

# Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica da Criança

## Brazilian Guidelines for Bone and Mineral Disorders in CKD Children

Eleonora Moreira Lima, Fátima Bandeira e Fátima Gesteira

### 1 – AVALIAÇÃO DO METABOLISMO MINERAL

1.1 Os níveis séricos de cálcio (Ca), fósforo (P), fosfatase alcalina (FA), paratormônio-intacto (PTHi), pH e bicarbonato venoso ( $\text{HCO}_3$ ) ou reserva alcalina ( $\text{CO}_2$  total) devem ser determinados em todas as crianças e adolescentes nos estágios 2 a 5 da doença renal crônica (DRC). A frequência destas determinações deve ser baseada no grau de DRC de acordo com a tabela 1 (Opinião).

As determinações devem ser realizadas com maior frequência naqueles pacientes em tratamento dos distúrbios minerais, nos transplantados renais ou recebendo hormônio do crescimento.

#### RACIONAL

A osteodistrofia renal (ODR) é uma complicação frequente na DRC e afeta os pacientes desde seus estágios mais precoces. A prevenção da ODR implica a correção dos distúrbios do metabolismo mineral e deve ser instituída quando a perda da função renal for superior a 50%<sup>1,2</sup>.

A ODR é classicamente dividida em doenças ósseas de alta e baixa remodelação. Entre as doenças de alta remodelação, encontra-se o Hiperparatireoidismo secundário (HPS), cuja manifestação óssea é a osteíte fibrosa, e a Doença mista (DM). As doenças de baixa remodelação compreendem a Doença óssea adinâmica (DOA) e a Osteomalácia (OM). A biópsia óssea continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico da ODR. Porém, por ser um método invasivo e restrito a alguns centros, a ODR é comumente avaliada através de exames bioquímicos (Tabela 1).

**Tabela 1.** Frequência das determinações de Ca, P, FA, PTHi, pH e  $\text{HCO}_3$  ou  $\text{CO}_2$  total de acordo com o estágio da DRC

Estágio da DRC	TFG* (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Ca, P, pH, $\text{HCO}_3$ ou $\text{CO}_2$ total	FA e PTHi
2	60-89	Semestral	Semestral
3	30-59	Quadrimestral	Quadrimestral
4	15-29	Trimestral	Trimestral
5	<15 ou diálise	Mensal	Trimestral

\*TFG = taxa de filtração glomerular - Cálculo por fórmula de Schwartz.

Na criança, o HPS ocorre mais precocemente que no adulto, sendo já observado no estágio 2 da DRC<sup>3</sup>. Além disso, a acidose metabólica *per se* contribui para o aumento da reabsorção óssea. Desta forma, recomenda-se a determinação dos níveis séricos de cálcio, fósforo e PTHi a partir do estágio 2 da DRC, assim como do pH,  $\text{HCO}_3$  ou  $\text{CO}_2$  total.

Na DRC estágio 5 ou diálise, os níveis séricos de PTHi entre 200 e 300pg/mL refletem uma remodelação óssea próxima do normal. Níveis acima ou abaixo desses valores são mais compatíveis com os diagnósticos de doença óssea de alta ou baixa remodelação respectivamente<sup>4-6</sup>. Para a fosfatase alcalina, devem ser considerados os valores normais fornecidos pelo laboratório, de acordo com a idade.

### 2 – NÍVEIS SÉRICOS DE CÁLCIO E FÓSFORO

#### Pacientes com DRC estágios 2 a 4

2.1 Os níveis séricos de cálcio e fósforo devem ser mantidos dentro dos limites da normalidade (Tabela 3) (Evidência).

#### Pacientes com DRC estágio 5

2.2 Os níveis séricos de Ca total devem ser mantidos entre 8,8 a 9,7mg/dL, preferencialmente no limite inferior (Opinião).

2.3 Quando o nível sérico de Ca total for superior a 10,2mg/dL ajustar o tratamento de acordo com as recomendações:

**Tabela 2.** Níveis de PTHi de acordo com o estágio da DRC

Estágio da DRC	TFG* (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Nível sérico de PTHi
2	60-89	35-70 (Opinião)
3	30-59	35-70 (Opinião)
4	15-29	70-110 (Opinião)
5	<15 ou diálise	200-300 (Evidência)

**Tabela 3.** Valores séricos normais de Ca total, Ca iônico e P em relação à idade.

Idade	Ca total (mg/dL)	Ca iônico (mmol/L)	P (mg/dL)
0-11 meses	8,8-11,3	1,22-1,40	4,8-7,4
1-5 anos	9,4-10,8	1,22-1,32	4,5-6,5
6-12 anos	9,4-10,3	1,15-1,32	3,6-5,8
13-20 anos	8,8-10,2	1,12-1,30	2,3-4,5

**Tabela 4** – Ingestão diária recomendada (RDI) para o cálcio.

Idade (anos)	Ingestão adequada (mg/dia)	Níveis superiores toleráveis(g/dia)
0 – 0,5	210	ND
0,5 – 1,0	270	ND
1 – 3	500	2,5
4 – 8	800	2,5
9 – 13	1300	2,5
14 – 18	1300	2,5

ND – Não determinado

2.3.1 Descontinuar o uso de quelantes de P contendo Ca e considerar o uso de quelantes de P que não contenham Ca ou metal (Opinião).

2.3.2 Descontinuar o uso de vitamina D até a normalização do nível sérico de Ca total (Opinião).

2.3.3 Caso o nível sérico de Ca total persista acima de 10,2mg/dL, apesar das medidas terapêuticas contidas nas Diretrizes 2.3.1 e 2.3.2, reduzir a concentração de Ca da solução de diálise (Opinião).

2.4 A dose máxima de Ca elementar fornecida pelo quelante de P e pelo Ca dietético não deve exceder em duas vezes a recomendação da ingestão dietética de Ca para a idade (Tabela 4) (Opinião).

2.4.1 A ingestão total de Ca elementar (incluindo o Ca dietético) não deve exceder 5g/dia (Opinião).

2.5 O produto CaxP deve ser mantido abaixo de 55mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> em adolescentes acima de 12 anos e abaixo de 65mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> em crianças mais jovens (Opinião).

2.6 Níveis séricos de Ca total abaixo do limite inferior de normalidade (menor que 8,8mg/dL) devem ser corrigidos (Opinião).

2.6.1 O tratamento da hipocalcemia inclui a administração oral de sais de Ca, tais como carbonato, acetato ou gluconato de Ca, administrados em horários distantes das refeições, e/ou de calcitriol (Evidência).

2.7 A hiperfosfatemia é comumente observada em pacientes com TFG menor ou igual a 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> e na maioria dos pacientes em programa de diálise crônica (Evidência).

2.8 Na DRC estágios 1 a 4, os níveis de P devem ser mantidos dentro dos limites da normalidade para idade (Tabela 3) (Opinião).

2.9 Na DRC estágio 5 ou diálise, os níveis de fósforo séricos devem ser mantidos entre 3,3 – 5,5mg/dL (Evidência).

2.10 Em crianças portadoras de tubulopatias perdedoras de P (cistinose, síndrome de Fanconi ou outras causas de hipofosfatemia), a hipofosfatemia deve ser corrigida com dieta, suplementação oral de fosfato ou redução na dose dos quelantes (Evidência).

## RACIONAL

A determinação do cálcio iônico deve ser preferencialmente utilizada. Os níveis de cálcio total, quando utilizados, devem ser corrigidos pela albumina sérica<sup>7</sup>, de acordo com a fórmula: Ca total corrigido (mg/dL) = concentração de Ca (mg/dL) + 0,8 x [4 – concentração sérica de albumina (g/dL)].

A hipocalcemia deve ser corrigida, pois favorece o desenvolvimento do HPS, interfere na mineralização óssea e está associada a maior mortalidade. Da mesma forma, a hipercalcemia, secundária ao excesso de ingestão de cálcio ou uso inadequado de vitamina D, deve ser evitada, pois também está associada a maior mortalidade.

Embora a recomendação dietética (RDI) de cálcio<sup>8</sup> não tenha ainda sido estabelecida, na tabela 4, é apresentada a ingestão de cálcio adequada e seu limite superior na criança e adolescente. O KDOQI recomenda uma ingestão de cálcio da ordem de duas vezes a cota da RDI para a idade (máximo de 2,5g/dia), considerando dieta e suplementos, como a cota apropriada para crianças com DRC. Em pacientes em diálise, a suplementação de cálcio de 3g/dia em adição a 400-500mg de cálcio dietético resulta em hipercalcemia em 36% dos pacientes<sup>9-11</sup>. Pacientes com DRC em tratamento com metabólitos da vitamina D ou suplementos de cálcio têm maior risco de desenvolver hipercalcemia, especialmente aqueles pacientes com doença óssea de baixa remodelação<sup>12,13</sup>. A manifestação clínica da hipercalcemia pode variar desde os graus mais leves, assintomáticos, até quadros graves. Hipercalcemia mais hiperfosfatemia resultam em um produto CaxP elevado e maior risco de calcificação extra-óssea. Quando se fizer necessária, a restrição de fósforo é então aconselhável<sup>14</sup>.

Os sais de cálcio são bem tolerados e devem ser usados em doses que não sejam superiores àquelas da RDI. Os principais sais de cálcio são: gluconato (9% de cálcio elementar); lactato (13% de cálcio elementar); acetato (25% de cálcio elementar) e carbonato de cálcio (40% de cálcio elementar). Os demais compostos não devem ser utilizados. Os sais de cálcio administrados como quelante de fósforo devem ser tomados junto às refeições e, longe delas, quando o objetivo for a suplementação de cálcio.

Na criança, existem variações importantes dos níveis de fósforo sérico, dependendo da idade, atingindo os

mesmos níveis de adultos no final da adolescência (Tabela 3)<sup>15-17</sup>. Estudos sugerem que a manutenção de níveis séricos normais de fósforo na DRC é crucial na prevenção do HPS e da doença cardiovascular<sup>18,19</sup>. Níveis de fósforo acima de 7mg/dL e abaixo de 2,5mg/dL aumentam significativamente a mortalidade. Na DRC, a retenção de fósforo é proporcional à perda da filtração glomerular<sup>20</sup>, e as concentrações de fósforo variam de acordo com os estágios da DRC. Desta forma, recomenda-se manter os níveis de fósforo dentro da normalidade na DRC, visando prevenir o HPS e a redução das taxas de morbidade e mortalidade.

### 3 – CONTROLE DIETÉTICO DO FÓSFORO NA DRC

3.1 A ingestão de P deve seguir a RDI (Tabela 5), quando os níveis séricos de PTHi estiverem acima dos valores esperados para o estágio da DRC e o P sérico dentro dos limites da normalidade para idade (Tabela 3) (Evidência).

3.2 A ingestão de P deve ser reduzida em 80% da RDI (Tabela 5), quando os níveis séricos de PTHi estiverem acima dos valores esperados para o estágio da DRC e o P sérico elevado para idade (Tabela 3) (Evidência).

3.3 Após o início da restrição dietética de P, monitorar o P sérico a cada três meses nos estágios 2 e 4 da DRC e mensalmente, no estágio 5, devendo-se evitar níveis de P sérico abaixo dos valores normais para idade (Opinião).

### RACIONAL

Nos estágios iniciais da DRC, os níveis de fósforo sérico estão normais ou discretamente elevados. Já o PTH aumenta precocemente, promovendo fosfatúria e a manutenção dos níveis normais de fósforo sérico. Nos estágios mais avançados, os mecanismos compensatórios param de funcionar, prevalecendo a hiperfosfatemia. Mesmo nos estágios iniciais da DRC, a restrição dietética de fósforo reduz os níveis de PTH e aumenta os níveis de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D ou calcitriol<sup>21</sup>. A diminuição da ingestão do fósforo contribui para o controle do HPS, sendo a primeira etapa no tratamento desta patologia. A elevação do fósforo está associada à progressão da DRC, e seu controle tem impacto positivo na evolução da DRC<sup>22-24</sup>. Portanto, nos estágios 2 e 3 da DRC, o controle do HPS pode ser obtido com a redução da ingestão de fósforo. A opinião do grupo de trabalho do KDOQI<sup>4</sup> é de se reduzir a ingestão de fósforo de acordo com os valores da RDI (Tabela 5), mesmo quando os níveis séricos de fósforo estiverem dentro dos valores normais. Nos estágios 4 e 5, quando os níveis séricos de fósforo estiverem elevados, a RDI deve ser reduzida em 80%.

### 4 – USO DE QUELANTES DE FÓSFORO NA DRC

4.1 Os quelantes de P devem ser prescritos na DRC estágios 2 a 5 quando houver hiperfosfatemia, apesar da restrição dietética de P (Evidência).

4.2 Na DRC estágios 2 a 4, os quelantes de P contendo Ca são efetivos para reduzir os níveis séricos de P e devem ser usados como terapia inicial. A dose inicial de quelantes de P contendo Ca pode ser de 50mg/kg/dia ou de acordo com a idade (Tabela 6). Para lactentes, é preferível o uso de solução de carbonato de cálcio a 10% (Opinião).

4.3 Na DRC estágio 5, os quelantes de P contendo Ca, assim como os quelantes de P sem metal, são efetivos para reduzir o P sérico. Os quelantes de P contendo Ca devem ser usados inicialmente em lactentes e crianças jovens. Nas crianças mais velhas, pode ser administrado qualquer dos quelantes citados.

4.4 Na presença de hipercalcemia, em paciente sob o uso de calcitriol, a droga deve ser suspensa até a normalização dos níveis de Ca (Evidência).

4.5 Em pacientes com níveis de Ca sérico acima ou no limite superior de normalidade, deve-se iniciar com quelantes que não contenham Ca como o cloridrato de Sevelamer (Evidência).

4.6 A dose de cloridrato de sevelamer é de 100-200mg/kg/dia, devendo ser ajustada progressivamente até o controle do P sérico (Opinião).

4.7 Na criança, está contra-indicado o uso de quelantes à base de alumínio (Evidência).

4.7.1 Em adolescentes com níveis séricos de P superiores a 7mg/dL e produto CaxP acima de 70mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>, o quelante à base de alumínio pode ser usado por curto período de tempo (quatro semanas), após, deverá ser substituído por outros quelantes de P (Opinião).

4.8 A dose total de Ca elementar proveniente do quelante contendo Ca não deve exceder a duas vezes a RDI para o Ca, baseada na idade (máximo 2,5g/dia, Tabela 4) (Opinião).

**Tabela 5.** Ingestão diária recomendada (RDI) de fósforo para a idade

Idade (anos)	P dietético (RDI)
0 – 0,5	100mg/dia
0,5 – 1,0	275mg/dia
1 – 3	460mg/dia
4 – 8	500mg/dia
9 – 18	1.250mg/dia

**Tabela 6.** Dose inicial do quelante à base de cálcio

Idade	Quelante de P contendo Ca	Posologia
0-1 ano	250mg	3 a 5 vezes ao dia
1-4 anos	500mg	2 a 3 vezes ao dia
5-8 anos	500mg	3 a 4 vezes ao dia
9-19 anos	500mg	5 vezes ao dia

4.9 A dose dos quelantes de P contendo Ca deve ser diminuída nos pacientes em tratamento dialítico cujo Ca sérico for superior a 10,2mg/dL (2,54mmol/L) ou PTHi inferior a 150pg/mL (16,5pmol/L) em duas medidas consecutivas (Evidência).

4.10 Quelantes de fósforo sem Ca ou metal (cloridrato de Sevelamer) devem ser utilizados com critério em crianças. Estão indicados em crianças cuja hiperfosfatemia persiste após o uso de quelantes à base de Ca e adequação da diálise. O cloridrato de Sevelamer está indicado em todas as crianças que apresentem Ca sérico acima dos limites superiores para a idade (Tabela 3) em todos os estágios da DRC (Opinião).

4.11 Pacientes em diálise que permaneçam hiperfosfatêmicos, apesar do uso de quelantes de P, devem ter suas prescrições de diálise modificadas, visando ao melhor controle do P (Opinião).

4.11.1 Nos pacientes em diálise peritoneal, o volume da solução deve ser aumentado para 1.000 – 1.400mL/m<sup>2</sup> de superfície corporal, além do aumento do tempo de permanência e/ou do número de trocas de banho (Evidência).

4.11.2 Nos pacientes em hemodiálise, deve-se aumentar a frequência das sessões e/ou prolongar o tempo de diálise, podendo ser utilizada a diálise diária diurna ou noturna (Evidência).

4.12 A dose do quelante de P à base de Ca deve ser diminuída nos pacientes em hemodiálise quando o Ca sérico for superior ou igual a 10,2mg/dL ou PTHi a 100pg/mL em duas medidas consecutivas (Opinião).

## RACIONAL

O uso de quelantes de fósforo é necessário para reduzir a absorção intestinal desse elemento. Recomenda-se iniciar o tratamento da hiperfosfatemia com quelantes de fósforo contendo cálcio, sendo os mais utilizados, o carbonato (40% de cálcio elementar) ou acetato de cálcio (20% de cálcio elementar), na dose de 600mg para cada 200mg de fósforo da dieta. A dose do quelante de fósforo deve ser ajustada até a normalização dos níveis séricos de fósforo. Na criança, o uso de quelantes à base de cálcio é seguro e efetivo<sup>25,26</sup>. Os

quelantes de fósforo devem ser ingeridos junto com a dieta, visando aumentar a ação quelante e a excreção de fósforo nas fezes. A Tabela 7 apresenta o percentual de absorção de cálcio, assim como os efeitos colaterais dos principais quelantes de fósforo. O acetato de cálcio tem maior capacidade de se ligar ao fósforo quando comparado ao carbonato de cálcio. É importante lembrar que a aderência ao tratamento com quelantes de fósforo é difícil, sendo necessário o controle regular e a identificação da melhor maneira de se oferecer a medicação para a criança. Para os lactentes, o carbonato de cálcio pode ser oferecido na forma de pó ou solução oral a 10%. O efeito colateral mais freqüente dos quelantes de fósforo à base de cálcio, principalmente quando associado ao calcitriol, é a hipercalcemia. Nestes casos, recomenda-se utilizar quelantes sem cálcio ou metal, como o cloridrato de sevelamer.

O cloridrato de sevelamer é um polímero sintético, que não contém alumínio ou cálcio na sua composição, é resistente à degradação digestiva e não absorvido pelo trato gastrointestinal. Os comprimidos podem ser dissolvidos em 5mL de água e administrados por via oral ou enteral. O uso do cloridrato de sevelamer em crianças tem se mostrado seguro e eficaz<sup>27</sup>. Em estudo na literatura, a dose inicial foi de 121±50mg/kg (4,5±5g/dia) e a dose final de 163±46mg/kg (6,7±2,4g/dia)<sup>28</sup>. A diminuição dos níveis de bicarbonato tem sido associada ao uso do cloridrato de Sevelamer, podendo agravar a acidose metabólica da DRC. Os níveis séricos do colesterol-LDL podem diminuir, e os do colesterol-HDL aumentar, com o uso desta medicação. Este efeito não foi confirmado em crianças (Tabela 7)<sup>29</sup>.

O controle dos níveis séricos de fósforo é mais difícil no paciente em diálise. A remoção do fósforo pela hemodiálise está diretamente relacionada ao tempo de duração da sessão. Cerca de 60mg de fósforo são removidos nas 4h de diálise, usando um dialisador com uma superfície de 1m<sup>2</sup>; a maior parte é removida na 1ª hora, já que o movimento do fósforo para fora da célula é lento. A taxa de remoção decai à medida que os níveis de fósforo normalizam, e 12h após o término da sessão, os níveis de fósforo já atingem 80% do valor pré-diálise. A meta é manter os níveis de fósforo pouco abaixo do percentil 50 para a idade. O aumento na frequência das sessões de diá-

**Tabela 7.** Percentual de absorção de cálcio e efeitos colaterais dos quelantes de fósforo.

Componente	Porção estimada de cálcio absorvido	Efeitos colaterais possíveis
Carbonato de cálcio	20 a 30%	Hipercalcemia, calcificação extraesquelética, sintomas GI
Acetato de cálcio	Com alimento 21% Entre as refeições 40%	Hipercalcemia, calcificação extraesquelética, sintomas GI
Cloridrato de Sevelamer	Nenhuma	Sintomas GI, acidose metabólica

lise aumenta o clearance de fósforo, diminuindo a necessidade de quelantes. Sessões diárias de hemodiálise podem causar hipofosfatemia.

Na diálise peritoneal, o transporte de fósforo da membrana peritoneal para o dialisato é lento. A relação dos valores de fósforo do dialisato e do plasma (D/P) é dependente do volume e do tempo de permanência da solução na cavidade abdominal; como exemplo, após 4 horas no teste padrão de equilíbrio peritoneal, a relação de fosfato entre o dialisado e o plasma (D/P) é 0,5-0,6, bem menor que o da uréia, que é próximo a 1. Por isso, para aumentar a remoção do fósforo, deve-se aumentar o volume da solução de diálise, além de prolongar o tempo de permanência da solução na cavidade peritoneal. O clearance semanal de fósforo é semelhante quando se compara a hemodiálise à diálise peritoneal (800mg por sessão e 300 – 350mg/dia respectivamente).

## 5 – PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D EM CRIANÇAS COM DRC

### Estágio 2 – 5

5.1 Nível sérico de PTHi elevado com Ca e P séricos adequados (Diretrizes 1 e 2, Tabelas 2 e 3), monitorar os níveis de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D].

5.2 Monitorar os níveis de 25(OH)D:

5.2.1 Estágios 2 – 4: a cada seis meses (Evidência).

5.2.2 Estágio 5: a cada três meses (Opinião).

5.3 Nível sérico de 25(OH)D menor que 30ng/mL, iniciar suplementação com vitamina D (ergocalciferol ou colecalciferol, Tabelas 8 e 9) (Opinião).

5.4 Após iniciar suplementação com Vitamina D:

5.4.1 Monitorar os níveis séricos de Ca e P (Opinião).

5.4.2 Descontinuar a vitamina D se Ca total maior que 10,2mg/dL (2,54mmol/L) (Opinião).

5.4.3 Iniciar medidas dietéticas para controle da hiperfosfatemia (Diretriz 3) quando os níveis de P estiverem acima dos limites superiores para idade (Tabela 3) (Opinião).

5.4.4 Iniciar quelante de P se hiperfosfatemia persistente e níveis séricos de 25(OH)D menores que 30ng/mL. Se os níveis de 25(OH)D estiverem normais, suspender o uso da vitamina (Opinião).

5.4.5 Descontinuar tratamento com a Vitamina D se hiperfosfatemia persistente e 25(OH)D normal (Opinião).

5.4.6 Após reposição com 25(OH)D, manter suplementação e proceder à dosagem anual dos níveis séricos (Opinião).

5.5 Tratamento com calcitriol na DRC Estágio 5 deve ser iniciado quando os níveis de PTHi forem maiores que 300pg/mL (Evidência).

**Tabela 8.** Suplementação de 25(OH)D na DRC Estágios 2-4.

Nível sérico de 25(OH)D (ng/mL)	Grau de deficiência	Dose de vitamina D (oral)	Duração (meses)	Controle do nível sérico
<5	Severo	8.000UI/dia/4 sem ou 50.000UI/sem/4 sem. Após, 4.000UI/dia/2 meses ou 50.000UI 2x/mês/2 meses	3	Medir nível de 25(OH)D após 3 meses
5-15	Moderado	4.000UI/dia/3 meses ou 50.000UI 2x/mês/3 meses	3	Medir nível de 25(OH)D após 3 meses
16-30	Insuficiente	2.000UI/dia ou 50.000UI/mês	3	Medir nível de 25(OH)D após 3 meses

UI = unidades internacionais; sem = semanas

**Tabela 9.** Suplementação de 25(OH)D na DRC Estágio 5 .

Nível sérico 25(OH) D (ng/mL)	Grau de deficiência	Dose de Vitamina D (oral)	Duração (meses)	Controle do nível sérico
< 5	Severo	8.000UI/dia/4 sem ou 50.000UI/sem/4 sem. Após, 4.000UI/dia/2 meses ou 50.000UI 2x/mês/2 meses	3 meses	Mensal
5-15	Moderado	4.000UI/dia/12 sem ou 50.000UI/2x/mês/3 meses	3 meses	Mensal
16-30	Insuficiente	2.000UI/dia ou 50.000UI/mês	3 meses	Mensal

## RACIONAL

A Vitamina D é fundamental para a homeostase do cálcio, fósforo e PTH, tendo importante papel no crescimento da criança. Os níveis de 25OHD refletem o estoque corporal da vitamina D. A principal causa de deficiência de vitamina D em portadores de DRC é nutricional, com estimativas alarmantes de 70% entre jovens americanos<sup>30</sup>. Em países como o nosso, com elevados índices de desnutrição e com predomínio da população de raça negra, estima-se que a deficiência de vitamina D também seja elevada. Estudo realizado no Recife, por Linhares e cols.<sup>31</sup>, comparando níveis de vitamina D em 412 crianças saudáveis e 226 desnutridas, não demonstrou diferença entre os dois grupos. Além disso, os níveis de vitamina D encontrados foram superiores aos de crianças européias, o que foi atribuído à elevada exposição ao sol<sup>32</sup>. Estudos mais recentes, em diferentes países, mostram deficiência de vitamina D em crianças aparentemente saudáveis com incidência variando entre 10% a 50%, desde o período neonatal até a adolescência, sendo mais freqüente em crianças com baixo poder aquisitivo, adolescentes e naquelas de origem latina e africana<sup>33,34</sup>.

Outros fatores, como a proteinúria, contribuem para diminuição da vitamina D na doença renal, devido à perda da proteína carreadora dessa vitamina. Estudos com portadores de DRC mostram valores de 25OHD menores que 30ng/mL em mais de 86% dos pacientes com TFG entre 11-111mL/min/1,73m<sup>2</sup>, justificando sua suplementação na DRC<sup>35,36</sup>. Por essa razão, o tratamento com vitamina D deve ser iniciado precocemente para prevenir o desenvolvimento do HPS e o retardo do crescimento. Deficiência de vitamina D na criança pode causar raquitismo. A vitamina D regula mais de 200 genes, incluindo aqueles responsáveis pela regulação da proliferação celular. Possui ação no cérebro, mama, cólon e células do sistema imune. Alguns destes tecidos expressam a enzima 1-alfa hidroxilase, responsável pela hidroxilação *in situ* da 25OHD, transformando-a em calcitriol<sup>37</sup>.

### 6 – TRATAMENTO COM CALCITRIOL NA DRC

6.1 Para os pacientes com DRC estágios 2-4, a reposição de calcitriol deve ser iniciada quando os níveis séricos de 25OHD forem maiores que 30ng/mL e PTHi acima do esperado para os estágios de DRC (Diretriz 1, Tabela 2) (Evidência).

6.1.1 A dose inicial de calcitriol depende dos níveis de PTHi (Tabela 10) (Opinião).

6.1.2 O calcitriol só deve ser administrado se Ca sérico total for menor que 10mg/dL e fósforo menor que o limite superior para a idade (Tabela 10) (Opinião).

6.1.3 Para pacientes em uso de calcitriol, o controle de Ca e P deve ser mensal e do PTHi trimestral (Tabela 1) (Opinião).

6.1.4 A dose de calcitriol deve ser ajustada de acordo com as seguintes recomendações:

6.1.4.1 PTHi abaixo dos limites normais, descontinuar temporariamente o calcitriol (Opinião).

6.1.4.2 Após normalização do PTHi, reiniciar tratamento com metade da dose anterior. Para doses menores que 0,25µg/dia, prescrever o calcitriol em dias alternados (Opinião).

6.1.4.3 Cálcio sérico total maior que 10,2mg/dL, suspender tratamento com calcitriol até que os seus níveis sejam inferiores a 9,8mg/dL. Após, reiniciar o tratamento com a dose anterior (Opinião).

6.1.4.4 Fósforo sérico acima dos limites esperados para a idade, suspender o calcitriol, iniciar quelantes de P ou aumentar a dose do quelante já utilizado até a normalização dos níveis de P (Opinião).

6.1.4.5 Após normalização do P, iniciar calcitriol com a metade da dose anterior (Opinião).

6.1.5 Aumentar a dose de calcitriol em 50% da dose inicial se não houver redução do PTH de pelo menos 30% em três meses após início do tratamento, desde que os níveis de Ca e P estejam normais (Opinião).

6.2 Para pacientes com DRC estágio 5, com nível sérico de PTHi maior ou igual a 300pg/mL, o calcitriol deve ser iniciado visando à redução dos níveis de PTHi para uma faixa entre 200-300pg/mL (Tabela 11) (Evidência).

6.2.1 Administração intermitente do calcitriol por via oral ou endovenosa é mais efetiva para baixar o PTH que doses diárias (Evidência).

6.2.2 Quando a terapia com calcitriol for iniciada ou modificada, o controle dos níveis de Ca e P deve ser mensal por três meses e, posteriormente, a cada três meses. A dosagem do PTHi deve ser trimestral (Opinião).

6.2.3 Aumentar em 50% a dose inicial de calcitriol se o PTHi não diminuir em pelo menos 30% após três meses de tratamento, desde que os níveis de Ca e P estejam normais (Opinião).

6.2.4 As alterações no tratamento com calcitriol devem ser sempre acompanhadas da monitoração dos níveis de Ca e P (Opinião).

## RACIONAL

Na criança, o HPS ocorre quando a TFG é menor que 75mL/min/1,73m<sup>2</sup>. A administração de doses baixas de calcitriol reduz os níveis séricos de PTH e melhora o

**Tabela 10.** Níveis séricos de Ca, P e PTHi para início da terapia com calcitriol e doses recomendadas em pacientes com DRC estágios 2 a 4.

PTH (pg/mL)	Ca total (mg/dL)	P (mg/dL)	Dose calcitriol oral
>70 (DRC 2-3) >110 (DRC 4)	< 10	< nível recomendado para a idade	<10kg: 0,05µg dias alternados 10-20kg: 0,1-0,15µg /dia > 20kg: 0,25µg/dia

**Tabela 11.** Recomendações para a dose inicial de calcitriol em crianças com DRC estágio 5.

PTHi (pg/mL)	Ca total (mg/dL)	P (mg/dL)	CaxP	Dose de calcitriol oral – HD	Dose de calcitriol oral – DP
300-500	<10	<5,5 lactentes <6,5 crianças	<65 lactentes e crianças <55 adolesc	0,0075µg/kg/d (máximo 0,25 µg)	0,0075µg/kg/d (máximo 0,25 µg)
>500-1.000	<10	<5,5 lactentes <6,5 crianças	<65 lactentes e crianças <55 adolesc	0,015µg/kg/d (máximo 0,5 µg)	0,015µg/kg/d (máximo 0,5 µg)
>1.000	<10	<5,5 lactentes <6,5 crianças	<65 lactentes e crianças <55 adolesc	0,025µg/kg/d (máximo 1 µg)	0,025µg/kg/d (máximo 1 µg)

HD = hemodiálise; DP = diálise peritoneal; adolesc = adolescentes

crescimento linear, sem evidência de piora da função renal. É essencial monitorar os níveis séricos de cálcio, fósforo e PTH. Há evidência de que pacientes que recebem tratamento com vitamina D ativa, quando o clearance de creatinina é maior que 30mL/min/1,73m<sup>2</sup>, atingem o estágio 5 da DRC apresentando histologia óssea normal<sup>38</sup>. A deficiência de vitamina D ativa acarreta retardo de crescimento e doença óssea na criança com DRC; o tratamento com vitamina D melhorou o crescimento linear em crianças com DRC estágios 2 a 4<sup>39</sup>. Estes achados fornecem a racionalidade para a administração de vitamina D ativa de rotina a praticamente todas as crianças com DRC. No entanto, doses altas de vitamina D ativa, administradas de forma intermitente e associadas a quelantes de fósforo contendo cálcio, acometem a atividade da placa de crescimento epifisária e contribuem para a redução do crescimento linear<sup>40</sup>. Entretanto, é prudente manter os níveis séricos de PTH dentro dos níveis recomendados para o estágio da DRC, porém evitando hipercalcemia e hiperfosfatemia.

Pacientes com DRC em tratamento dialítico apresentam níveis séricos reduzidos de calcitriol, com consequente diminuição da absorção intestinal de cálcio e aumento do PTH, acarretando o desenvolvimento do HPS. O tratamento com calcitriol melhora o HPS, a doença óssea e os sintomas musculoesqueléticos<sup>41-43</sup>. Os efeitos colaterais mais freqüentes são hipercalcemia e hiperfosfatemia, além da indesejada queda acentuada dos níveis séricos de PTH e desenvolvimento de doença óssea de baixa remodelação. Portanto, os níveis séricos de cálcio, fósforo e PTH devem ser monitorados durante a terapia com calcitriol e ajustados de acordo com as diretrizes.

## 7 – CONCENTRAÇÃO DE CÁLCIO NO DIALISATO

*7.1 A concentração padrão de Ca na solução de HD ou DP deve ser preferencialmente de 2,5mEq/L (Opinião).*

*7.2 Em pacientes em uso de quelantes de P contendo sais de Ca, a concentração de Ca no dialisato deve ser mantida em 2,5mEq/L. Naqueles que não estão em uso desses quelantes, a concentração de Ca no dialisato deve ser mantida em 3mEq/L, considerando-se os níveis séricos de Ca e a necessidade do tratamento com vitamina D (Opinião).*

### RACIONAL

A infância e a adolescência são os períodos nos quais ocorre o maior incremento da massa óssea. Concentrações de cálcio no dialisato de 2,5mEq/L podem estar associadas com balanço negativo de cálcio, principalmente quando o paciente não está em uso de sais de cálcio ou calcitriol. A maior sobrecarga de cálcio e consequente hipercalcemia favorece a calcificação vascular e o desenvolvimento de doença adinâmica<sup>18,44,45</sup>. Altas concentrações de cálcio no dialisato aumentam a difusão de cálcio para o paciente, enquanto níveis mais baixos favorecem o balanço negativo de cálcio. Concentrações de cálcio no dialisato de 2,5mEq/L promovem balanço negativo de cálcio em pacientes em DP<sup>46-50</sup>, assim como na HD<sup>51,52</sup>. Pacientes em uso de quelantes de fósforo contendo sais de cálcio e/ou calcitriol podem desenvolver hipercalcemia.

Portanto, o uso de concentração de cálcio de 2,5mEq/L constitui uma estratégia adequada para evitar o balanço positivo de cálcio. No entanto, o HPS pode se agravar nessa condição<sup>53</sup>, o que pode ser minimizado por uma adequada ingestão de cálcio. Pacientes que estão em uso de quelantes de fósforo não contendo cálcio, com hipocalcemia, mesmo após tratamento adequado com calcitriol, com HPS refratário ou com síndrome da fome óssea pós-paratireoidectomia devem ser dialisados com concentração de cálcio de 3,0 a 3,5mEq/L. Não há estudos longitudinais que avaliem as diferentes concentrações de cálcio no dialisato na população pediátrica. O uso de dialisato com concentração de cálcio de 2,5mEq/L pode ser benéfico para prevenir hipercalcemia, doença óssea adinâmica e calcificação sistêmica, podendo, portanto, ser útil nas crianças que recebem quelantes de fósforo contendo sais de cálcio. É preciso considerar e monitorar o risco de hipocalcemia e HPS, assim como o crescimento linear.

## 8 – ACIDOSE METABÓLICA

*8.1 Os níveis séricos de HCO<sub>3</sub> ou CO<sub>2</sub> total devem ser monitorados na DRC.*

*8.1.1 A frequência das análises deve ser baseada nos estágios da DRC (Tabela 1) (Opinião).*

*8.2 Acidose metabólica deve ser corrigida seguindo as seguintes etapas:*

*8.2.1 Otimizar o tratamento dialítico – HD ou DP (Opinião).*

*8.2.2 Usar preferencialmente dialisato contendo bicarbonato (Opinião).*

*8.2.3 Administrar bicarbonato de sódio por via oral na dose de 2 a 3mEq/kg/dia, caso as medidas anteriores não corrijam a acidose metabólica (Opinião).*

### RACIONAL

A acidose metabólica é comum desde os estágios iniciais da DRC. Ela é causada pela deficiência de excreção renal de íons hidrogênio e conseqüente acúmulo de produtos ácidos do metabolismo. Caracteriza-se por redução do pH e dos níveis séricos de bicarbonato. Valores de bicarbonato sérico acima de 20mEq/L são normais para recém-nascidos e lactentes abaixo de 2 anos de idade; para crianças acima de 2 anos, o limite inferior de normalidade é 22mEq/L. A acidose pode acarretar hipercalcemia, uma vez que, para uma queda do pH de 0,1, há aumento dos níveis séricos de potássio de 0,7mmol/L, pois os íons hidrogênio são captados pela célula em troca por potássio.

A acidose tem efeito adverso sobre o esqueleto. O tamponamento ósseo dos íons hidrogênio aumenta a liberação de cálcio e fósforo. A acidose metabólica crônica aumenta a reabsorção óssea e inibe a formação endocondral<sup>54</sup> e é causa de retardo de crescimento na criança, mesmo com função renal preservada<sup>55</sup>. A acidose contribui na gênese do HPS porque torna a célula da parati-reóide menos sensível ao cálcio sérico, o que resulta em aumento de PTH. A acidose também estimula a proliferação celular da parati-reóide. Na criança com DRC, a acidose metabólica contribui para o desenvolvimento da doença óssea, sendo o raquitismo a lesão mais freqüente na criança com DRC estágios 1 a 3. O tratamento do raquitismo pode necessitar, além da reposição de vitamina D, da suplementação com alcalinizantes.

A acidose aumenta o catabolismo protéico, piorando os sintomas de uremia. O aumento do catabolismo muscular aumenta a necessidade da cota protéica dietética para manter o balanço de nitrogênio neutro. Desta forma, a acidose piora o estado nutricional já comprometido na criança com DRC. A acidose metabólica crônica também é uma das causas principais de retardo de crescimento, tanto na criança com DRC como naquela com função renal preservada; a correção da acidose metabólica permite a normalização do crescimento linear em crianças com acidose tubular isolada. Os efeitos da acidose metabólica sobre o crescimento se dão através das alterações na mineralização óssea, no eixo IGF-1 / GH (hormônio de crescimento) e na síntese renal de calcitriol<sup>55</sup>.

## 9 – TRATAMENTO DA DOENÇA ÓSSEA NA DRC

*9.1 Hiperparatireoidismo secundário (Doença óssea de alta remodelação)*

*9.1.1 Para pacientes nos estágios 2 e 3 da DRC e PTHi maior que 70pg/mL ou no estágio 4 e PTH maior que 110pg/mL, o aporte de P deve ser modificado de acordo com as Diretrizes 3 e 4 e a ingestão de Ca de acordo com a Diretriz 2 (Opinião).*

*9.1.1.1 A deficiência 25OHD deve ser corrigida de acordo com a Diretriz 5. Se os níveis séricos de PTHi permanecerem elevados após três meses da intervenção dietética, iniciar a administração de calcitriol (Opinião).*

*9.1.2 Na DRC estágio 5 e PTH maior que 300pg/mL, apesar das medidas recomendadas nas Diretrizes 2, 3, 4 e 5, a administração de calcitriol deve ser iniciada (Evidência).*

### RACIONAL

Enquanto nos adultos com DRC a doença óssea se manifesta, geralmente, no estágio 3, na criança, a mani-

festação pode ocorrer mais precocemente, ainda no estágio 2, pela maior incidência de tubulopatias com acidose, distúrbios causadores de perda de fósforo e má nutrição<sup>56</sup>. Crianças com doença óssea apresentam retardo de crescimento, deformidades das extremidades, deslizamento epifisário e fraturas; estes sintomas podem estar presentes precocemente ainda com função renal relativamente preservada. Na criança, devido aos riscos de doença óssea persistente e autonomia da glândula paratireóide, deve-se evitar a elevação dos níveis de PTH acima dos valores recomendados. Portanto, a elevação dos níveis séricos de PTH deve ser seguida pela instituição das medidas de restrição de fósforo (dieta e uso de quelantes). Estas medidas se associam à normalização dos níveis séricos de fosfatase alcalina, PTH e manutenção da remodelação óssea normal<sup>57</sup>, assim como à melhora do crescimento em lactentes e pré-escolares<sup>58</sup>.

### 9.2 Raquitismo/Osteomalácia

9.2.1 *Osteomalácia por intoxicação alumínica deve ser prevenida em pacientes com DRC, evitando-se concentrações de alumínio no dialisato acima de 10µg/L, assim como o uso oral de compostos de alumínio (Evidência).*

9.2.2 *Raquitismo e osteomalácia devido à deficiência de 25OHD devem ser tratados de acordo com a Diretriz 5 (Opinião).*

9.2.3 *Raquitismo e osteomalácia causados por hipofosfatemia devem ser tratados com sais de fosfato neutro. Considerar também a terapia com calcitriol. Consultar Diretrizes 2 e 5 (Evidência).*

## RACIONAL

A intoxicação alumínica, apesar de estar associada às doenças ósseas de baixa remodelação, pode cursar com todos os tipos de doença óssea na DRC. Na criança, a intoxicação por alumínio causa sintomas como dor óssea, deformidades ósseas, redução do crescimento e até mesmo manifestações neurológicas, como convulsão. Embora a exposição do paciente com DRC ao alumínio tenha sido reduzida substancialmente nas duas últimas décadas, a doença óssea associada ao alumínio ainda deve ser considerada. Raquitismo e osteomalácia também podem estar presentes em crianças na ausência de intoxicação por alumínio. Raquitismo corresponde a uma falha ou retardo da mineralização do osso endocondral recém-formado, situado nas placas de crescimento, enquanto osteomalácia é caracterizada pela falha da mineralização do osteóide recém-formado nos locais de remodelação óssea ou aposição periosteal ou endosteal. A osteomalácia

que ocorre na ausência de intoxicação por alumínio se deve à hipofosfatemia, à deficiência de vitamina D, acidose metabólica e deficiência de cálcio e fósforo.

### 9.3 Doença óssea adinâmica

9.3.1 *Na DRC estágio 5, a doença óssea adinâmica não relacionada ao alumínio (determinada pela biópsia óssea ou pelos níveis séricos de PTH < 150pg/mL) deve ser tratada com medidas que propiciem uma elevação dos níveis de PTH para restabelecer a remodelação óssea (Opinião).*

9.3.2 *A otimização dos níveis de PTH pode ser atingida pela suspensão do uso de calcitriol, redução ou suspensão dos quelantes de P contendo Ca, redução da concentração de Ca do dialisato (Diretriz 7) (Evidência) e/ou uso de quelante de P não contendo Ca (Opinião).*

## RACIONAL

O uso freqüente de calcitriol e de quelantes de fósforo contendo cálcio tem contribuído para o aumento da prevalência da doença óssea adinâmica<sup>59</sup> que comumente está associada a níveis séricos de PTH abaixo de 150pg/mL<sup>5</sup>. As conseqüências clínicas da doença óssea adinâmica são o maior risco de fraturas ósseas, redução do crescimento linear e a incapacidade do osso adinâmico em manter a homeostase mineral. A manifestação clínica da doença óssea adinâmica na criança com DRC estágio 5 não está bem caracterizada. No entanto, sabe-se que a sobrecarga de cálcio proveniente dos quelantes de fósforo favorece calcificação extra-óssea em tecidos moles e vasos<sup>60,61</sup>.

## 10 – AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO E RECOMENDAÇÕES PARA O USO DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO (RHGH)

10.1 *Todas as crianças devem ter monitorada a taxa de crescimento com medida da altura em centímetros e determinado o escore Z para altura, trimestralmente nos estágios de DRC 2 e 3 e, mensalmente, nos estágios 4 e 5 (Opinião).*

10.2 *O tratamento com rhGH deve ser considerado nas seguintes situações:*

10.2.1 *Crianças acima de 2 anos de idade com estatura para idade cronológica abaixo de 2,0 desvios-padrões (dp) (Opinião).*

10.2.2 *Velocidade de crescimento para idade cronológica abaixo de 2,0dp (Opinião).*

10.2.3 *Potencial de crescimento documentado pela presença de epífises abertas (Opinião).*

10.2.4 Ausência de contra-indicações para o uso do rhGH (Opinião).

10.3 Antes do início do tratamento com rhGH, deve-se corrigir o aporte protéico-energético, a acidose metabólica, a hiperfosfatemia e o HPS (Evidência).

### RACIONAL

O retardo do crescimento ocorre com frequência de 11,5% a 13% na criança com DRC em todos os estágios, tendo prevalência crescente nos estágios mais avançados<sup>62-64</sup>. Sua etiologia é multifatorial, incluindo ingestão alimentar insuficiente, alteração no paladar pela deficiência de zinco, uremia, dieta pobre em sódio, potássio e fósforo, anemia, acidose metabólica, deficiência de 25OHD e fatores relacionados à diálise. Anormalidades endócrinas, como resistência tecidual ao IGF-1, resistência à insulina, hiperghugonemia, HPS, alterações no eixo GH/IGF-I, associado à insensibilidade ao GH e deficiência funcional do IGF-1 também estão implicados<sup>65</sup>. O uso de rhGH melhora o crescimento linear de crianças com DRC pré-diálise, HD e DP<sup>66-68</sup>, aumenta os níveis de IGF-1 e melhora a densidade mineral óssea<sup>69-71</sup>. A resposta é melhor nas crianças em tratamento conservador, cuja função renal está mais preservada<sup>72</sup>. Estudos randomizados com um número maior de crianças, como o Southwest Pediatric Nephrology Study Group, comprovaram a eficácia do tratamento com rhGH<sup>73,74</sup>.

## 11 – INDICAÇÃO DE BIÓPSIA ÓSSEA

11.1 O diagnóstico da doença óssea deve ser feito pela biópsia óssea obtida na crista ilíaca seguida de análise histomorfométrica (Evidência).

11.2 A biópsia óssea pode estar indicada no estágio 5, não sendo, geralmente, necessária, nos estágios 1 a 4, exceto quando houver suspeita de osteomalácia (Evidência).

### RACIONAL

A biópsia óssea fornece informações sobre a remodelação e mineralização ósseas, assim como sobre a presença de metais, como ferro e alumínio. A análise histomorfométrica completa exige a marcação prévia pela tetraciclina, um marcador da mineralização óssea. A tetraciclina deve ser administrada em duas doses de 15mg/kg/dia, em dois períodos de três dias, separados por um intervalo de dez dias. Em crianças menores de 8 anos, a dose deve ser menor que 10mg/kg/dia. A biópsia óssea

deve ser considerada na presença de fraturas sem ou com mínimo trauma (fraturas patológicas), suspeita de doença óssea por alumínio, baseada em sintomas clínicos ou evidência de exposição ao metal ou hipercalcemia persistente com níveis séricos de PTHi entre 400-600pg/mL<sup>75</sup>.

### REFERÊNCIAS

- Malluche HH, Faugere MC. Effects of 1,25(OH)2D3 administration on bone in patients with renal failure. *Kidney Int Suppl.* 1990;29:S48-53.
- Malluche H, Faugere MC. Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int.* 1990; 38:193-211.
- Norman ME, Mazur AT, Borden S 4th, Gruskin A, Anast C, Baron R, et al. Early diagnosis of juvenile renal osteodystrophy. *J Pediatr.* 1980;97:226-32.
- K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(suppl 1):S1-121.
- Salusky IB, Ramirez JA, Oppenheim W, Gales B, Segre GV, Goodman WG. Biochemical markers of renal osteodystrophy in pediatric patients undergoing CAPD/CCPD. *Kidney Int.* 1994;45:253-58.
- Mathias R, Salusky I, Harman W, Paredes A, Emans J, Segre G, et al. Renal bone disease in pediatric and young adult patients on hemodialysis in a children's hospital. *J Am Soc Nephrol.* 1993;3:1938-46.
- Portale AA. Blood calcium, phosphorus, and magnesium. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999. p. 115-8.
- RDI Institute of Medicine. *Dietary references intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D3, and fluoride*. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
- Hercz G, Kraut JA, Andress DA, Howard N, Roberts C, Shinaberger JH, et al. Use of calcium carbonate as a phosphate binder in dialysis patients. *Miner Electrolyte Metab.* 1986;12:314-9.
- Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 1986;315:157-61.
- Moriniere P, Fournier A, Leflon A, Hervé M, Sebert JL, Grégoire I, et al. Comparison of 1 alpha-OH-vitamin D3 and high doses of calcium carbonate for the control of hyperparathyroidism and hyperaluminemia in patients on maintenance dialysis. *Nephron.* 1985;39:309-15.
- Shane E. Hypercalcemia: pathogenesis, clinical manifestation, differential diagnosis and management. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999. p. 183-7.
- Massry SG, Smogorzewski M. Dyscalcemias. In: Massry SG, Glasscock RJ, editors. *Massry and Glasscock's Textbook of nephrology*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. p. 326-40.
- Raper NR, Zissa C, Rourke J. Nutrient content of the us food supply, 1909-1988, Washington, DC: US Dept of Agriculture; 1992. (Home Economics Research Report, 50).

15. Brodehl J, Gellissen K, Weber HP. Postnatal development of tubular phosphate reabsorption. *Clin Nephrol.* 1982;17:163-71.
16. Burritt MF, Slockbower JM, Forsman RW, Offord KP, Bergstralh EJ, Smithson WA. Pediatric reference intervals for 19 biologic variables in healthy children. *Mayo Clin Proc.* 1990;65:329-36.
17. Greenberg BG, Winters RW, Graham JB. The normal range of serum inorganic phosphorus and its utility as a discriminant in the diagnosis of congenital hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1960; 2:364-79.
18. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000;342:1478-83.
19. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:2208-18.
20. Alon U, Hellerstein S. Assessment and interpretation of the tubular threshold for phosphate in infants and children. *Pediatr Nephrol.* 1994;8:250-1.
21. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, et al. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest.* 1984;73:1580-9.
22. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, Beetz I, Sijpkens YW, van Manen JG, et al. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2909-16; Epub 2007 May 21.
23. Schwarz S, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:825-31.
24. Norris KC, Greene T, Kopple J, Lea J, Lewis J, Lipkowitz M, et al. Baseline predictors of renal disease progression in the African American Study of African American Study of Hypertension and Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:2928-36; Epub 2006 Sep 7.
25. Wallot M, Bonzel KE, Winter A, Geörger B, Lettgen B, Bald M. Calcium acetate versus calcium carbonate as oral phosphate binder in pediatric and adolescent hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol.* 1996;10:625-30.
26. Salusky IB, Coburn JW, Foley J, Nelson P, Fine RN. Effects of oral calcium carbonate on control of serum phosphorus and changes in plasma aluminum levels after discontinuation of aluminum-containing gels in children receiving dialysis. *J Pediatr.* 1986;108:767-70.
27. Storms LE, Chicella MF, Dice JE. Sevelamer therapy for pediatric end-stage renal disease. *Pharmacotherapy.* 2006; 26:410-3.
28. Mahdavi H, Kuizon BD, Gales B, Wang HJ, Elashoff RM, Salusky IB, et al. Sevelamer hydrochloride: an effective phosphate binder in dialyzed children. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18:1260-4; Epub 2003 Oct 30.
29. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62:245-52.
30. Langman CB. The epidemic of chronic kidney disease. *MedGenMed.* 2006;8:55.
31. Linhares ER, Jones DA, Round JM, Edwards RH. Effect of nutrition on vitamin D status: studies on healthy and poorly nourished Brazilian children. *Am J Clin Nutr.* 1984;39:625-30.
32. Maeda SS, Kunii IS, Hayashi L, Lazaretti-Castro M. The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40:1653-9; Epub 2007 Oct 29. 33. Marwaha RK, Nil T, Reddy DHK, Aggarwal R, Singh R, Sawhney RC, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:477-82.
34. Guillemant J, Cabrol S, Allemandou A, Peres G, Guillemant S. Vitamin D-dependent seasonal variation of PTH in growing male adolescents. *Bone.* 1995;17:513-6.
35. Saha H. Calcium and vitamin D homeostasis in patients with heavy proteinuria. *Clin Nephrol.* 1994;41:290-6.
36. Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, Ritz E. Calcium metabolism in early chronic renal failure: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 1991;162-9.
37. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357:266-81.
38. Nordal KP, Dahl E, Halse J, Attramadal A, Attramadal A, Flatmark A. Long-term low-dose calcitriol treatment in predialysis chronic renal failure: implications for the pathogenesis of hyperparathyroid bone disease? *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10:203-6.
39. Chesney RW, Moorthy AV, Eisman JA, Jax DK, Mazess RB, DeLuca HF. Increased growth after long-term oral 1alpha,25-vitamin D3 in childhood renal osteodystrophy. *N Engl J Med.* 1978;298:238-42.
40. Kuizon BD, Goodman WG, Juppner H, Boechat I, Nelson P, Gales B, et al. Diminished linear growth during intermittent calcitriol therapy in children undergoing CCPD. *Kidney Int.* 1998;53:205-11.
41. Brickman AS, Coburn JW, Sherrard DJ, Wong EG, Norman AW, Singer FR. Clinical effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in uremic patients with overt osteodystrophy. *Contrib Nephrol.* 1980;18:29-41.
42. Moriniere P, Esper NE, Viron B, Judith D, Bourgeon B, Farquet C, et al. Improvement of severe secondary hyperparathyroidism in dialysis patients by intravenous 1-alpha(OH) vitamin D3, oral CaCO3 and low dialysate calcium. *Kidney Int Suppl.* 1993;41:S121-4.
43. Sherrard DJ, Coburn JW, Brickman AS, Singer FR, Maloney N. Skeletal response to treatment with 1,25-dihydroxyvitamin D in renal failure. *Contrib Nephrol.* 1980;18:92-7.
44. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:1014-21.
45. Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR, Chon Y, Gales B, Segre GV, et al. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int.* 1994;46:1160-6.
46. Piraino B, Bernardini J, Holley J, Johnston JR, Perlmutter JA, Martis L. Calcium mass transfer in peritoneal dialysis patients using 2.5 mEq/l calcium dialysate. *Clin Nephrol.* 1992; 37:48-51.
47. Malberti F, Corradi B, Imbasciati E. Calcium mass transfer and kinetics in CAPD using calcium-free solutions. *Adv Perit Dial.* 1993;9:274-9.

- 
48. Weinreich T, Colombi A, Echterhoff HH, Mielke G, Nebel M, Ziegelmayer C, et al. Transperitoneal calcium mass transfer using dialysate with a low calcium concentration (1.0 mM). *Perit Dial Int.* 1993;13(suppl 2):S467-70.
  49. Sieniawska M, Roszkowska-Blaim M, Wojciechowska B. The influence of dialysate calcium concentration on the PTH level in children undergoing CAPD. *Perit Dial Int.* 1996;16(suppl1):S567-9.
  50. Banalagay EE, Bernardini J, Piraino B. Calcium mass transfer with 10-hour dwell time using 1.25 versus 1.75 mmol/L calcium dialysate. *Adv Perit Dial.* 1993;9:271-3.
  51. Fabrizi F, Bacchini G, Di Filippo S, Pontoriero G, Locatelli F. Intradialytic calcium balance with different calcium dialysate levels. Effects on cardiovascular stability and parathyroid function. *Nephron.* 1996;72:530-5.
  52. Fernández E, Borràs M, Pais B, Montoliu J. Low calcium dialysate stimulates parathormone secretion and its long-term use worsens secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6:132-5.
  53. Buijsen CG, Struijk DG, Huijgen HJ, Boeschoten EW, Wilmink JM. Can low-calcium peritoneal dialysis solution safely replace the standard calcium solution in the majority of chronic peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int.* 1996;16:497-504.
  54. Lefebvre A, de Vernejoul MC, Guerin J, Goldfarb B, Graulet AM, Morieux C. Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney Int.* 1989;36:1112-8.
  55. McSherry E, Morris RC Jr. Attainment and maintenance of normal stature with alkali therapy in infants and children with classic renal tubular acidosis. *J Clin Invest.* 1978;61:509-27.
  56. Langman CB. Renal osteodystrophy: a pediatric perspective. *Growth Horm IGF Res.* 2005;15(suppl A):42-7.
  57. Walter S, Reynolds A, Ridout D, Cantor T, Gao P, Rees L. Parathyroid hormone and its fragments in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:1242-8; Epub 2003 Oct 24.
  58. Walter S, Ledermann S, Trompeter R, van't Hoff W, Ridout D, Rees L. Catch-up growth with normal parathyroid hormone levels in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:1236-41; Epub 2003 Oct 30.
  59. Salusky IB, Goodman WG. Adynamic renal osteodystrophy: is there a problem? *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1978-85.
  60. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul MC. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1943-51.
  61. Querfeld U. The clinical significance of vascular calcification in young patients with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:478-84.
  62. Wong H, Mylrea K, Feber J, Drukker A, Filler G. Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI. *Kidney Int.* 2006;70:585-90; Epub 2006 Jun 21.
  63. Fivush BA, Jabs K, Neu AM, Sullivan EK, Feld L, Kohaut E, et al. Chronic renal insufficiency in children and adolescents: the 1996 annual report of NAPRTCS. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:328-37.
  64. Rees L, Rigden SP, Ward GM. Chronic renal failure and growth. *Arch Dis Child.* 1989;64:573-7.
  65. Baumann G. Growth hormone binding protein and free growth hormone in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 1996;10:328-30.
  66. Fine RN, Yadin O, Moulton L, Nelson PA, Boechat MI, Lippe BM. Five years experience with recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure. *J Pediatr Endocrinol.* 1994;7:1-12.
  67. Fine RN, Kohaut E, Brown D, Kuntze J, Attie KM. Long-term treatment of growth retarded children with chronic renal insufficiency, with recombinant human growth hormone. *Kidney Int.* 1996;49:781-5.
  68. Koch VH, Lippe BM, Nelson PA, Boechat MI, Sherman BM, Fine RN. Accelerated growth after recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure. *J Pediatr.* 1989;115:365-71.
  69. Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Wit JM, Wolff ED, de Jong MC, et al. Placebo-controlled double-blind cross-over trial of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. *Lancet.* 1991;388:585-90.
  70. Hokken-Koelega A, Mulder P, De Jong R, Lilien M, Donckerwolcke R, Groothof J. Long-term effects of growth hormone treatment on growth and puberty in patients with chronic renal insufficiency. Dutch randomized GH trials of children with growth retardation secondary to CRI. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:701-6.
  71. Van Dyck M, Gyssels A, Proesmans W, Nijs J, Eeckels R. Growth hormone treatment enhances bone mineralization in children with chronic renal failure. *Eur J Pediatr.* 2001;160:359-63.
  72. Wühl E, Haffner D, Nissel F. Short dialysed children respond less to growth hormone than patients prior to dialysis. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *Pediatr Nephrol.* 1996;10:294-8.
  73. Powell DR, Liu F, Baker BK, Hintz RL, Lee PD, Durham SK, et al. Modulation of growth factors by growth hormone in children with chronic renal failure. The Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int.* 1997;51:1970-9.
  74. Bérard E, Crosnier H, Six-Beneton A, Chevallier T, Cochat P, Broyer M. Recombinant human growth hormone treatment of children on hemodialysis. French Society of Pediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:304-10.
  75. Klaus G, Watson A, Edefonti A, Fischbach M, Rönholm K, Schaefer F, et al. European Pediatric Dialysis Working Group (EPDWG). Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:151-9; Epub 2005 Oct 25.