáveis	Normal (n=27)	Osteopenia (n=16)	Osteoporose/BMO (n=13)	Valor p
PTH (pg/mL) *	111,8 (91,6-151,4)	102,6 (71,7-127,2)	89,5 (73,8-209,1)	0,761
> LSN (88 pg/ml)	19 (70,4%)	10 (62,5%)	7 (53,8%)	0,584
< LSN	8 (29,6%)	6 (37,5%)	6 (46,2%)	
Fósforo (mg/dL) **	3,5 (±0,7)	3,7 (± 0,9)	3,4(± 0,7)	0,523
> LSN (4,5 mg/dl)	1 (3,7%)	2 (12,5%)	1 (7,7%)	0,554
< LSN	26 (96,3%)	14 (87,5%)	12 (92,3%)	
Cálcio (mg/dL) *	9,7 (9,4-10,1)	9,9 (9,6-10,2)	10,1(9,7-10,7)	0,224
>LSN (10,2 mg/dl)	3 (11,1%)	3 (18,8%)	5 (41,7%)	0,088
<LSN	24 (88,9%)	13 (81,3%)	7 (58,3%)	
Fosfatase alcalina (U/L) *	79 (58-137)	96(74-138,5)	72(60-102)	0,293
>LSN (110 U/L)	8 (29,6%)	6 (37,5%)	2 (15,4%)	0,417
≤LSN	19 (70,4 %)	10 (62,5%)	11 (84,6%	
25OH vitamina D (ng/mL) *	26,9 (22,0-32,0)	27,1 (24,5-33,9)	25,9 (21,5-29,0)	0,397
> 30 ng/ml	8 (29,6%)	6 (37,5%)	2 (16,7%)	0,484
<30 ng/ml	19 (70,4 %)	10 (62,5%)	10 (83,3%)	
Magnésio (mg/dL) **	1,6 (±0,3)	1,7 (±0,2)	1,8(±0,2)	0,429
≥LIN (1,6 mg/dl)	17 (63,0%)	12 (75,0%)	10 (83,3%)	0,396
<LIN	10 (37,0%)	4 (25,0%)	2 (16,7%)	
Albumina (g/dL) **	4,3 (±0,3)	4,3 (±0,3)	4,3 (±0,4)	0,727
≥ 4,5	7 (25,9%)	7 (43,8%)	5 (38,5%)	0,454
< 4,5	20 (74,1%)	9 (56,2%)	8 (61,5%)	
HbA1c (%) *	5,6 (5,2-7,0)	6,7 (6,2-8,2)	5,4 (5,3-5,6)	**0,015**

Dados expressos em número (%), mediana (1º quartil e 3º quartil) * ou média (DP) **
Em negrito estão representadas as diferenças estatisticamente significativas
PTH paratormônio, LSN limite superior da normalidade, LIN Limite inferior da normalidade
HbA1C hemoglobina glicada

Na avaliação da relação entre o cálculo de risco de fratura pelo FRAX com a DMO, a probabilidade de fratura calculada pelo FRAX com DMO foi positivamente associada a osteoporose/BMO (tabela 16).

Tabela 16: Relação entre o cálculo de risco de fratura pelo FRAX e a classificação da DMO

Variáveis	Normal (n=27)	Osteopenia (n=16)	Osteoporose/BMO (n=13)	Valor p
FRAX sem DMO				
Baixo risco	2(11,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0,104
Risco Intermediário	14 (82,4%)	12 (75%)	3 (50%)	
Alto risco	1 (5,9%)	4 (25%)	3 (50%)	
FRAX com DMO				
Baixo risco	15 (88,2%)	5 (31,3%)	1 (16,7%)	**0,001**
Alto risco	2 (11,8%)	11 (68,8%)	5 (83,3%)	

Dados expressos em número (%)
Em negrito estão representadas as diferenças estatisticamente significativas
DMO densidade mineral óssea, BMO baixa massa óssea

6. Discussão

Os dados desse estudo demonstram uma alta prevalência de osteoporose densitométrica/ baixa massa óssea para idade e de fraturas clínicas por fragilidade em uma população jovem, submetida a transplante renal ou transplante rim-pâncreas, há um tempo mediano de 2,5 anos, com enxertos renais funcionantes em toda a população do estudo e enxerto pancreático funcionante nos nove de dez pacientes submetidos ao transplante rim- pâncreas. A normalização das concentrações de cálcio, fósforo e FA foi observada na grande maioria dos pacientes.

Encontrou-se uma associação positiva entre a prevalência de fraturas por fragilidade e a presença de osteoporose/BMO e alto risco de fratura calculado pelo FRAX, sugerindo que essas ferramentas são úteis na avaliação do risco de fratura nessa população. O risco de fratura por fragilidade foi associado a tendência a quedas no ano anterior à avaliação, baixo IMC, presença de diabetes tipo 1, transplante rim-pâncreas, menopausa prévia e concentrações séricas mais baixas de PTH, albumina e 25(OH) vitamina D.

Na nossa população, a prevalência de fratura por fragilidade foi de 16% e sua incidência após o transplante renal ou rim pâncreas foi de 11%. Na literatura, a incidência e prevalência de fratura descrita apresentam uma grande variabilidade, com número variando entre 8-45%.[114–116] Considerando a dificuldade em estabelecer o que é baixo impacto para conceituar fratura por fragilidade, e sabendo que esses pacientes também apresentam um risco maior de fratura geral do que a população não transplantada, muitos estudos avaliam a prevalência de fratura total, independente se é ou não categorizada como fratura por fragilidade. Como observado por S. Akaberi e colaboradores esta ampla variação pode ser explicada pelas variações no tempo de observação e nas definições das fraturas a serem incluídas.[117]O fator clínico associado ao aumento desse risco de fratura por fragilidade pré e/ou pós transplante, fratura por fragilidade apenas pós transplante e fratura geral visto no nosso estudo foi a tendência a quedas. A tendência a quedas já é um fator de risco independente para fratura na população em geral.[118–121] Ela é usualmente associada a sarcopenia, redução da força e funcionalidade relacionada à idade, o que aumenta o risco de quedas, lesões e fraturas. [122]

Pacientes mais jovens, com ingesta satisfatória de cálcio e IMC mais baixo apresentaram associação significativa com maior risco de fratura por fragilidade pré e pós transplante. Na avaliação do risco de fratura por fragilidade apenas pós transplante, esses mesmos fatores, acrescentado o DM tipo 1 como etiologia do transplante, também tiveram associação significativa com fratura. Pacientes que tiveram fratura por fragilidade eram mais jovens do que aqueles sem fratura, provavelmente por nossa população ser composta por poucos pacientes idosos e pela alta prevalência de diabetes tipo 1, (25% da amostra), principalmente entre a população mais jovem da nossa amostra. Dados da literatura

confirmam que o DM tipo 1 é um fator de risco para fratura tanto na população em geral, [123–125] como após o transplante. [126,127] Os mecanismos pelos quais o DM1 aumenta o risco de fratura estão associados à perda óssea acelerada, baixa massa óssea, diminuição da taxa de formação óssea, níveis elevados de glicose, o desenvolvimento de estrutura alterada de colágeno devido ao acúmulo de produtos finais de glicação avançada, tempo prolongado de consolidação de fraturas e complicações microvasculares aumentando o risco de quedas devido à neuropatia periférica. [128–134] A boa ingesta de cálcio foi associada ao aumento de risco de fratura por fragilidade na nossa população e menor densidade mineral óssea. Em divergência com esse achado, estudos prévios demonstram que a suplementação de cálcio está associada com prevenção de perda de massa óssea e fratura na população geral e em pacientes com quadro de osteoporose induzida por corticoterapia.[135–140] Assim, acreditamos que nosso achado foi na verdade um viés de confusão, uma vez os pacientes mais graves podem ter tido suplementação de cálcio iniciada após a fratura e não o contrário. O IMC mais baixo foi associado ao aumento do risco de fratura. OIMC reduzido poder ser um marcador de sarcopenia, e como já citado, a sarcopenia leva a redução da força e funcionalidade relacionada à idade, o que aumenta o risco de quedas, lesões e fraturas.[141–143]

Avaliando as medicações que foram usadas antes ou após o transplante, o uso de IBP foi significativamente mais frequente entre os indivíduos sem fraturas do que naqueles com fratura. No nosso estudo, dos doze pacientes que usavam a medicação, nenhum tinha DM tipo 1, que foram os pacientes que mais tiveram fratura clínica por fragilidade na nossa amostra. Esse achado diverge de dados da literatura que mostram aumento do risco de fraturas associado ao uso de IBPs na população geral.[144,145] Apesar das evidências associarem o uso de IBP a fraturas, esse dado não foi confirmado pelo estudo CRIC, feito por Hsu S. e colaboradores, uma coorte que avaliou 3939 pacientes com doença renal crônica e não viu uma associação de uso de IBP com fratura nessa população estudada. [146] Encontramos ainda, uma tendência a maior risco de fratura em pacientes que estavam em uso de sevelamer antes do transplante (p 0,07). Esse achado se deve, provavelmente, a maior prevalência de hiperparatireoidismo secundário nesses pacientes, devido a maiores concentrações de fósforo sérico, com necessidade de uso de quelante de fósforo e, portanto, pior qualidade óssea.

Em relação às variáveis laboratoriais achamos no nosso estudo uma associação de níveis baixos de albumina e PTH com aumento do risco de fratura por fragilidade óssea pré ou pós transplante. A albumina é um marcador de sarcopenia, baixa massa muscular e baixo peso. Na nossa amostra os pacientes que fraturaram tinham a mediana do IMC menor do que os que não fraturam com relevância estatística (p 0,020), indo de encontro aos níveis mais baixos de albumina nos pacientes com fratura quando comparado aos pacientes que não fraturaram. Na população em geral, um dos fatores de risco tradicionais que predispõe os pacientes à osteoporose é o baixo IMC (≤19 kg/m ^{2}) [147–150]. Esse fator de

risco tradicional também se aplica a pacientes que vivem com transplante renal.[151] Norman e colaboradores demonstraram que o aumento do IMC do receptor (HR = 0,97 por 1 kg/m ^{2} [IC 95%: 0,94, 1,00)]) quanto o IMC do doador (HR = 0,97 por 1 kg/m ^{2} [IC 95%: 0,94, 1,00) tiveram um efeito protetor significativo contra qualquer primeira fratura após o transplante. [152] Desta forma níveis mais baixos de IMC e albumina como marcador de baixa massa muscular estão associados ao aumento do risco de fratura o que também foi confirmado em nosso estudo.Os baixos níveis de PTH também foram associados ao aumento de risco de fratura de forma estatisticamente significativa na nossa população, o que foi visto em outro estudo[153] e provavelmente está associada a doença óssea adinâmica. [154,155] No entanto, não há um consenso na literatura sobre a acurácia diagnóstica do PTH e sua relação com remodelamento ósseo.[156–158].

Outro resultado com relevância estatística na nossa análise foi a associação de baixos níveis séricos de 25(OH) vitamina D com aumento do risco de qualquer tipo de fratura na nossa população. A deficiência de vitamina D, definida como níveis de 25-(OH) vitamina D <30 ng/ml, é altamente prevalente após o transplante, ocorrendo em 73% dos receptores, 3 meses após o transplante[159,160] e persistindo a curto e longo prazo.[161] A deficiência de vitamina D está associada a perda de densidade mineral óssea e a sua suplementação mostrou diminuir o risco de fratura na população geral. [162–165] Estudos em pacientes após transplante renal demonstraram que suplementação de vitamina D diminuiu o risco de osteoporose. [166,167]

A prevalência de osteoporose/BMO na nossa população foi de 23%, e o risco de fratura calculado pelo FRAX dos 39 pacientes sem a inclusão dos dados da DMO mostraram alta prevalência de risco intermediário, 74% (n= 29), e risco alto 21% (n=8). Com a inclusão dos dados da DMO, 46 % (n=18) dos pacientes foram classificados como alto risco para fratura. Esses dados mostram que a grande maioria da população analisada deveria ter a DXA óssea solicitada se seguida a recomendação do FRAX. Estudos mostram que em receptores de transplante renal, a prevalência de osteoporose é relatada como sendo de 17% a 49% na coluna lombar, 11% a 56% no colo do fêmur e 22% a 52% no rádio.[168,169] Estudo feito por Evenepole e colaboradores mediu a densidade mineral óssea duas semanas após o transplante renal em 518 pacientes e acharam uma prevalência de osteoporose variando entre 10-35%, com a maior prevalência observada do rádio distal.[170] Akaberi e colaboradores avaliaram 238 pacientes com uma mediana de tempo entre o transplante e a realização da DXA de 5,2 anos e acharam uma prevalência de osteoporose de 13,9% na região do quadril e osteopenia em 46,0% dos pacientes. Nesse estudo a prevalência de osteoporose foi semelhante na região lombar, 14,1%, mas a osteopenia foi menos frequente, 32,5% na coluna lombar.[171]

No nosso estudo, os pacientes que tinham a classificação na densitometria óssea de baixa massa óssea/osteoporose tiveram de forma estatisticamente significativa maior risco de fratura por fragilidade óssea e geral. Em relação à avaliação da DMO e o risco de fratura, há evidências crescentes que sugerem que a DMO pode prever fraturas em receptores de transplante renal.[172,173] Akaberi et al. demonstraram que osteopenia e osteoporose densitométricas são fatores de risco independentes para fraturas.[174] Outros estudos em receptores de transplante renal encontraram uma associação positiva entre osteopenia ou osteoporose e risco aumentado de fratura após o transplante.[30,31] O achado do nosso estudo corrobora a recomendação de especialistas para a realização de DXA em pacientes após transplante renal anualmente, se alto risco de fratura, ou a cada dois anos naqueles sem alto risco de fratura e confirma a importância da DMO no paciente pós transplante. [29]

Avaliando os dados do cálculo do risco de fratura pelo FRAX sem o dado da densitometria, os pacientes classificados como de alto risco tiveram maior prevalência de fratura. Dessa forma, nosso estudo mostrou uma associação positiva entre o FRAX sem DMO e o risco de fraturas, assim como demonstrado na literatura. [175] Este dado tem que ser avaliado com cautela, uma vez que o dado de fratura prévia faz parte das variáveis contempladas pelo FRAX. Para confirmar essa associação, o ideal seria a realização de um estudo longitudinal que avaliasse a associação entre risco de fratura pelo FRAX na linha de base e a incidência real de fraturas ao longo do tempo.

Em pacientes com DRC, o FRAX demonstrou ser uma ferramenta capaz de prever fraturas osteoporóticas maiores.[176–179] Da mesma forma, Naylor e colaboradores demonstraram que o FRAX foi capaz de predizer fraturas incidentes em indivíduos após transplante renal com performance semelhante à encontrada na população geral.[180] Uma das principais limitações que tivemos em nosso estudo para aplicação do questionário FRAX foi sua limitação de uso em mulheres e homens menores que 40 anos. Considerando que as populações de transplantes geralmente consistem em pacientes relativamente jovens, na nossa população de 56 pacientes 17 não puderam ter a ferramenta aplicada. Além disso, a adição de marcadores clínicos específicos do transplante ao cálculo do FRAX, tempo do transplante, tipo de transplante, tipo de diálise, poderiam melhorar a sua capacidade preditiva, pois, apesar de ser uma ferramenta de uso global, já incorporada à prática clínica tem suas limitações e ajustes são necessários.[181]

Analisando a classificação da DMO por DXA com os fatores clínicos na população estudada, os pacientes mais jovens, menores do que 40 anos, tiveram mais baixa massa óssea que os pacientes mais velhos. Além disso, a presença de DM tipo 1 foi associada a uma menor DMO na nossa análise. Assim, como na nossa amostra os pacientes com DM tipo 1 eram, em sua maioria, mais jovens, a associação

positiva entre osteoporose/BMO e idade menor que 40 anos pode ter tido relação com a alta frequência de DM tipo 1 entre os mais jovens. Assim como no nosso estudo, a redução da massa óssea por DXA entre os pacientes com DM tipo 1 é amplamente descrita na literatura.[182,183] Além disso, o paciente com DM tipo 1 tem risco aumentado de fratura em relação a população geral e a densitometria nesse paciente é um bom preditor de risco de fratura.[184–187]

Outra variável clínica com relevância estatística para aumento do risco de osteoporose/BMO foi o tipo de transplante. Inclusive na nossa análise, ter sido submetido a transplante rim-pâncreas foi mais associado a osteoporose/BMO do que a transplante renal isolado. Possivelmente, isso pode ser explicado pelo fato de que receptores de transplante rim-pâncreas serem portadores de DM tipo 1, o que é um fator de risco para BMO tanto na população não transplantada, como naqueles pós transplante simultâneo pâncreas-rim [188–192.]

Outro dado interessante e estatisticamente significativo dos nossos resultados foi que 100% dos pacientes com DM tipo 2 não tinham osteoporose/BMO na avaliação da densitometria. Estudo prévios em paciente não transplantados também encontraram maior DMO entre os pacientes com DM tipo 2 do que a população geral.[193,194] Da mesma forma, fraturas por fragilidade em pacientes com DM tipo 2 ocorrem em valores mais elevados de T-score do que em controles sem DM. Assim, apesar de pacientes com DM tipo 2 terem mais fraturas que a população geral, sua DMO é mais elevada do que controles, sugerindo anormalidades na resistência do material ósseo e/ou microarquitetura óssea (“qualidade” óssea) do paciente com DM tipo 2. [195–198] Diferente do que é descrito na população geral, nossos pacientes com DM tipo 2 não tiveram maior prevalência de fratura que aqueles sem DM.

Em relação ao uso de medicamentos após o transplante e DMO, não usar insulina esteve associado a osteoporose. Ou seja, aqueles pacientes que estavam em uso de insulina após o transplante tiveram maior proporção de massa óssea normal. Isso poderia ser explicado por dois fatores. Em primeiro lugar, a maior parte (70%) dos pacientes em uso de insulina após o Tx tinham DM tipo 2 e, como dito anteriormente, na população geral, o DM tipo 2 está associado a maior DMO. Além disso, na nossa população, os pacientes com DM tipo 1 tinham menor DMO, mas boa parte deles havia sido submetida a Tx rim-pâncreas, estando em remissão do diabetes no momento da análise e, portanto, pertenciam ao grupo de não usuários de insulina e com osteoporose após o Tx. Estes pacientes submetidos a transplante-duplo tinham inclusive HbA1c menor no momento da análise, mas tinham história de DM tipo 1, que foi associado a menor DMO nessa amostra. Isso explicaria também a menor HbA1c observada entre os pacientes com menor massa óssea. Além da menor concentração sérica de HbA1c entre os pacientes com osteoporose descrita acima, não houve associação entre

outros dados bioquímicos como calcemia, fosfatemia, magnesemia, concentrações séricas de PTH, FA ou 25OH vitamina D e a classificação da DMO após o transplante.

Na nossa análise, estar no período pós menopausal foi mais associado a osteopenia e osteoporose do que densitometria óssea normal. A menopausa é conhecida por suas ações em diminuir a OPG e aumentar a ligação do RANK – com RANK-L e ativar a osteoclastogênese levando a um desequilíbrio entre formação e reabsorção óssea. [199,200] Em paciente pós transplantado, a menopausa já foi descrita como fator de risco para baixa DMO.[201,202]

Também foi vista associação entre o maior de risco de queda e osteoporose/BMO. Na nossa amostra a tendencia a quedas além de ter sido mais associada ao risco de qualquer fratura também foi associada a maior incidência de osteoporose/BMO. Essas variáveis se relacionam, tendencia a queda, baixo IMC, osteoporose e fratura como já citado anteriormente.

Outros fatores associados a baixa massa óssea/osteoporose na nossa população foi o não uso de colecalciferol e cálcio que já é um fator de risco para a população geral. [203,204] Estudos associam a baixa ingesta de cálcio e vitamina D ao risco de maior reabsorção óssea também na população após o transplante renal. [205–207] O KDIGO recomenda nessa população manter os níveis séricos de 25OH vitamina D seguindo as mesmas recomendações da população geral.

7. Limitações do estudo

Algumas limitações na nossa análise foram o número de pacientes pequeno, a população ser jovem e não ter sido possível o cálculo de FRAX em uma parcela considerável da amostra, o exame de densitometria óssea não ter sido padronizado, feito na mesma máquina e pelo mesmo examinador. Estudo transversal etc.

Fortalezas do estudo: todos os pacientes foram submetidos a análise da densidade mineral por DXA e radiografia de coluna. Os dados foram coletados sistematicamente nos prontuários e confirmados em entrevista clínica com o mesmo examinador.

8. Considerações finais

Nosso estudo reforça a importância da abordagem da saúde óssea dessa população. Fatores modificáveis devem ser sistematicamente abordados na consulta com orientações simples sobre a necessidade de atividade física, prevenção de quedas, adequação da ingesta de cálcio e suplementação da vitamina D. Nossos dados reforçam que ferramentas acessíveis, baratas e simples como a densitometria óssea e o cálculo de risco de fratura pelo FRAX mostraram-se capaz de auxiliar o médico assistente na decisão clínica desses pacientes e por isso deveriam ser incluídos na rotina de solicitação de exames e na prática médica em consultório.

Ainda são necessários mais estudos para confirmar a relação de achados laboratoriais como marcadores preditores do distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica e de fratura nessa população.

9. Referências bibliográficas da revisão da literatura

1. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2006 Jun;69(11):1945–53.

2. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. Kidney Int. 2000 Jul;58(1):396–9.

3. Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, Fraser LA, Jamal SA, Cadarette SM, et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. Kidney Int. 2014 Oct;86(4):810–8.

4. Isakova T, Craven TE, Scialla JJ, Nickolas TL, Schnall A, Barzilay J, et al. Change in estimated glomerular filtration rate and fracture risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial. Bone. 2015 Sep;78:23–7.

5. Arneson TJ, Li S, Liu J, Kilpatrick RD, Newsome BB, St. Peter WL. Trends in Hip Fracture Rates in US Hemodialysis Patients, 1993-2010. American Journal of Kidney Diseases. 2013 Oct;62(4):747–54.

6. Wagner J, Jhaveri KD, Rosen L, Sunday S, Mathew AT, Fishbane S. Increased bone fractures among elderly United States hemodialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation. 2014 Jan 1;29(1):146–51.

7. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of Fractures After Renal Transplantation in the United States. Transplantation. 2009 Jun 27;87(12):1846–51.

8. Mittalhenkle A, Gillen DL, Stehman-Breen CO. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. Am J Kidney Dis. 2004 Oct;44(4):672–9.

9. Abbott KC, Oglesby RJ, Hypolite IO, Kirk AD, Ko CW, Welch PG, et al. Hospitalizations for Fractures after Renal Transplantation in the United States. Ann Epidemiol. 2001 Oct;11(7):450–7.

10. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. Kidney Int. 2014 Jan;85(1):166–73.

11. Torregrosa JV, Ferreira AC, Cucchiari D, Ferreira A. Bone Mineral Disease After Kidney Transplantation. Calcif Tissue Int. 2021 Apr 25;108(4):551–60.

12. Naylor KL, Jamal SA, Zou G, McArthur E, Lam NN, Leslie WD, et al. Fracture Incidence in Adult Kidney Transplant Recipients. Transplantation. 2016 Jan;100(1):167–75.

13. IBGE. Instituto Brasileiro de Geociências e Estatística do Brasil. [Internet]. Available from: https://www.ibge.gov.br/

14. Nerbass FB, Lima H do N, Thomé FS, Vieira Neto OM, Lugon JR, Sesso R. Brazilian Dialysis Survey 2020. Brazilian Journal of Nephrology. 2022 Sep;44(3):349–57.

15. ABTO. Associação brasileira de transplante de órgãos [Internet]. [cited 2024 Apr 3]. Available from: https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2024/03/RBT_2023-Populacao_Atualizado.pdf

16. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. American Journal of Transplantation. 2011 Oct;11(10):2093–109.

17. Teh JW, Mac Gearailt C, Lappin DWP. Post-Transplant Bone Disease in Kidney Transplant Recipients: Diagnosis and Management. Int J Mol Sci. 2024 Feb 3;25(3):1859.

18. Cipriani R, Farias MLF. Osteoporose após transplante de órgãos sólidos. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2005 Jun;49(3):369–77.

19. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of Fractures After Renal Transplantation in the United States. Transplantation. 2009 Jun 27;87(12):1846–51.

20. Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellstr??m B. INCREASED FRACTURE RATE IN DIABETES MELLITUS AND FEMALES AFTER RENAL TRANSPLANTATION1. Transplantation. 1999 May;67(9):1218–22.

21. Horber FF, Casez JP, Steiger U, Czerniak A, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mass early after kidney transplantation. Journal of Bone and Mineral Research. 1994 Jan 1;9(1):1–9.

22. Brandenburg VM, Politt D, Ketteler M, Fassbender WJ, Heussen N, Westenfeld R, et al. EARLY RAPID LOSS FOLLOWED BY LONG-TERM CONSOLIDATION CHARACTERIZES THE DEVELOPMENT OF LUMBAR BONE MINERAL DENSITY AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION. Transplantation. 2004 May 27;77(10):1566–71.

23. Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, Gagné M, Cardinal J, Ouimet D. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: a cross-sectional and longitudinal study. American Journal of Kidney Diseases. 1996 Jul;28(1):105–14.

24. Naylor KL, Garg AX, Hodsman AB, Rush DN, Leslie WD. Long-Term Changes in Bone Mineral Density in Kidney Transplant Recipients. Transplantation. 2014 Dec 27;98(12):1279–85.

25. Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellstr??m B. INCREASED FRACTURE RATE IN DIABETES MELLITUS AND FEMALES AFTER RENAL TRANSPLANTATION1. Transplantation. 1999 May;67(9):1218–22.

26. Keronen S, Martola L, Finne P, Burton IS, Tong XF, Kröger H, et al. Bone volume, mineral density, and fracture risk after kidney transplantation. PLoS One. 2022 Mar 29;17(3):e0261686.

27. Rocha KNS, Delicato LS, Oliveira NHG de, Bernardino FP, Oliveira AL de, Katayama GY, et al. Princípios gerais de gerenciamento de fraturas: Complicações precoces e tardias. Brazilian Journal of Health Review. 2022 Jan 1;5(1).

28. Bouquegneau A, Salam S, Delanaye P, Eastell R, Khwaja A. Bone Disease after Kidney Transplantation. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2016 Jul;11(7):1282–96.

29. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl (2011). 2017 Jul;7(1):1–59.

30. Evenepoel P, Claes K, Meijers B, Laurent MR, Bammens B, Naesens M, et al. Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. Kidney Int. 2019 Jun;95(6):1461–70.

31. Akaberi S, Simonsen O, Lindergård B, Nyberg G. Can DXA Predict Fractures in Renal Transplant Patients? American Journal of Transplantation. 2008 Dec;8(12):2647–51.

32. uptodate [Internet]. [cited 2024 Apr 3]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-bone-disease-after-kidney-

transplantation?search=kidney%20transplantation%20and%20bone%20desease&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H4202106985

33. ABRASSO. Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo [Internet]. [cited 2024 Apr 3]. Available from: https://abrasso.org.br/calculadora/calculadora

34. Velioglu A, Kaya B, Aykent B, Ozkan B, Karapinar MS, Arikan H, et al. Low bone density, vertebral fracture and FRAX score in kidney transplant recipients: A cross-sectional cohort study. PLoS One. 2021 Apr 30;16(4):e0251035.

35. Przedlacki J, Buczyńska-Chyl J, Koźmiński P, Niemczyk E, Wojtaszek E, Gieglis E, et al. The utility of FRAX® in predicting bone fractures in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a two-year prospective multicenter cohort study. Osteoporosis International. 2018 May 6;29(5):1105–15.

36. Rampersad C, Whitlock RH, Leslie WD, Rigatto C, Komenda P, Bohm C, et al. Trabecular bone score in patients with chronic kidney disease. Osteoporosis International. 2020 Oct 21;31(10):1905–12.

37. Naylor KL, Leslie WD, Hodsman AB, Rush DN, Garg AX. FRAX Predicts Fracture Risk in Kidney Transplant Recipients. Transplantation. 2014 May 15;97(9):940–5.

38. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. The Lancet. 2013 Jul;382(9887):158–69.

39. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 2015 Jan;385(9963):117–71.

40. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. Kidney Int. 2011 Jun;79(12):1370–8.

41. Oliveira RB, Cancela ALE, Graciolli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L, et al. Early Control of PTH and FGF23 in Normophosphatemic CKD Patients. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2010 Feb;5(2):286–91.

42. Zou D, Wu W, He Y, Ma S, Gao J. The role of klotho in chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2018 Dec 22;19(1):285.

43. Edmonston D, Grabner A, Wolf M. FGF23 and klotho at the intersection of kidney and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2024 Jan 13;21(1):11–24.

44. Kuro-o M. Klotho as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2006 Jul;15(4):437–41.

45. Wahl P, Wolf M. FGF23 in Chronic Kidney Disease. In 2012. p. 107–25.

46. Lu X, Hu MC. Klotho/FGF23 Axis in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. Kidney Diseases. 2017;3(1):15–23.

47. Miyamoto K ichi, Ito M, Tatsumi S, Kuwahata M, Segawa H. New Aspect of Renal Phosphate Reabsorption: The Type IIc Sodium-Dependent Phosphate Transporter. Am J Nephrol. 2007;27(5):503–15.

48. Saito H, Kusano K, Kinosaki M, Ito H, Hirata M, Segawa H, et al. Human Fibroblast Growth Factor-23 Mutants Suppress Na+-dependent Phosphate Co-transport Activity and 1α,25-Dihydroxyvitamin D3 Production. Journal of Biological Chemistry. 2003 Jan;278(4):2206–11.

49. Quarles LD. Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism. Nat Rev Endocrinol. 2012 May 17;8(5):276–86.

50. Jüppner H. Phosphate and FGF-23. Kidney Int. 2011 Apr;79:S24–7.

51. Ebeling PR. Vitamin D and osteoporosis. In: Feldman and Pike's Vitamin D. Elsevier; 2024. p. 411–33.

52. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary Hyperparathyroidism. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2011 Apr;6(4):913–21.

53. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, Chihara K, Kobayashi A, Kitazawa S, et al. Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2000 Nov;58(5):1980–6.

54. Bellorin-Font E, Rojas E, Martin KJ. Bone Disease in Chronic Kidney Disease and Kidney Transplant. Nutrients. 2022 Dec 29;15(1):167.

55. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa J V., Taco O, Mast R, Gómez-Vaquero C, et al. A Randomized Study Comparing Parathyroidectomy with Cinacalcet for Treating Hypercalcemia in Kidney Allograft Recipients with Hyperparathyroidism. Journal of the American Society of Nephrology. 2016 Aug;27(8):2487–94.

56. Miedziaszczyk M, Lacka K, Tomczak O, Bajon A, Primke M, Idasiak-Piechocka I. Systematic Review of the Treatment of Persistent Hyperparathyroidism Following Kidney Transplantation. Biomedicines. 2022 Dec 22;11(1):25.

57. Delos Santos R, Rossi A, Coyne D, Maw TT. Management of Post-transplant Hyperparathyroidism and Bone Disease. Drugs. 2019 Apr 27;79(5):501–13.

58. Cohen E, Korah M, Callender G, Belfort de Aguiar R, Haakinson D. Metabolic Disorders with Kidney Transplant. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2020 May;15(5):732–42.

59. Wolf M, Weir MR, Kopyt N, Mannon RB, Von Visger J, Deng H, et al. A Prospective Cohort Study of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation. Transplantation. 2016 Jan;100(1):184–93.

60. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2004 May 1;19(5):1281–7.

61. Muirhead N, Zaltman JS, Gill JS, Churchill DN, Poulin-Costello M, Mann V, et al. Hypercalcemia in renal transplant patients: prevalence and management in Canadian transplant practice. Clin Transplant. 2014 Feb 13;28(2):161–5.

62. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium Metabolism and Skeletal Problems after Transplantation. Journal of the American Society of Nephrology. 2002 Feb;13(2):551–8.

63. Amin T, Coates PT, Barbara J, Hakendorf P, Karim N. Prevalence of Hypercalcaemia in a Renal Transplant Population: A Single Centre Study. Int J Nephrol. 2016;2016:1–5.

64. Miles CD, Westphal SG. Electrolyte Disorders in Kidney Transplantation. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2020 Mar;15(3):412–4.

65. Wolf M, Weir MR, Kopyt N, Mannon RB, Von Visger J, Deng H, et al. A Prospective Cohort Study of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation. Transplantation. 2016 Jan;100(1):184–93.

66. Bonarek H, Merville P, Bonarek M, Moreau K, Morel D, Aparicio M, et al. Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. Kidney Int. 1999 Aug;56(2):642–9.

67. Bouquegneau A, Salam S, Delanaye P, Eastell R, Khwaja A. Bone Disease after Kidney Transplantation. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2016 Jul;11(7):1282–96.

68. Gueiros APS, Neves CL, Sampaio E de A, Custódio MR. Distúrbio mineral e ósseo após o transplante renal. Brazilian Journal of Nephrology. 2011 Jun;33(2):227–31.

69. Bonarek H, Merville P, Bonarek M, Moreau K, Morel D, Aparicio M, et al. Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. Kidney Int. 1999 Aug;56(2):642–9.

70. Lima SM LRPJDSCAB. Hiperparatireoidismo pós-transplante renal. Braz. J. Nephrol. 2002;24(4):187-93. https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_24n4a05.pdf.

71. Weisinger JAAR, Carlini RAAG, Rojas E, Bellorin-Font E. Bone Disease after Renal Transplantation. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2006 Nov;1(6):1300–13.

72. Perrin P, Caillard S, Javier RM, Braun L, Heibel F, Borni-Duval C, et al. Persistent Hyperparathyroidism Is a Major Risk Factor for Fractures in the Five Years After Kidney Transplantation. American Journal of Transplantation. 2013 Oct;13(10):2653–63.

73. Giannini S, Sella S, Silva Netto F, Cattelan C, Dalle Carbonare L, Lazzarin R, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism and vertebral fractures in kidney transplantation: Role of calcium-sensing receptor polymorphisms and vitamin D deficiency. Journal of Bone and Mineral Research. 2010 Apr 1;25(4):841–8.

74. Casez JP. Changes in bone mineral density over 18 months following kidney transplantation: the respective roles of prednisone and parathyroid hormone. Nephrology Dialysis Transplantation. 2002 Jul 1;17(7):1318–26.

75. Iyer SP, Nikkel LE, Nishiyama KK, Dworakowski E, Cremers S, Zhang C, et al. Kidney Transplantation with Early Corticosteroid Withdrawal. Journal of the American Society of Nephrology. 2014 Jun;25(6):1331–41.

76. Evenepoel P, Claes K, Meijers B, Laurent MR, Bammens B, Naesens M, et al. Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. Kidney Int. 2019 Jun;95(6):1461–70.

77. Ureña P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, de Vernejoul MC. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. Journal of the American Society of Nephrology. 1996 Mar;7(3):506–12.

78. Couttenye MM, D'Haese PC, Van Hoof VO, Lemoniatou E, Goodman W, Verpooten GA, et al. Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation. 1996 Jun;11(6):1065–72.

79. Heimgartner N, Graf N, Frey D, Saleh L, Wüthrich RP, Bonani M. Predictive Power of Bone Turnover Biomarkers to Estimate Bone Mineral Density after Kidney Transplantation with or without Denosumab: A post hoc Analysis of the POSTOP Study. Kidney Blood Press Res. 2020;45(5):758–67.

80. Evenepoel P, Claes K, Meijers B, Laurent MR, Bammens B, Naesens M, et al. 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. 2020 Apr 1;35(4):697–705.

81. Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De Elguezabal K, et al. The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. Kidney Int. 2003 May;63(5):1915–23.

82. Keronen S, Martola L, Finne P, Burton IS, Kröger H, Honkanen E. Changes in Bone Histomorphometry after Kidney Transplantation. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2019 Jun;14(6):894–903.

83. Bonani M, Frey D, Brockmann J, Fehr T, Mueller TF, Saleh L, et al. Effect of Twice-Yearly Denosumab on Prevention of Bone Mineral Density Loss in De Novo Kidney Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. American Journal of Transplantation. 2016 Jun;16(6):1882–91.

84. Evenepoel P, Cavalier E, D'Haese PC. Bone biomarkers in de novo renal transplant recipients. Clinica Chimica Acta. 2020 Feb;501:179–85.

85. Evenepoel P, Claes K, Meijers B, Laurent MR, Bammens B, Naesens M, et al. Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. Kidney Int. 2019 Jun;95(6):1461–70.

86. Akaberi S, Simonsen O, Lindergård B, Nyberg G. Can DXA Predict Fractures in Renal Transplant Patients? American Journal of Transplantation. 2008 Dec;8(12):2647–51.

87. Jerman A, LindiÄ• J, Škoberne A, Borštnar Š, BergoÄ• MM, Godnov U, et al. Prevalence and risk factors for nonvertebral bone fractures in kidney transplant recipients – a single-center retrospective analysis. Clin Nephrol. 2017 Jul 1;88(S1):101–8.

88. Whitlock RH, Leslie WD, Shaw J, Rigatto C, Thorlacius L, Komenda P, et al. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) predicts fracture risk in patients with chronic kidney disease. Kidney Int. 2019 Feb;95(2):447–54.

89. Naylor KL, Garg AX, Zou G, Langsetmo L, Leslie WD, Fraser LA, et al. Comparison of Fracture Risk Prediction among Individuals with Reduced and Normal Kidney Function. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2015 Apr;10(4):646–53.

90. Naylor KL, Leslie WD, Hodsman AB, Rush DN, Garg AX. FRAX predicts fracture risk in kidney transplant recipients. Transplantation. 2014 May 15;97(9):940–5.

91. Velioglu A, Kaya B, Aykent B, Ozkan B, Karapinar MS, Arikan H, et al. Low bone density, vertebral fracture and FRAX score in kidney transplant recipients: A cross-sectional cohort study. PLoS One. 2021 Apr 30;16(4):e0251035.

92. Teh JW, Mac Gearailt C, Lappin DWP. Post-Transplant Bone Disease in Kidney Transplant Recipients: Diagnosis and Management. Int J Mol Sci. 2024 Feb 3;25(3):1859.

93. Batteux B, Bennis Y, Bodeau S, Masmoudi K, Hurtel-Lemaire AS, Kamel S, et al. Associations between osteoporosis and drug exposure: A post-marketing study of the World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase®). Bone. 2021 Dec;153:116137.

94. Batteux B, Nowak A, Séjourné A, Penet C, Masmoudi K, Brazier F, et al. Drugs associated with incident fragility fractures in kidney transplant recipients. Clin Kidney J. 2023 Feb 28;16(3):571–84.

95. Cunningham J. Pathogenesis and Prevention of Bone Loss in Patients Who Have Kidney Disease and Receive Long-Term Immunosuppression. Journal of the American Society of Nephrology. 2007 Jan;18(1):223–34.

96. Bouquegneau A, Salam S, Delanaye P, Eastell R, Khwaja A. Bone Disease after Kidney Transplantation. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2016 Jul;11(7):1282–96.

97. Cipriani R, Farias MLF. Osteoporose após transplante de órgãos sólidos. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2005 Jun;49(3):369–77.

98. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. BMJ. 2005 Oct 8;331(7520):810.

99. Marcén R, Caballero C, Pascual J, Teruel JL, Tenorio M, Ocaña J, et al. Lumbar Bone Mineral Density in Renal Transplant Patients on Neoral and Tacrolimus: A Four-Year Prospective Study. Transplantation. 2006 Mar 27;81(6):826–31.

100. Luo L, Shi Y, Bai Y, Zou Y, Cai B, Tao Y, et al. Impact of tacrolimus on bone metabolism after kidney transplantation. Int Immunopharmacol. 2012 May;13(1):69–72.

101. Ponticelli C, Aroldi A. Osteoporosis after organ transplantation. The Lancet. 2001 May;357(9268):1623.

102. Goffin E, Devogelaer JP, Lalaoui A, Depresseux G, De Naeyer P, Squifflet JP, et al. Tacrolimus and low-dose steroid immunosuppression preserves bone mass after renal transplantation. Transplant International. 2002 Mar 1;15(2–3):73–80.

103. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz A V., Ferrari SL. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. Nat Rev Endocrinol. 2017 Apr 23;13(4):208–19.

104. Khosla S, Samakkarnthai P, Monroe DG, Farr JN. Update on the pathogenesis and treatment of skeletal fragility in type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2021 Nov 13;17(11):685–97.

105. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic Review of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Fracture. Am J Epidemiol. 2007 Jun 21;166(5):495–505.

106. Scialla JJ. Choices in kidney transplantation in type 1 diabetes: are there skeletal benefits of the endocrine pancreas? Kidney Int. 2013 Mar;83(3):356–8.

107. Schwartz A V., Sellmeyer DE. Diabetes, fracture, and bone fragility. Curr Osteoporos Rep. 2007 Sep 26;5(3):105–11.

108. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Ruiz K, Bouchard J. Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2012 Jul 14;14(7):634–43.

109. Nikkel LE, Iyer SP, Mohan S, Zhang A, McMahon DJ, Tanriover B, et al. Pancreas–kidney transplantation is associated with reduced fracture risk compared with kidney-alone transplantation in men with type 1 diabetes. Kidney Int. 2013 Mar;83(3):471–8.

110. Chiu MY, Sprague SM, Bruce DS, Woodle ES, Thistlethwaite JR, Josephson MA. Analysis of fracture prevalence in kidney-pancreas allograft recipients. Journal of the American Society of Nephrology. 1998 Apr;9(4):677–83.

111. Pereira S, Pedroso S, Martins L, Santos P, Almeida M, Freitas C, et al. Bone Mineral Density After Simultaneous Kidney–Pancreas Transplantation: Four Years Follow-up of 57 Recipients. Transplant Proc. 2010 Mar;42(2):555–7.

112. https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S52/153956/4-Comprehensive-Medical-Evaluation-and-Assessment .

113. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/09/1015333/rdt_v24n2_41-49.pdf.

114. Gueiros APS, Neves CL, Sampaio E de A, Custódio MR. Distúrbio mineral e ósseo após o transplante renal. Brazilian Journal of Nephrology. 2011 Jun;33(2):227–31.

115. Braga Júnior JWR, Neves RMS, Pinheiro MM, Frisoli Júnior A, Castro CHM, Szejnfeld VL, et al. Prevalence of low trauma fractures in long-term kidney transplant patients with preserved renal function. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2006 Jan;39(1):137–47.

116. O???Shaughnessy EA, Dahl DC, Smith CL, Kasiske BL. Risk factors for fractures in kidney transplantation. Transplantation. 2002 Aug;74(3):362–6.

117. Akaberi S, Simonsen O, Lindergård B, Nyberg G. Can DXA Predict Fractures in Renal Transplant Patients? American Journal of Transplantation. 2008 Dec;8(12):2647–51.

118. Edwards MH, Jameson K, Denison H, Harvey NC, Sayer AA, Dennison EM, et al. Clinical risk factors, bone density and fall history in the prediction of incident fracture among men and women. Bone. 2013 Feb;52(2):541–7.

119. Wang AY, Sherrington C, Toyama T, Gallagher MP, Cass A, Hirakawa Y, et al. Muscle strength, mobility, quality of life and falls in patients on maintenance haemodialysis: A prospective study. Nephrology. 2017 Mar 16;22(3):220–7.

120. Rossier A, Pruijm M, Hannane D, Burnier M, Teta D. Incidence, complications and risk factors for severe falls in patients on maintenance haemodialysis. Nephrology Dialysis Transplantation. 2012 Jan 1;27(1):352–7.

121. Bowling CB, Bromfield SG, Colantonio LD, Gutiérrez OM, Shimbo D, Reynolds K, et al. Association of Reduced eGFR and Albuminuria with Serious Fall Injuries among Older Adults. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2016 Jul;11(7):1236–43.

122. Candow DG, Chilibeck PD, Forbes SC, Fairman CM, Gualano B, Roschel H. Creatine supplementation for older adults: Focus on sarcopenia, osteoporosis, frailty and Cachexia. Bone. 2022 Sep;162:116467.

123. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic Review of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Fracture. Am J Epidemiol. 2007 Jun 21;166(5):495–505.

124. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and Its Complications and Their Relationship with Risk of Fractures in Type 1 and 2 Diabetes. Calcif Tissue Int. 2009 Jan 9;84(1):45–55.

125. Miao J, Brismar K, Nyrén O, Ugarph-Morawski A, Ye W. Elevated Hip Fracture Risk in Type 1 Diabetic Patients. Diabetes Care. 2005 Dec 1;28(12):2850–5.

126. Hsu S, Bansal N, Denburg M, Ginsberg C, Hoofnagle AN, Isakova T, et al. Risk factors for hip and vertebral fractures in chronic kidney disease: the CRIC study. Journal of Bone and Mineral Research. 2024 May 2;39(4):433–42.

127. Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellstr??m B. INCREASED FRACTURE RATE IN DIABETES MELLITUS AND FEMALES AFTER RENAL TRANSPLANTATION1. Transplantation. 1999 May;67(9):1218–22.

128. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and Its Complications and Their Relationship with Risk of Fractures in Type 1 and 2 Diabetes. Calcif Tissue Int. 2009 Jan 9;84(1):45–55.

129. Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellstr??m B. INCREASED FRACTURE RATE IN DIABETES MELLITUS AND FEMALES AFTER RENAL TRANSPLANTATION1. Transplantation. 1999 May;67(9):1218–22.

130. Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. Clin Orthop Relat Res. 1988 Jul;(232):210–6.

131. Compston JE, Smith EM, Matthews C, Schofield P. Whole body composition and regional bone mass in women with insulin-dependent diabetes mellitus. Clin Endocrinol (Oxf). 1994 Sep 17;41(3):289–93.

132. Auwerx J, Dequeker J, Bouillon R, Geusens P, Nijs J. Mineral Metabolism and Bone Mass at Peripheral and Axial Skeleton in Diabetes Mellitus. Diabetes. 1988 Jan 1;37(1):8–12.

133. Krakauer JC, Mckenna MJ, Fenn Buderer N, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone Loss and Bone Turnover in Diabetes. Diabetes. 1995 Jul 1;44(7):775–82.

134. Barbosa JHP, Oliveira SL, Seara LT e. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2008 Aug;52(6):940–50.

135. Biver E, Herrou J, Larid G, Legrand MA, Gonnelli S, Annweiler C, et al. Dietary recommendations in the prevention and treatment of osteoporosis. Joint Bone Spine. 2023 May;90(3):105521.

136. Lilliu H, Pamphile R, Chapuy MC, Schulten J, Arlot M, Meunier PJ. Calcium–vitamin D3 supplementation is cost-effective in hip fractures prevention. Maturitas. 2003 Apr;44(4):299–305.

137. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, et al. Combined Calcium and Vitamin D3 Supplementation in Elderly Women: Confirmation of Reversal of Secondary Hyperparathyroidism and Hip Fracture Risk: The Decalyos II Study. Osteoporosis International. 2002 Mar 12;13(3):257–64.

138. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells GA, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 1998 Apr 27;

139. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of Calcium and Vitamin D Supplementation on Bone Density in Men and Women 65 Years of Age or Older. New England Journal of Medicine. 1997 Sep 4;337(10):670–6.

140. Bours SPG, van Geel TACM, Geusens PPMM, Janssen MJW, Janzing HMJ, Hoffland GA, et al. Contributors to Secondary Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases in Patients Presenting with a Clinical Fracture. J Clin Endocrinol Metab. 2011 May;96(5):1360–7.

141. Iwaniec UT, Turner RT. Influence of body weight on bone mass, architecture and turnover. Journal of Endocrinology. 2016 Sep;230(3):R115–30.

142. Asomaning K, Bertone-Johnson ER, Nasca PC, Hooven F, Pekow PS. The Association between Body Mass Index and Osteoporosis in Patients Referred for a Bone Mineral Density Examination. J Womens Health. 2006 Nov;15(9):1028–34.

143. Chiu CT, Lee JI, Lu CC, Huang SP, Chen SC, Geng JH. The association between body mass index and osteoporosis in a Taiwanese population: a cross-sectional and longitudinal study. Sci Rep. 2024 Apr 12;14(1):8509.

144. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 2017 Mar;152(4):706–15.

145. Thurber KM, Otto AO, Stricker SL. Proton pump inhibitors: Understanding the associated risks and benefits of long-term use. American Journal of Health-System Pharmacy. 2023 Apr 8;80(8):487–94.

146. Hsu S, Bansal N, Denburg M, Ginsberg C, Hoofnagle AN, Isakova T, et al. Risk factors for hip and vertebral fractures in chronic kidney disease: the CRIC study. Journal of Bone and Mineral Research. 2024 May 2;39(4):433–42.

147. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. Osteoporosis International. 2005 Nov 1;16(11):1330–8.

148. Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, Gillen DL, Heckbert SR, Wong CS, et al. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. Kidney Int. 2000 Nov;58(5):2200–5.

149. Young Y, Myers AH, Provenzano G. Factors Associated with Time to First Hip Fracture. J Aging Health. 2001 Nov 30;13(4):511–26.

150. Alfaro-Acha A, Ostir G V., Markides KS, Ottenbacher KJ. Cognitive Status, Body Mass Index, and Hip Fracture in Older Hispanic Adults. J Am Geriatr Soc. 2006 Aug 13;54(8):1251–5.

151. Velioglu A, Kaya B, Aykent B, Ozkan B, Karapinar MS, Arikan H, et al. Low bone density, vertebral fracture and FRAX score in kidney transplant recipients: A cross-sectional cohort study. PLoS One. 2021 Apr 30;16(4):e0251035.

152. Atagu N, Mihilli S, Nguyen HT, Wu A, Famure O, Li Y, et al. Risk Factors for First and Recurrent Fractures among Kidney Transplant Recipients. Progress in Transplantation. 2023 Mar 14;33(1):16–24.

153. Casez JP. Changes in bone mineral density over 18 months following kidney transplantation: the respective roles of prednisone and parathyroid hormone. Nephrology Dialysis Transplantation. 2002 Jul 1;17(7):1318–26.

154. Oliveira RB de, Moysés RMA, Rocha LA da, Carvalho AB de. Doença óssea adinâmica. Jornal Brasileiro de Nefrologia. 2011 Jun;33(2):189–247.

155. SOLAL MEC, SEBERT JL, BOUDAILLIEZ B, MARIE A, MORINIERE P, PHILIPPE J, et al. Comparison of Intact, Midregion, and Carboxy Terminal Assays of Parathyroid Hormone for the Diagnosis of Bone Disease in Hemodialyzed Patients. J Clin Endocrinol Metab. 1991 Sep;73(3):516–24.

156. Borchhardt K, Sulzbacher I, Benesch T, Födinger M, Sunder-Plassmann G, Haas M. Low-Turnover Bone Disease in Hypercalcemic Hyperparathyroidism After Kidney Transplantation. American Journal of Transplantation. 2007 Nov;7(11):2515–21.

157. MONIER-FAUGERE MC, MAWAD H, QI Q, FRIEDLER RM, MALLUCHE HH. High Prevalence of Low Bone Turnover and Occurrence of Osteomalacia after Kidney Transplantation. Journal of the American Society of Nephrology. 2000 Jun;11(6):1093–9.

158. Kovesdy CP, Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Sarvary E, et al. Diagnostic Accuracy of Serum Parathyroid Hormone Levels in Kidney Transplant Recipients with Moderate-to-Advanced CKD. Nephron Clin Pract. 2010 Dec 8;118(2):c78–85.

159. Evenepoel P, Naesens M, Claes K, Kuypers D, Vanrenterghem Y. Tertiary 'Hyperphosphatoninism' Accentuates Hypophosphatemia and Suppresses Calcitriol Levels in Renal Transplant Recipients. American Journal of Transplantation. 2007 May;7(5):1193–200.

160. Teh JW, Mac Gearailt C, Lappin DWP. Post-Transplant Bone Disease in Kidney Transplant Recipients: Diagnosis and Management. Int J Mol Sci. 2024 Feb 3;25(3):1859.

161. Stein EM, Shane E. Vitamin D in organ transplantation. Osteoporosis International. 2011 Jul 5;22(7):2107–18.

162. Cauley JA, Parimi N, Ensrud KE, Bauer DC, Cawthon PM, Cummings SR, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip and nonspine fractures in older men. Journal of Bone and Mineral Research. 2010 Mar 1;25(3):545–53.

163. Pfeifer M, Begerow B, Minne H, Schlotthauer T, Pospeschill M, Scholz M, et al. Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2001 Dec 31;109(02):87–92.

164. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of Nonvertebral Fractures With Oral Vitamin D and Dose Dependency. Arch Intern Med. 2009 Mar 23;169(6):551.

165. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. BMJ. 2010 Jan 12;340(jan12 1):b5463–b5463.

166. Battaglia Y, Bellasi A, Esposito P, Bortoluzzi A, Rotondi S, Andreucci M, et al. The Impact of Cholecaciferol Supplementation on Bone Mineral Density in Long-Term Kidney Transplant Recipients. Biomolecules. 2023 Mar 31;13(4):629.

167. Palmer SC, McGregor DO, Strippoli GF. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007 Jul 18;

168. Cohen A, Sambrook P, Shane E. Management of Bone Loss After Organ Transplantation. Journal of Bone and Mineral Research. 2004 Dec 1;19(12):1919–32.

169. Kim KJ, Ha J, Kim SW, Kim JE, Lee S, Choi HS, et al. Bone Loss after Solid Organ Transplantation: A Review of Organ-Specific Considerations. Endocrinology and Metabolism. 2024 Apr 30;39(2):267–82.

170. Evenepoel P, Claes K, Meijers B, Laurent MR, Bammens B, Naesens M, et al. Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. Kidney Int. 2019 Jun;95(6):1461–70.

171. Akaberi S, Simonsen O, Lindergård B, Nyberg G. Can DXA Predict Fractures in Renal Transplant Patients? American Journal of Transplantation. 2008 Dec;8(12):2647–51.

172. Evenepoel P, Claes K, Meijers B, Laurent MR, Bammens B, Naesens M, et al. Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. Kidney Int. 2019 Jun;95(6):1461–70.

173. Melgosa Hijosa M, Romero de Paz MD, García Meseguer MC, Alonso Melgar A, Coya J, Navarro M. [value of bone densitometry in pediatric renal transplantation]. An Esp Pediatr. 1997 Oct;47(4):373–7.

174. Akaberi S, Simonsen O, Lindergård B, Nyberg G. Can DXA Predict Fractures in Renal Transplant Patients? American Journal of Transplantation. 2008 Dec;8(12):2647–51.

175. Naylor KL, Leslie WD, Hodsman AB, Rush DN, Garg AX. FRAX Predicts Fracture Risk in Kidney Transplant Recipients. Transplantation. 2014 May 15;97(9):940–5.

176. Naylor KL, Garg AX, Zou G, Langsetmo L, Leslie WD, Fraser LA, et al. Comparison of Fracture Risk Prediction among Individuals with Reduced and Normal Kidney Function. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2015 Apr;10(4):646–53.

177. Jamal SA, West SL, Nickolas TL. The clinical utility of FRAX to discriminate fracture status in men and women with chronic kidney disease. Osteoporosis International. 2014 Jan 11;25(1):71–6.

178. Whitlock RH, Leslie WD, Shaw J, Rigatto C, Thorlacius L, Komenda P, et al. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) predicts fracture risk in patients with chronic kidney disease. Kidney Int. 2019 Feb;95(2):447–54.

179. Whitlock RH, Leslie WD, Shaw J, Rigatto C, Thorlacius L, Komenda P, et al. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) predicts fracture risk in patients with chronic kidney disease. Kidney Int. 2019 Feb;95(2):447–54.

180. Naylor KL, Leslie WD, Hodsman AB, Rush DN, Garg AX. FRAX Predicts Fracture Risk in Kidney Transplant Recipients. Transplantation. 2014 May 15;97(9):940–5.

181. Schini M, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, Kanis JA, McCloskey E V. An overview of the use of the fracture risk assessment tool (FRAX) in osteoporosis. J Endocrinol Invest. 2023 Oct 24;

182. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz A V., Ferrari SL. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. Nat Rev Endocrinol. 2017 Apr 23;13(4):208–19.

183. Prasad TN, Arjunan D, Pal R, Bhadada SK. Diabetes and Osteoporosis. Indian J Orthop. 2023 Dec 12;57(S1):209–17.

184. Kalker AJ, Pirsch JD, Heisey D, Sollinger HW, Belzer FO, Knechtle SJ, et al. Foot problems in the diabetic transplant recipient. Clin Transplant. 1996 Dec;10(6 Pt 1):503–10.

185. Abbott KC, Oglesby RJ, Hypolite IO, Kirk AD, Ko CW, Welch PG, et al. Hospitalizations for Fractures after Renal Transplantation in the United States. Ann Epidemiol. 2001 Oct;11(7):450–7.

186. Smets YFC, De Fijter JW, Ringers J, Lemkes HHPJ, Hamdy NAT. Long-term follow-up study on bone mineral density and fractures after simultaneous pancreas-kidney transplantation. Kidney Int. 2004 Nov;66(5):2070–6.

187. Smets Y. Low bone mass and high incidence of fractures after successful simultaneous pancreas-kidney transplantation. Nephrology Dialysis Transplantation. 1998 May 1;13(5):1250–5.

188. Santos Monteiro S, Silva Santos T, Pereira CA, Duarte DB, Silva F, Martins LS, et al. Bone mineral density progression following long-term simultaneous pancreas-kidney transplantation in type-1 diabetes. Ann Endocrinol (Paris). 2023 Aug;84(4):454–9.

189. Smets YFC, De Fijter JW, Ringers J, Lemkes HHPJ, Hamdy NAT. Long-term follow-up study on bone mineral density and fractures after simultaneous pancreas-kidney transplantation. Kidney Int. 2004 Nov;66(5):2070–6.

190. Shah VN, Harrall KK, Shah CS, Gallo TL, Joshee P, Snell-Bergeon JK, et al. Bone mineral density at femoral neck and lumbar spine in adults with type 1 diabetes: a meta-analysis and review of the literature. Osteoporosis International. 2017 Sep 3;28(9):2601–10.

191. Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellstr??m B. INCREASED FRACTURE RATE IN DIABETES MELLITUS AND FEMALES AFTER RENAL TRANSPLANTATION1. Transplantation. 1999 May;67(9):1218–22.

192. Chiu MY, Sprague SM, Bruce DS, Woodle ES, Thistlethwaite JR, Josephson MA. Analysis of fracture prevalence in kidney-pancreas allograft recipients. Journal of the American Society of Nephrology. 1998 Apr;9(4):677–83.

193. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz A V, Nevitt MC, Resnick HE, Zmuda JM, et al. Diabetes Is Associated Independently of Body Composition With BMD and Bone Volume in Older White and Black Men and Women: The Health, Aging, and Body Composition Study. Journal of Bone and Mineral Research. 2004 Jul 1;19(7):1084–91.

194. Bonds DE, Larson JC, Schwartz A V., Strotmeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL, et al. Risk of Fracture in Women with Type 2 Diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Sep;91(9):3404–10.

195. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of Fractures After Renal Transplantation in the United States. Transplantation. 2009 Jun 27;87(12):1846–51.

196. Farr JN, Drake MT, Amin S, Melton LJ, McCready LK, Khosla S. In Vivo Assessment of Bone Quality in Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes. Journal of Bone and Mineral Research. 2014 Apr 1;29(4):787–95.

197. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. Osteoporosis International. 2007 Feb 28;18(4):427–44.

198. Hunt HB, Torres AM, Palomino PM, Marty E, Saiyed R, Cohn M, et al. Altered Tissue Composition, Microarchitecture, and Mechanical Performance in Cancellous Bone From Men With Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of Bone and Mineral Research. 2019 Jul 1;34(7):1191–206.

199. Manolagas SC. Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis*. Endocr Rev. 2000 Apr 1;21(2):115–37.

200. Cheng CH, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. Int J Mol Sci. 2022 Jan 25;23(3):1376.

201. Sun L, Zhou H, Tang Z, Gui Z, Feng D, Zhang D, et al. A retrospective study of mineral and bone disorder in kidney transplant recipients: Single-center experience . Clin Nephrol. 2024 Feb 1;101(2):71–81.

202. Velioglu A, Kaya B, Aykent B, Ozkan B, Karapinar MS, Arikan H, et al. Low bone density, vertebral fracture and FRAX score in kidney transplant recipients: A cross-sectional cohort study. PLoS One. 2021 Apr 30;16(4):e0251035.

203. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporosis International. 2022 Oct 28;33(10):2049–102.

204. Recommendations Abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on Vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. J Am Geriatr Soc. 2014 Jan 18;62(1):147–52.

205. Yu RW, Faull RJ, Coates PTH, Coates PS. Calcium supplements lower bone resorption after renal transplant. Clin Transplant. 2012 Mar 21;26(2):292–9.

206. Sikgenc MM, Paydas S, Balal M, Demir E, Kurt C, Sertdemir Y, et al. Bone Disease in Renal Transplantation and Pleotropic Effects of Vitamin D Therapy. Transplant Proc. 2010 Sep;42(7):2518–26.

207. Tsujita M, Doi Y, Obi Y, Hamano T, Tomosugi T, Futamura K, et al. Cholecalciferol Supplementation Attenuates Bone Loss in Incident Kidney Transplant Recipients: A Prespecified Secondary Endpoint Analysis of a Randomized Controlled Trial. Journal of Bone and Mineral Research. 2020 Dec 1;37(2):303–11.

10. Anexos

10.1 Parecer do CEP e TCLE

Anexo 1: Parecer do CEP

HOSPITAL FELÍCIO ROCHO/MG

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO DE FRATURA ÓSSEA POR FRAGILIDADE EM PACIENTES APÓS TRANSPLANTE RENAL OU RIM-PÂNCREAS ACOMPANHADOS NO HOSPITAL FELICIO ROCHO

Pesquisador: FERNANDA GUIEIRO RODRIGUES DE OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55351421.3.0000.5125

Instituição Proponente: Hospital Felício Rocho/MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.306.506

Apresentação do Projeto:

Trata-se da elaboração do segundo parecer sobre o projeto em referencia para esclarecimentos às pendências apontadas pela relatoria do CEP/HFR.

A doença renal crônica resulta em perda progressiva da função renal, com diminuição da taxa de filtração glomerular, função tubular e suas ações endocrinológicas. Entre as alterações endocrinológicas, o distúrbio sistêmico do metabolismo mineral e ósseo - desordem óssea e mineral do doente renal crônico (CKD- MBD) está associado ao aumento importante do risco risco de fraturas ósseas. As alterações ósseas podem persistir mesmo após o transplante renal, além de outras alterações, como maior risco de osteoporose e osteonecrose. O risco de fratura pós-transplante varia entre 11-40 % dependendo da associação com outros fatores, como o diabetes mellitus e sexo feminino.

Os pesquisadores relatam que, em razão da complexidade e da sobreposição de fatores que resultam em mudanças no metabolismo mineral e ósseo dos pacientes transplantados de rim, é necessário avaliar um conjunto de ferramentas que possam aumentar a sensibilidade e especificidade da detecção do paciente de maior risco de fratura óssea. Portanto, a avaliação conjunta dos fatores clínicos de risco, exames laboratoriais e exames de imagem poderá aumentar

Endereço: Rua Uberaba, nº 500, 5º andar, Núcleo de Ciências da Saúde Felício Rocho
Bairro: Barro Preto **CEP:** 30.180-082
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3514-7626 **Fax:** (31)3514-7626 **E-mail:** cep@feliciorocho.org.br

a acurácia na identificação da prevalência do risco de fratura, que constitui causa importante de mortalidade e morbidade nesses pacientes.
Este projeto pretende avaliar se a densidade mineral óssea avaliada por densitometria óssea, o questionário clínico FRAX e exames laboratoriais da
cinética do cálcio (fosfatase alcalina, cálcio total e iônico, albumina, PTH, 25OHvitamina D, fósforo e magnésio) associam-se ao risco de fratura nos
pacientes após transplante renal e, portanto, se deveriam ser incorporadas a prática médica. Serão avaliados pacientes que foram submetidos ao
transplante renal nos anos de 2020 e 2021, acompanhados no ambulatório de transplante do Hospital Felício Rocho, serviço de referência em Minas
Gerais.

O estudo proposto será transversal, com análise dos prontuários, exames complementares e de imagem dos pacientes selecionados a partir dos critérios de inclusão do estudo. Essa avaliação é importante para a melhor compreensão da CKD-MBD, podendo contribuir significativamente para novas abordagem terapêuticas.

Objetivo da Pesquisa:
Verificar se o conjunto de avaliações, constituído pela densidade mineral óssea, medida por densitometria óssea, o questionário clínico FRAX e exames laboratoriais da cinética do cálcio (fosfatase alcalina, cálcio total e iônico, albumina, PTH, 25OHvitamina D, fósforo e magnésio) permitem identificar o risco de fratura nos pacientes após transplante renal e a depender do resultado da análise, incorpora-los na prática médica. Serão incluidos no estudo participantes que aceitarem participar, através da assinatura do TCLE, após esclarecidos, submetidos ao transplante renal no período de 2020 e 2021 que são acompanhados no ambulatório de transplante do Hospital Felício Rocho, serviço de referência em Minas Gerais. O estudo proposto é transversal, com análise dos prontuários, exames complementares e de imagem dos pacientes selecionados a partir
dos critérios de inclusão do estudo. Essa avaliação é importante para a melhor compreensão da CKD-MBD, podendo contribuir significativamente
para novas abordagem terapêuticas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Não há novos riscos ou benefícios no novo projeto apresentado em relação aos descritos previamente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é factível, os pesquisadores são experientes e em condições de conduzí-la de acordo com as boas práticas clínicas e regulatórias de pesquisa no país e na instituição.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentadas pela relatoria do CEP/HFR comentários e solicitações de esclarecimentos devidamente revistos e acatados pelos pesquisadores em sua carta resposta.

Recomendações:

Não há novas recomendações em relação ao parecer prévio.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As inadequações foram revistas e acatadas pelos pesquisadores.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1865596.pdf	06/03/2022 12:59:16		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetorevisadosemcontroleComiteEticafinalCartaresposta.docx	06/03/2022 12:58:33	FERNANDA GUIEIRO RODRIGUES DE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termodeconsentimentolivreeesclarecido.docx	06/03/2022 12:54:55	FERNANDA GUIEIRO RODRIGUES DE OLIVEIRA	Aceito
Parecer Anterior	Carta_resposta.docx	06/03/2022 12:51:50	FERNANDA GUIEIRO RODRIGUES DE	Aceito
Outros	TERMODECOMPROMISSOPARAUTILIZADECAODADOSDEARQUIVOHFELICIOROCHO.pdf	06/03/2022 12:43:40	FERNANDA GUIEIRO RODRIGUES DE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMODOPESQUISADORHFELICIOROCHO.pdf	06/03/2022 12:41:13	FERNANDA GUIEIRO RODRIGUES DE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMOINFRAESTRUTURAHFELICIOROCHO.pdf	06/03/2022 12:40:55	FERNANDA GUIEIRO RODRIGUES DE	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTOHFELICIOROCHO.pdf	06/03/2022 12:40:28	FERNANDA GUIEIRO RODRIGUES DE	Aceito

Endereço: Rua Uberaba, nº 500, 5º andar, Núcleo de Ciências da Saúde Felício Rocho
Bairro: Barro Preto **CEP:** 30.180-082
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3514-7626 **Fax:** (31)3514-7626 **E-mail:** cep@feliciorocho.org.br

Continuação do Parecer: 5.306.506

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

BELO HORIZONTE, 23 de Março de 2022

Assinado por:
Daniel Mendes Pinto
(Coordenador(a))

Anexo 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido

Nós, Fernanda Guieiro de Oliveira Fernandes, Bárbara Campolina Carvalho Silva e Maria Marta Sarquis Soares – do Hospital Felício Rocho, estamos convidando o Senhor | a Senhora, a participar de um estudo intitulado Avaliação de fatores de risco de fratura óssea por fragilidade em pacientes após transplante rim ou rim-pâncreas acompanhados no Hospital Felício Rocho. Esse estudo ajudará no esclarecimento da importância da avaliação de exames de sangue e de imagem (radiografia de coluna e densitometria óssea) na prevenção de fratura óssea no paciente pós transplantado renal.

a) O objetivo desta pesquisa é avaliar quais exames podem auxiliar na identificação dos pacientes com alto risco de fratura óssea para que eles possam ser conduzidos pela equipe médica de forma a minimizar esta ocorrência.

b) Caso você participe da pesquisa, avaliaremos os exames existentes em seu prontuário, exames de sangue, raio x de coluna torácica e lombar e densitometria óssea de coluna lombar, colo de fêmur e fêmur total. Se por acaso esses exames não estiverem disponíveis, serão solicitados em consulta de rotina do ambulatório, sem custos aos participantes. Além dos exames, será feito durante a consulta o preenchimento de um questionário com dados do prontuário e entrevista clínica.

c) Para tanto você deverá comparecer ao Ambulatório de transplante da Nefrologia do Hospital Felício Rocho para consulta médica de rotina onde será feito o preenchimento de questionário, o que levará aproximadamente o tempo usual da consulta, cerca de 30-40 minutos.

d) O risco relacionado ao estudo pode ser de constrangimento durante a entrevista clínica.

e) O benefício esperado com essa pesquisa é avaliar quais exames podem auxiliar na identificação dos pacientes com alto risco de fratura óssea para que eles possam ser conduzidos pela equipe médica de forma a minimizar esta ocorrência. Nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

f) Os pesquisadores Fernanda Guieiro de Oliveira Fernandes, Bárbara Campolina Carvalho Silva e Maria Marta Sarquis Soares, responsáveis por este estudo poderão ser localizados no ambulatório de especialidades do Hospital Felício Rocho localizado na Av. do Contorno, 9765 Barro Preto, no horário de 13 ás 17 horas as terças- feiras ou através do telefone (31) 3514-7000 ou através dos e-mails nandaguieiro@gmail.com, martasarquis@gmail.com e barbaracampolina@mac.com para esclarecer eventuais dúvidas que o senhor | a senhora, possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

g) A sua participação neste estudo é voluntária e se o senhor | a senhora não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam este Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido assinado. O seu atendimento está garantido e não será interrompido caso o senhor | a senhora desista de participar.

h) as informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas, orientador, coorientador e médicos. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a **sua identidade seja preservada e mantida sua confidencialidade.**

i) O material obtido – amostras biológicas, questionários, imagens e vídeos – será utilizado unicamente para essa pesquisa e será destruído ao término do estudo, dentro de 1 ano.

j) as despesas necessárias para a realização da pesquisa, exames de sangue e de imagem, não são de sua responsabilidade e o senhor | a senhora não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação

k) quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código)

l) se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Hospital Felício Rocho, pelo telefone 35147685, 35147626, Av. do Contorno, 9530, 5º andar - Barro Preto, CEP:30110-934- Belo Horizonte – MG. Horário de funcionamento das 8:00 às 17:00 h, de segunda a quinta-feira, na sexta-feira das 08:00 às 16:00hs.

Eu,_____li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim, e sem que esta decisão afete meu atendimento.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

[Local,____de_____ de_____]

_____

[Assinatura do Participante de Pesquisa ou Responsável Legal]

_____

[Assinatura do Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE]

10.2 Tabelas

Anexo 3 - Relação entre uso de medicamentos pré transplante com fratura por fragilidade óssea pré e/ou pós transplante

Variáveis	Sem fratura por fragilidade (n=47)	Com fratura por fragilidade (n=9)	Valor p
Anti-Hipertensivos			
Não	8 (17%)	3 (33,3%)	0,241
Sim	39 (83%)	6 (66,7%)	
Anticonvulsivantes			
Não	46 (97,9%)	8 (88,9%)	0,298
Sim	1 (2,1%)	1 (11,1%)	
Antidiabetico oral			
Não	45 (95,7%)	9 (100%)	0,702
Sim	2 (4,3%)	0 (0%)	
Estatina			
Não	39 (83%)	8 (88,9%)	0,553
Sim	8 (17%)	1 (11,1%)	
AAS			
Não	39 (83%)	8 (88,9%)	0,553
Sim	8 (17%)	1 (11,1%)	
Insulina			
Não	30 (63,8%)	6 (66,7%)	0,595
Sim	17 (36,2%)	3 (33,3%)	
Varfarina			
Não	47 (100%)	8 (88,9%)	0,161
Sim	0 (0%)	1 (11,1%)	
Antidepressivo			
Não	45 (95,7%)	8 (88,9%)	0,415
Sim	2 (4,3%)	1 (11,1%)	
IBP			
Não	36 (76,6%)	8 (88,9%)	0,374
Sim	11 (23,4%)	1 (11,1%)	
Prednisona			
Não	45 (95,7%)	8 (88,9%)	0,415
Sim	2 (4,3%)	1 (11,1%)	
Cinacalcete			
Não	42 (89,4%)	8 (88,9%)	0,669
Sim	5 (10,6%)	1 (11,1%)	
Calcitriol			
Não	42 (89,4%)	8 (88,9%)	0,669
Sim	5 (10,6%)	1 (11,1%)	

Calcio			
Não	31 (66%)	6 (66,7%)	0,643
Sim	16 (34%)	3 (33,3%)	
Sevelamer			
Não	43 (91,5%)	6 (66,7%)	0,074
Sim	4 (8,5%)	3 (33,3%)	
Colecalciferol			
Não	42 (89,4%)	9 (100%)	0,402
Sim	5 (10,6%)	0 (0%)	
Eritropoetina			
Não	39 (83%)	9 (100%)	0,221
Sim	8 (17%)	0 (0%)	
Ferripolimaltose			
Não	42 (89,4%)	7 (77,8%)	0,312
Sim	5 (10,6%)	2 (22,2%)	

Dados expressos em número (%)
AAS ácido acetilsalicílico, IBP inibidor de bomba de prótons

Anexo 4 - Relação entre uso de medicamentos pós transplante com fratura por fragilidade óssea pré e/ou pós transplante

Variáveis	Sem fratura por fragilidade (n=47)	Com fratura por fragilidade (n=9)	Valor p
Anti-Hipertensivos			
Não	12 (25,5%)	5 (55,4%)	0,084
Sim	35 (74,5%)	4 (44,4%)	
Anticonvulsivantes			
Não	46 (97,9%)	8 (88,9%)	0,298
Sim	1 (2,1%)	1 (11,1%)	
Antidiabetico oral			
Não	39 (83%)	9 (100%)	0,221
Sim	8 (17%)	0 (0%)	
Estatina			
Não	29 (61,7%)	8 (88,9%)	0,113
Sim	18(38,3%)	1 (11,1%)	
AAS			
Não	23 (48,9%)	7 (77,8%)	0,109
Sim	24 (51,1%)	2 (22,2%)	
Insulina			
Não	32 (68,1%)	7 (77,8%)	0,442
Sim	15 (31,9%)	2 (22,2%)	
Antidepressivo			
Não	33 (70,2%)	6 (66,7%)	0,558

Sim	14 (29,8%)	3 (33,3%)	
IBP			
Não	13 (27,7%)	6 (66,7%)	**0,033**
Sim	34 (72,3%)	3 (33,3%)	
Calcitriol			
Não	43 (91,5%)	8 (88,9%)	0,598
Sim	4 (8,5%)	1 (11,1%)	
Calcio			
Não	40 (85,1%)	8(88,9%)	0,620
Sim	7 (14,9%)	1 (11,1%)	
Alopurinol			
Não	42 (89,4%)	9 (100%)	0,402
Sim	5 (10,6%)	0 (0%)	
Micofenolato			
Não	9 (19,1%)	3 (33,3)	0,292
Sim	38 (80,9%)	6 (66,7%)	
Azatioprina			
Não	45 (95,7%)	9 (100%)	0,702
Sim	2 (4,3%)	0 (0%)	
Sirolimus			
Não	37(78.7%)	6 (66,7%)	0,345
Sim	10 (21,3%)	3 (33,3%)	
Tacrolimus			
Não	4 (8,5%)	0 (0%)	0,486
Sim	43 (91,5%)	9 (100%)	

Dados expressos em número (%)

Em negrito estão representadas as diferenças estatisticamente significativas

AAS ácido acetilsalicílico, IBP inibidor de bomba de prótons

Anexo 5 - Relação entre o uso de medicamentos pré transplante e fratura por fragilidade óssea pós transplante

Variáveis	Sem fratura por fragilidade (n=50)	Com fratura pós fragilidade (n=6)	Valor p
Anti-Hipertensivos			
Não	10 (20%)	1 (16,7%)	0,525
Sim	40 (80%)	5 (83,3%)	
Anticonvulsivantes			
Não	48 (96%)	6 (100%)	0,999
Sim	2 (4%)	0 (0%)	
Antidiabetico oral			
Não	48 (96%)	6 (100%)	0,999
Sim	2 (4%)	0 (0%)	
Estatina			

Não	42 (84%)	5 (83,3%)	0,999
Sim	8 (16%)	1 (16,7%)	
AAS			
Não	41 (82%)	6 (100%)	0,999
Sim	9 (18%)	0 (0%)	
Insulina			
Não	33 (66%)	3 (50%)	0,691
Sim	17 (34%)	3 (50%)	
Varfarina			
Não	49 (98%)	6 (100%)	0,999
Sim	1 (2%)	0 (0%)	
Antidepressivo			
Não	47(94%)	6 (100%)	0,999
Sim	3 (6%)	0 (0%)	
IBP			
Não	38 (76%)	6 (100%)	0,326
Sim	12 (24%)	0 (0%)	
Prednisona			
Não	48 (96%)	5 (83,3%)	0,335
Sim	2 (4%)	1 (16,7%)	
Cinacalcete			
Não	44 (88%)	6 (100%)	0,569
Sim	6 (12%)	0 (0%)	
Calcitriol			
Não	45 (90%)	6 (100%)	0,569
Sim	6 (12%)	0 (0%)	
Calcio			
Não	33 (66%)	4 (66,7%)	0,679
Sim	17 (34%)	2 (33,3%)	
Sevelamer			
Não	44 (88%)	5 (83,3%)	0,208
Sim	6 (12%)	1 (16,7%)	
Colecalciferol			
Não	45 (90%)	6 (100%)	0,999
Sim	5 (10%)	0 (0%)	
Eritropoetina			
Não	42 (84%)	6 (100%)	0,577
Sim	8 (16%)	0 (0%)	
Ferripolimaltose			
Não	45 (90%)	4 (66,7%)	0,208
Sim	5 (10%)	2 (33,3%)	

Dados expressos em número (%)
AAS ácido acetilsalicílico, IBP inibidor de bomba de prótons

Anexo 6 - Relação entre o uso de medicamentos pós transplante e fratura por fragilidade óssea pós transplante

Variáveis	Sem fratura por fragilidade (n=50)	Com fratura pós fragilidade (n=6)	Valor p
Anti-Hipertensivos			
Não	14 (28%)	3 (50%)	0,182
Sim	36 (72%)	3 (50%)	
Anticonvulsivantes			
Não	48 (96%)	6 (100%)	0,999
Sim	2 (4%)	0 (0%)	
Antidiabetico oral			
Não	42 (84%)	6 (100%)	0,577
Sim	8 (16%)	0 (0%)	
Estatina			
Não	32 (64%)	5 (83,3%)	0,403
Sim	18 (36%)	1 (16,7%)	
AAS			
Não	25 (50%)	5 (83,3%)	0,431
Sim	25 (50%)	1 (16,7%)	
Insulina			
Não	35 (70%)	4 (66,7%)	0,999
Sim	15 (30%)	2 (33,3%)	
Antidepressivo			
Não	35 (70%)	4 (66,7%)	0,662
Sim	15 (30%)	2 (33,3%)	
IBP			
Não	16 (32%)	3 (50%)	0,212
Sim	34 (68%)	3 (50%)	
Calcitriol			
Não	46(92%)	5 (83,3%)	0,501
Sim	4 (8%)	1 (16,7%)	
Calcio			
Não	43 (86%)	5 (83,3%)	0,999
Sim	7 (14%)	1 (16,7%)	
Alopurinol			
Não	45 (90%)	6 (100%)	0,999
Sim	5 (10%)	0 (0%)	
Micofenolato			
Não	10 (20%)	2 (33,3%)	0,16
Sim	40 (80%)	4 (66,7%)	
Azatioprina			
Não	48 (96%)	6 (100%)	0,999
Sim	2 (4%)	0 (0%)	

Sirolimus			
Não	39 (78%)	4 (66,7%)	0,335
Sim	11 (22%)	2 (33,3%)	
Tacrolimus			
Não	4 (8%)	0 (0%)	0,999
Sim	46 (92%)	6 (100%)	

Dados expressos em número (%)
AAS ácido acetilsalicílico, IBP inibidor de bomba de prótons

Anexo 7: Relação de parâmetros clínicos com fratura geral pré e pós transplante

Variáveis	Sem fratura (n=38)	Com fratura (n=18)	Valor p
Idade (anos) *	47,5 (38,3-59,8)	45,5 (35,3-59,8)	0,791
Idade > 40 anos	27 (71,1%)	11(61,1%)	0,457
Idade < 40 anos	11 (28,9)	7 (38,9%)	
Sexo feminino	21 (55,3%)	8 (44,4%)	0,449
Sexo masculino	17 (44,7%)	10 (55,6%)	
IMC (kg/m^2) **	24,8 (±4)	24,5 (±6,3)	0,878
Cor Branca ***	22 (57,9%)	13 (76,5%)	0,186
Cor negra/parda	16 (42,1%)	4 (23,5%)	
Doador falecido	28 (73,7%)	11 (61,1%)	0,339
Doador vivo	10 (26,3%)	7 (38,9%)	
Tempo de DM (anos) *	20 (5-27)	25 (20-28,5)	0,957
Insulina anos *	14 (4-21,5)	25 (18-28,5)	0,809
Tempo diálise (meses) *	36 (19-60)	39 (17,3-58,8)	0,712
Tipo diálise			
Hemodiálise	25 (67,6%)	14 (77,8%)	0,736
Hemodiálise e peritoneal	6 (16,2%)	2 (11,1%)	
Peritoneal	6 (16,2%)	2 (11,1%)	
Tempo TX (meses) *	29 (17,3-48,2)	36,2 (17,9-48,1)	0,910
Transplante			
Rim	31 (81,6%)	15 (83,3%)	0,785
Rim e pâncreas	6 (15,8%)	3 (16,7%)	
Pâncreas após rim	1 (2,6%)	0 (0%)	
Menopausa			
Não	13 (61,9%)	4 (50%)	0,561
Sim	8 (38,1%)	4 (50%)	
Ingestão Cálcio			
Adequada	6 (15,8%)	6 (33,3%)	0,135
Inadequada	32 (84,2%)	12 (66,7%)	
HF Fratura			
Não	36 (94,7%)	16 (88,9%)	0,427
Sim	2 (5,3%)	2 (11,1%)	

HF Osteoporose			
Não	35 (92,1%)	14 (77,8%)	0,130
Sim	3 (7,9%)	4 (22,2%)	
Queda			
Não	37 (97,4%)	14 (77,8%)	**0,033**
Sim	1 (2,6%)	4 (22,2%)	
Paratireoidectomia			
Não	36 (94,7%)	17 (94,4%)	0,964
Sim	2 (5,3%)	1 (5,6%)	
HAS Etiologia			
Não	32 (84,2%)	17 (94,4%)	0,279
Sim	6 (15,8%)	1 (5,6%)	
DM1 Etiologia			
Não	30 (78.9%)	12 (66,7%)	0,322
Sim	8 (21,1%)	6 (33,3%)	
DM2 Etiologia			
Não	32 (84,2%)	17 (94,4%)	0,279
Sim	6 (15,8%)	1 (5,6%)	

Dados expressos em número (%), mediana (1º quartil e 3º quartil) * ou média (±DP) **
n=55 para variável clínica cor branca ***
# Dado considerado apenas entre as mulheres
Em negrito estão representadas as diferenças estatisticamente significativas
IMC Índice de massa corporal, HF História familiar, DM diabetes mellitus, TX transplante, HAS hipertensão arterial sistêmica, DM1 diabetes mellitus 1, DM2 diabetes mellitus 2
Ingesta de calcio adequada: 1000 a 1200 mg de cálcio/dia
Tendência a queda: duas ou mais quedas no último ano

Anexo 8: Relação parâmetros bioquímicos com fratura geral pré ou pós transplante

Variáveis	Sem fratura (n=38)	Com fratura (n=18)	Valor p
PTH (pg/mL) *	112,5 (79,7-159,3)	91,4 (69,3-140,4)	0,387
>LSN (88 pg/ml)	26 (68,4%)	10 (55,6%)	0,348
<LSN	12 (31,6%)	8 (44,4%)	
Fósforo (mg/dL) **	3,5(±0,8)	3,4(±0,6)	0,614
>LSN (4,5 mg/dl)	4 (10,5%)	0 (0%)	0,153
<LSN	34 (89,5%)	18 (100%)	
Cálcio (mg/dL) *	9,8(9,5-10,2)	9,9(9,6-10,4)	0,629
≥LSN (10,2 mg/dl)	6 (15,8%)	5 (29,4%)	0,243
<LSN	32 (84,2%)	12 (70,6%)	
Fosfatase alcalina (U/L) *	80 (61,5-136,3)	78 (65,8-102,8)	0,941
>LSN (110 U/L)	12 (31,6%)	4 (22,2%)	0,469
≤LSN	26 (68,4%)	14 (77,8%)	
25OH vitamina D (ng/mL) *	27,6(23,5-34,0)	26 (21,2-27,1)	0,094
Normal (>30 ng/ml)	15 (39,5%)	1 (5,9%)	**0,011**

Deficiência (<30 ng/ml)	23 (60,5%)	16 (94,1%)	
Magnésio (mg/dL) **	1,6 (±0,3)	1,8(±0,2)	0,145
≥LSN (1,6 mg/dl)	24 (63,2%)	15 (88,2%)	0,058
< LSN	14 (36,8%)	2 (11,8%)	
Albumina (mg/dl) **	4,3(±0,3)	4,2(±0,4)	0,212
≥LSN (4,5 g/dl)	14 (36,8%)	5 (27,8%)	0,503
< LSN	24 (63,2%)	13 (72,2%)	
HbA1c (%) *	6,0 (5,5-7,3)	5,4 (5,1-5,6)	0,065

Dados expressos em número (%), mediana (1º quartil e 3º quartil) * ou média (DP) **
Em negrito estão representadas as diferenças estatisticamente significativas
PTH paratormônio, LSN limite superior da normalidade, HbA1C hemoglobina glicada

Anexo 9 - Relação entre o uso de medicamentos pré transplante com fratura geral pré e/ou pós transplante

Variáveis	Sem fratura (n=38)	Com fratura (n=18)	Valor p
Anti-Hipertensivos			
Não	6 (15,8%)	5 (27,8%)	0,292
Sim	32 (84,2%)	13 (72,2%)	
Anticonvulsivantes			
Não	38 (100%)	16 (88,9%)	0,099
Sim	0 (0%)	2 (11,1%)	
Antidiabetico oral			
Não	36 (94,7%)	18 (100%)	0,999
Sim	2 (5,3%)	0 (0%)	
Estatina			
Não	31 (81,6%)	16 (88,9%)	0,703
Sim	7 (18,4%)	2 (11,1%)	
AAS			
Não	34 (89,5%)	13 (72,2%)	0,101
Sim	4 (10,5%)	5 (27,8%)	
Insulina			
Não	24 (63,2%)	12 (66,7%)	0,798
Sim	14 (36,8%)	6 (33,3%)	
Varfarina			
Não	38 (100%)	17 (94,4%)	0,321
Sim	0 (0%)	1 (5,6%)	
Antidepressivo			
Não	36 (94,7%)	17 (94,4%)	0,999
Sim	2 (5,3%)	1 (5,6%)	
IBP			
Não	30 (78,9%)	14 (77,8%)	0,921
Sim	8 (21,1%)	4 (22,2%)	
Prednisona			

Não	36 (94,7%)	17 (94,4%)	0,999
Sim	2 (5,3%)	1 (5,6%)	
Cinacalcete			
Não	33 (86,8%)	17 (94,4%)	0,652
Sim	5 (13,2%)	1 (5,6%)	
Calcitriol			
Não	34 (89,5%)	16 (88,9%)	0,999
Sim	4 (10,5%)	2 (11,1%)	
Calcio			
Não	25 (65,8%)	12 (66,7%)	0,948
Sim	13 (34,2%)	6 (33,3%)	
Sevelamer			
Não	34 (89,5%)	15 (83,3%)	0,516
Sim	4 (10,5%)	3 (16,7%)	
Colecalciferol			
Não	33 (86,8%)	18(100%)	0,164
Sim	5 (13,2%)	0 (0%)	
Eritropoetina			
Não	31 (81,6%)	17 (94,4%)	0,414
Sim	7 (18,4%)	1 (5,6%)	
Ferripolimaltose			
Não	33 (86,8%)	16 (88,9%)	0,999
Sim	5 (13,2%)	2 (11,1%)	

Dados expressos em número (%)
AAS ácido acetilsalicílico, IBP inibidor de bomba de prótons

Anexo 10 - Relação entre o uso de medicamentos pós transplante com fratura geral pré e/ou pós transplante

Variáveis	Sem fratura (n=38)	Com fratura (n=18)	Valor p
Anti-Hipertensivos			
Não	10(26,3%)	7(38,9%)	0,339
Sim	28(73,3%)	11(61,1%)	
Anticonvulsivantes			
Não	38 (100%)	16 (88,9%)	0,099
Sim	0 (0%)	2 (11,1%)	
Antidiabetico oral			
Não	31 (81,6%)	17(94,4%)	0,414
Sim	7(18,4%)	1(5,6%)	
Estatina			
Não	23(60,5%)	14(77,8%)	0,203
Sim	15(39,5%)	4(22,2%)	

AAS			
Não	21(55,3%)	9(50%)	0,712
Sim	17(44,7%)	9(50%)	
Insulina			
Não	25(65,8%)	14 (77,8%)	0,362
Sim	13(34,2%)	4(22,2%)	
Antidepressivo			
Não	25(65,8%)	14 (77,8%)	0,362
Sim	13(34,2%)	4(22,2%)	
IBP			
Não	10(26,3%)	9(50%)	0,08
Sim	28(73,3%)	9(50%)	
Calcitriol			
Não	34 (89,5%)	17(94,4%)	0,999
Sim	4 (10,5%)	1(5,6%)	
Calcio			
Não	32(84,2%)	16 (88,9%)	0,999
Sim	6(15,8%)	2 (11,1%)	
Alopurinol			
Não	36 (94,7%)	15 (83,3%)	0,314
Sim	2 (5,3%)	3 (16,7%)	
Micofenolato			
Não	8 (21,1%)	4(22,2%)	0,921
Sim	30 (78,9%)	14 (77,8%)	
Azatioprina			
Não	36 (94,7%)	18(100%)	0,999
Sim	2 (5,3%)	0(0%)	
Sirolimus			
Não	29(76,3%)	14 (77,8%)	0,904
Sim	9(23,7%)	4(22,2%)	
Tacrolimus			
Não	4 (10,5%)	0 (0%)	0,294
Sim	34 (89,5%)	18(100%)	

Dados expressos em número (%)
AAS ácido acetilsalicílico, IBP inibidor de bomba de prótons