

Controle da hiperfosfatemia e manutenção da calcemia na DRC

Control of hyperphosphatemia and maintenance of calcemia in CKD

Autores

Aluizio Barbosa Carvalho ¹ 
 Fabiana Baggio Nerbass ² 
 Lilian Cuppari ¹ 

¹Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

²Fundação Pró-Rim, Joinville, SC, Brasil.

1. CONTROLE DOS NÍVEIS DE FÓSFORO E CÁLCIO SÉRICOS NA DRC

1.1 No caso de adultos com DRC E3a-5D, recebendo tratamento para redução da sobrecarga de fósforo, as decisões devem ser baseadas nos níveis séricos de fósforo, persistente ou progressivamente elevados (Opinião).

1.2 Em adultos com DRC E3a-5D, os níveis de fósforo devem ser mantidos dentro da faixa de normalidade (Evidência).

1.3 Em adultos com DRC E3a-5D, com hipercalcemia ou presença de calcificação vascular, os quelantes de fósforo contendo cálcio devem ser evitados (Evidência).

1.4 Em adultos com DRC E5D, a concentração de cálcio no dialisato deve ser preferencialmente 3,0 mEq/L (Opinião).

1.5 A adultos com DRC E3a-5D em tratamento para hiperfosfatemia, a dose de quelantes de fósforo à base de cálcio deve ser restrita (Opinião).

1.6 A adultos com DRC E3a-5D, o uso de quelantes de fósforo contendo alumínio deve ser evitado e, naqueles em diálise, a concentração de alumínio no dialisato deve ser continuamente monitorada (Evidência).

1.7 Para adultos com DRC E5D, com hiperfosfatemia persistente, medidas no sentido de aumentar a remoção de fósforo pela diálise devem ser implementadas (Opinião).

2. AVALIAÇÃO DA INGESTÃO DE FÓSFORO E ORIENTAÇÃO DIETÉTICA

2.1 A avaliação e a orientação quanto à ingestão de fósforo devem ser realizadas por nutricionista (Opinião).

2.2 Para adultos com DRC E3a-5D, recomenda-se avaliar e, se necessário, ajustar a ingestão de fósforo para manter a fosfatemia dentro da faixa de normalidade (Evidência). É aconselhável considerar a fonte alimentar de fósforo (animal, vegetal, aditivos de fósforo) (Opinião).

2.3 Para adultos com DRC E5D, o ajuste na ingestão de fósforo deve considerar a recomendação de ingestão de proteína de 1,0 a 1,2 g/kg peso/dia (Opinião).

2.4 Para adultos com DRC E3a-5, o ajuste na ingestão de fósforo deve considerar a recomendação de ingestão de proteína de 0,6 a 0,8 g/kg peso/dia (Opinião).

2.5 Adultos com DRC E3a-5D devem tomar quelantes de fósforo em refeições/lanches que contenham quantidade significativa de fósforo (Opinião).

RACIONAL

A hiperfosfatemia na DRC é resultante de alguns fatores principais: redução da depuração de fósforo (P) (renal e pelos métodos dialíticos), estado da remodelação óssea (alta ou baixa), uso de análogos da vitamina D, uso inadequado dos quelantes

Data de submissão: 16/06/2021.

Data de aprovação: 25/06/2021.

Correspondência para:
 Aluizio Barbosa Carvalho.
 E-mail: aluizio@uol.com.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-S105>



e ingestão excessiva de fósforo. A retenção de P e/ou a hiperfosfatemia estão entre os fatores que contribuem para o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário (HPS) em pacientes com DRC. A hiperfosfatemia também está associada à morbidade e mortalidade nesses pacientes, principalmente relacionadas aos eventos cardiovasculares^{1,2}. Os mecanismos pelos quais a retenção de P aumenta o risco de eventos cardiovasculares e de mortalidade ainda não estão totalmente elucidados^{3,4}. Esses mecanismos envolvem a transformação fenotípica das células musculares lisas da camada média dos vasos arteriais, induzidas pelo P ou indiretamente pelos efeitos da hiperfosfatemia sobre o PTH, desencadeando o HPS e a calcificação vascular^{5,6}. O racional para prevenir a retenção de P ou tratar a hiperfosfatemia estabelecida está no seu conhecido papel no desenvolvimento do HPS. Além disso, outros benefícios ainda não provados seriam a diminuição do risco de calcificação vascular e de tecidos moles, prevenção de eventos cardiovasculares e de progressão da DRC. As evidências disponíveis suportam que valores de P séricos, inferiores ou superiores aos da faixa de normalidade, se associam a piores desfechos, incluindo morte^{2,7}. Porém, os níveis recomendados de P, associados a um melhor prognóstico, são difíceis de determinar. Nos estágios 2-4 da DRC, estudos que avaliam esse aspecto são escassos. É sabido que níveis de P sérico acima de 3,5 mg/dL, em pacientes na fase pré-dialítica, estão associados ao aumento da mortalidade.⁸ No estágio 5D da DRC, os achados de estudos observacionais indicam diferentes valores associados a risco de complicações cardiovasculares ou morte. Porém, uma análise de uma coorte de 40 mil pacientes prevalentes em HD demonstrou que o risco de morte aumenta quando o P plasmático se encontra acima de 5,0 mg/dL². Assim, as evidências sugerem que níveis de P sérico dentro da faixa de normalidade estão associados a melhores desfechos. No entanto, ainda há necessidade de estudos de intervenção que possam identificar com maior precisão os níveis ideais de P para os pacientes com DRC. Estudos mostram que a concentração sérica de P se mantém dentro da faixa de normalidade até que a TFG decline para 20 a 30 mL/min.⁸

AValiação e Orientação Dietética

O tratamento da hiperfosfatemia envolve abordagem multidisciplinar, uma vez que sua causa é multifatorial e inclui não somente os aspectos dietéticos, mas também

os relacionados a remoção ineficiente de fósforo pela diálise, uso de análogos da vitamina D, características dos distúrbios do metabolismo mineral e ósseo, e uso inadequado dos quelantes de fósforo⁹.

É importante destacar que, antes de qualquer intervenção dietética, é fundamental conhecer o consumo alimentar do paciente. Ainda que os métodos de avaliação da ingestão alimentar tenham limitações, especialmente do ponto de vista quantitativo, usar vários recordatórios alimentares de 24 h, registro alimentar de vários dias, questionário de frequência alimentar ou até mesmo um levantamento detalhado da ingestão habitual, permite ao nutricionista com bom conhecimento sobre alimentos que são fonte de fósforo identificar se há e qual a influência da alimentação na hiperfosfatemia. Isso é fundamental para que não seja feito pré-julgamento equivocado e para que as restrições não sejam excessivas, situações que podem levar a baixa adesão e piora do estado nutricional e da qualidade da dieta, além de dificultar o estabelecimento e/ou a manutenção do vínculo com o paciente. Além disso, essa avaliação fornece subsídios para investigação de outras causas, especialmente quando não há relação clara entre a ingestão de fósforo e a hiperfosfatemia. Tradicionalmente, recomendava-se que a ingestão de fósforo deva ser mantida entre 800-1000 mg/dia, com o objetivo de manter a fosfatemia dentro de valores normais^{10,11}. No entanto, a eficácia dessa recomendação não foi estabelecida.

O fósforo está distribuído em grande variedade de alimentos sob as formas orgânica e inorgânica. O fósforo orgânico é encontrado naturalmente, sobretudo em alimentos que são fonte de proteínas, seja de origem vegetal ou animal. No entanto, o fósforo dos alimentos de origem animal é absorvido de forma mais eficiente no trato gastrointestinal (TGI) do que o de alimentos de origem vegetal (aproximadamente > 70% *vs.* < 40%, respectivamente)^{12,13}. Nos vegetais, boa parte do fósforo encontra-se complexado ao fitato (carboidrato não digerível pelas enzimas do TGI), dificultando sua absorção. Já o fósforo inorgânico, cuja absorção pelo TGI pode chegar a 100%, encontra-se nos aditivos químicos utilizados em alimentos processados e ultraprocessados. O consumo desses alimentos tem aumentado nas últimas décadas, o que pode contribuir para a ingestão excessiva de fósforo na população em geral e para sobrecarga de fósforo na DRC¹⁴. Outra potencial fonte de fósforo, em geral negligenciada, é proveniente de medicamentos e suplementos alimentares,

especialmente os que contêm uma gama variada de vitaminas e minerais¹⁵.

Conforme mostrado na Tabela 1, os principais alimentos fontes de fósforo são também aqueles ricos em proteínas, como carnes, ovos e laticínios (exceto manteiga). Na fase não dialítica da DRC, o controle da ingestão proteica (0,6 a 0,8 g/kg/dia) já limita a quantidade de fósforo da dieta, porém é importante lembrar que esse controle nem sempre é fácil de ser atingido e que os alimentos processados/ultraprocessados também podem contribuir de maneira importante para o total de fósforo ingerido.

Alguns ensaios clínicos controlados que avaliaram o efeito de uma dieta restrita em fósforo, associada ou não à dieta baixa em proteínas na fase não dialítica da DRC, observaram redução no fósforo sérico e urinário após a intervenção¹⁶. Nos estudos em que o controle da ingestão proteica foi ainda maior, como na dieta muito restrita em proteínas com suplementação com cetoácidos, o fósforo sérico também diminuiu de forma significativa na maioria deles¹⁷⁻¹⁹.

Os ajustes na ingestão de P devem ser feitos com cuidado, para não provocar redução excessiva da concentração sérica, visto que a hipofosfatemia pode indicar ingestão insuficiente de proteína, além de estar associada a um maior risco de morbimortalidade²⁰.

No estágio 5D da DRC (diálise), já que os métodos dialíticos são relativamente ineficientes na sua remoção,

é necessária a avaliação da ingestão de fósforo, bem como de outros fatores que contribuem para a hiperfosfatemia, quando o fósforo sérico se encontra persistentemente elevado. O ajuste na ingestão de fósforo deve ser feito com cautela, de forma a não comprometer a ingestão de proteína, que deve ser mantida entre 1,0 a 1,2 g/kg/dia nesse estágio da DRC. Os alimentos com alto teor de proteína são naturalmente ricos em P e contribuem com uma parte significativa do P ingerido. Uma forma de oferecer a quantidade necessária de proteína, com o menor teor possível de P, é selecionar os alimentos com menor relação P/proteína, conforme mostrado na Tabela 1. Um estudo com pacientes em hemodiálise demonstrou pela primeira vez que o risco de morte foi 2,37 vezes maior no maior tercil de ingestão de P quando comparado ao menor tercil, e o risco também foi maior no grupo de pacientes com relação P/proteína da dieta acima de 16 mg/g.²¹ Além disso, é importante reduzir alimentos processados que contêm aditivos à base de P (ácido fosfórico, polifosfatos e pirofosfatos), como alimentos semiprontos, os chamados *fast-foods*, embutidos, queijos processados, produtos instantâneos, biscoitos, cereais matinais e refrigerantes à base de cola. Um estudo nacional encontrou concentrações de fósforo bastante elevadas nos produtos industrializados nacionais comumente consumidos por pacientes em diálise na região Sudeste²². Há evidência de que a restrição de alimentos que contêm aditivos de P promove redução

TABELA 1 PRINCIPAIS ALIMENTOS QUE SÃO FONTE DE PROTEÍNAS E FÓSFORO

Alimento	Quantidade (g)	Medida caseira	P (mg)	Proteína (g)	Relação P/proteína (mg/g)
Carne de frango	80	1 filé de peito médio	150	23	6,5
Carne de porco	80	1 bisteca média	147	21,2	6,9
Carne bovina	85	1 bife médio	209	26	8
Pescada branca	84	1 filé médio	241	20,6	11,7
Ovo inteiro	50	1 unidade	90	6	15
Clara de ovo	30	1 unidade	4,3	3,3	1,3
Fígado de boi	85	1 bife médio	404	22,7	17,8
Sardinha	34	1 unidade	170	8,4	20,2
Presunto	48	2 fatias médias	136	14	9,7
Queijo prato	30	2 fatias finas	153	7,5	20,4
logurte	120	1 pote pequeno	159	6,3	25,2
Leite	150	1 copo americano	140	4,9	28,6
Soja cozida	54	5 colheres de sopa	130	9	14,5
Feijão cozido	154	1 concha média	133	6,9	19,3
Amendoim	50	1 pacote pequeno	253	13	19,9
Chocolate	40	1 barra pequena	92	3	30,7

na fosfatemia em pacientes em HD²³. Um ensaio clínico randomizado e controlado, também realizado no Brasil, mostrou redução importante e significativa da fosfatemia em pacientes que receberam orientação nutricional para evitar o consumo de alimentos processados e preferir os *in natura*, com a manutenção do consumo proteico²⁴. Uma orientação dietética individualizada por nutricionistas, associada a programas de educação nutricional, é fundamental para melhorar a adesão do paciente²⁵. Uma meta-análise recente, que incluiu apenas estudos controlados e randomizados que utilizaram estratégias para melhorar a adesão ao tratamento da hiperfosfatemia, encontrou redução significativa nas concentrações de fósforo em pacientes submetidos às intervenções²⁶. No Quadro 1 estão demonstradas as quatro orientações gerais recomendadas pelas diretrizes da National Kidney Foundation²⁷.

Uma ferramenta que pode ser utilizada para auxiliar a orientação nutricional é o *Guia alimentar para a população brasileira*. O guia classifica os alimentos em categorias de acordo com o nível de processamento empregado em sua produção (alimentos *in natura* ou minimamente processados, alimentos processados e alimentos ultraprocessados) e recomenda que os primeiros sejam a base da alimentação dos brasileiros. Pode ser usado também para orientação dos pacientes com doença renal crônica, particularmente aqueles que necessitam do controle da fosfatemia. O guia ainda aborda os aspectos econômicos, sociais, comportamentais

e culturais que podem ser úteis para a orientação dos pacientes com hiperfosfatemia²⁸.

QUELANTES DE FÓSFORO

Considerando-se as limitações associadas à restrição de P e à remoção de P pela diálise, os quelantes de P são necessários a quase todos os pacientes submetidos à diálise. Em teoria, os quelantes de P deveriam prevenir ou tratar a hiperfosfatemia. No entanto, na prática clínica observa-se que o efeito dos quelantes é limitado. Os principais quelantes de P utilizados em nosso meio, bem como suas características, estão listados na Tabela 2.

A escolha do tipo de quelante e a dose a ser prescrita dependerão de alguns fatores. Primeiramente, nas refeições em que a quantidade de P é maior, o quelante deve ser prescrito em maior quantidade e, naquelas refeições em que não há alimentos ricos em P, não há necessidade de quelante. Lanches ou alimentos com elevada quantidade de P, ingeridos a qualquer momento, devem ser sempre associados aos quelantes. Não existem doses estabelecidas para a prescrição de quelantes baseadas na quantidade de P da alimentação. Dessa forma, como o hábito alimentar é dinâmico e o consumo de fontes de fósforo varia entre os dias e as refeições, orientar o paciente em relação à necessidade de tomar ou não o quelante dependendo do consumo em determinada refeição é essencial para melhorar o processo de quelação desse mineral. O acompanhamento frequente é a melhor maneira de avaliar a adequação

QUADRO 1 RECOMENDAÇÕES AOS PACIENTES PARA CONTROLE DA FOSFATEMIA

1. Escolher preferencialmente alimentos *in natura*, com menor biodisponibilidade de fosfato.
2. Quando consumir alimentos processados, escolher os que não têm aditivos de fósforo na composição.
3. Dar preferência às fontes de proteínas com menor relação mg de fósforo por g de proteína.
4. Recomendar preparar as refeições em casa, preferindo, sempre que necessário, métodos de cozimentos úmidos, como a fervura, sempre descartando a água do cozimento.

Fonte: Diretrizes da National Kidney Foundation.

TABELA 2 PRINCIPAIS QUELANTES DE FÓSFORO COM SUAS RESPECTIVAS CARACTERÍSTICAS

Quelante	Poder quelante	Vantagens	Efeitos adversos
Carbonato de cálcio (40% de cálcio elementar)	Baixo	Baixo custo	– Constipação – Hipercalcemia e calcificação metastática
Acetato de cálcio (25% de cálcio elementar)	Moderado	Maior poder quelante com menor oferta de cálcio que o carbonato de cálcio	– Constipação e náuseas – Hipercalcemia e calcificação metastática
Cloridrato de sevelamer	Moderado	Não contém alumínio ou cálcio	– Diarreia ou constipação, flatulência, náuseas e dispepsia

da prescrição, fazendo ajustes, quando necessário. Os quelantes devem ser ingeridos juntamente com a alimentação, de forma a permitir a melhor mistura com os alimentos. É importante que o paciente compreenda como agem os quelantes, para que se obtenha a melhor adesão e, conseqüentemente, os melhores resultados.

Outra consideração é quanto aos níveis de Ca séricos. Pacientes com hipercalcemia ou calcificação vascular não devem utilizar quelantes que contenham Ca, e para aqueles com calcemia no limite superior da normalidade, a dose prescrita de quelantes à base de Ca deve ser bastante cautelosa. Se essa for a única opção, usar acetato de Ca. Em suma, em pacientes recebendo tratamento para redução de P, a dose de quelantes contendo Ca deve ser restrita²⁹.

Caso haja contraindicação ao uso de quelantes à base de Ca, o cloridrato de sevelamer deve ser sempre empregado. Uma atenção deve ser dada àqueles pacientes em uso de 1,25-hidroxivitamina D (calcitriol), já que esse hormônio promove aumento na absorção intestinal de Ca e de P. A observação e o acompanhamento dos níveis de PTH ao longo do tratamento também são necessários, pois muitas vezes o HPS se mostra resistente ao tratamento clínico, situação que inviabiliza a diminuição do P sérico, mesmo com a restrição dietética e utilização maciça de quelantes. Além disso, na situação oposta, ou seja, no hipoparatiroidismo relativo, quando a remodelação óssea está diminuída, a reduzida incorporação de P pelo osso faz com que a hiperfosfatemia se mantenha. Nesses dois casos, outras opções de tratamento devem ser consideradas, sendo importante que o paciente seja informado quanto às razões da falha no tratamento. A avaliação do tratamento proposto deve acontecer periodicamente, para que ajustes dietéticos e medicamentosos possam ser realizados.

Finalmente, o sucesso da terapia depende fundamentalmente da participação do paciente. Assim, as orientações devem ser claras e objetivas e toda a equipe multiprofissional deve estar envolvida, especialmente o nutricionista. Quando o controle dietético e o uso de quelantes de P são insuficientes, mudanças na prescrição de diálise podem ser medidas coadjuvantes. O tratamento dialítico convencional é insuficiente para manter um balanço negativo de P na maioria dos pacientes em diálise. Tal fato torna-se óbvio quando comparamos a capacidade de depuração de P de uma sessão de 4 horas de HD, que é de aproximadamente

900 mg de P³⁰, com a quantidade diária ingerida, que é de até 1.000 mg/dia, contida em uma dieta preconizada com 1,0 a 1,2 g de proteína/kg/dia²⁷. Mesmo alterações na composição e no fluxo do dialisato, assim como no tipo de membrana capilar, não se mostram efetivas na melhora da depuração de P^{31,32}. Já a diálise peritoneal (DP) pode prover um controle do P um pouco melhor que a HD, porém ainda insuficiente³³.

A remoção inadequada do P pela HD convencional decorre de sua própria cinética. O P é um elemento predominantemente intracelular. Durante a primeira hora de uma sessão de HD, ocorre uma rápida remoção de P, que atinge o seu pico por volta dos 120 minutos. A partir daí, a taxa de remoção cai e se mantém em torno da metade daquela da fase inicial, sem que haja, porém, alteração do P sérico. Finalmente, pode haver um rebote pós-dialítico no qual os níveis de P podem até mesmo exceder os do início da sessão de diálise^{30,34}. Portanto, a cinética da remoção do P obedece a um modelo de duas fases. Inicialmente, ocorre a remoção do P do compartimento extracelular, seguida por um fluxo de P do meio intra para o extracelular, o que mantém seu nível sérico constante ao longo do restante do tratamento. São justamente a velocidade de efluxo de P para o dialisato durante as primeiras horas de diálise e a velocidade de mobilização entre os compartimentos intra e extracelular que limitam a remoção do P. Daí, a frequência e a duração das sessões de diálise se correlacionarem diretamente com o controle adequado da fosfatemia.

Os efeitos de novos padrões de HD, como a diária, a prolongada noturna e a hemodiafiltração, sobre o controle do P têm sido estudados³⁵⁻³⁹. Um achado universal desses estudos é o melhor controle do P, com redução ou mesmo interrupção do uso de quelantes de P. Além disso, obtém-se melhor controle do PTH e do produto Ca x P³⁸. Embora promissoras, nem todas essas modalidades dialíticas fazem parte da nossa prática diária. Nos casos de hiperfosfatemia grave, podemos sempre lançar mão do aumento no número de sessões semanais de diálise ou de sua duração, embora, por vezes, haja resistência por parte do paciente, em razão da interferência direta em seu cotidiano. Além disso, uma vez que a HD convencional é um método limitado para o controle do P, são de extrema importância a assiduidade do paciente e a manutenção da adequação de diálise, evitando-se a redução do tempo de tratamento, prática que vem tornando-se frequente em nosso meio.

REFERÊNCIAS

- London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Sep;18(9):1731-40. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg414>
- 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 Aug;15(8):2208-18. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000133041.27682.A2>
- Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Dec;15(12):2959-64. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000145894.57533.C4>
- Kavanaugh MP, Kabat D. Identification and characterization of a widely expressed phosphate transporter/retrovirus receptor family. *Kidney Int*. 1996 Apr;49(4):959-63. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.135>
- Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V, Canalejo A, Sabate L, Cruz LF, et al. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Oct;9(10):1845-52. <https://doi.org/10.1681/ASN.V9101845>
- 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 May 18;342(20):1478-83. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005183422003>
- Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis*. 1990 May 1;15(5):P458-82. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)70364-5](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)70364-5)
- Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Feb;16(2):520-8. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004070602>
- Sherman RA, Mehta O. Phosphorus and potassium content of enhanced meat and poultry products: implications for patients who receive dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Aug;4(8):1370-3. <https://doi.org/10.2215/CJN.02830409>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO - Diagnosis, evaluation, prevention and treatment of CKD-MBD. *Kidney Int*. 2009 Aug;76 Suppl 113:S1-130.
- Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, Wanner C, Basci A, Canaud B, et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 May;22 Suppl 2:ii45-87. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm020>
- Karp H, Ekholm P, Kemi V, Itkonen S, Hirvonen T, Närkki S, et al. Differences among total and in vitro digestible phosphorus content of plant foods and beverages. *J Ren Nutr*. 2012 Jul 1;22(4):P416-22. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2011.04.004>
- Karp H, Ekholm P, Kemi V, Hirvonen T, Lamberg-Allardt C. Differences among total and in vitro digestible phosphorus content of meat and milk products. *J Ren Nutr*. 2012 May 1;22(3):P344-9. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2011.07.004>
- Benini O, D'Alessandro C, Gianfaldoni D, Cupisti A. Extra-phosphate load from food additives in commonly eaten foods: a real and insidious danger for renal patients. *J Ren Nutr*. 2011 Jul 1;21(4):P303-8. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2010.06.021>
- Sherman RA, Ravella S, Kapoian T. A dearth of data: the problem of phosphorus in prescription medications. *Kidney Int*. 2015 Jun 1;87(6):P1097-9. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.67>
- Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1991 Jan 10;324(2):78-84. <https://doi.org/10.1056/NEJM199101103240202>
- Feiten SF, Draibe SA, Watanabe R, Duenhas MR, Baxmann AC, Nerbass FB, et al. Short-term effects of a very-low-protein diet supplemented with ketoacids in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Eur J Clin Nutr*. 2005 Jan 1;59(1):129-36. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602050>
- Garneata L, Stancu A, Dragomir D, Stefan G, Mircescu G. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Jul;27(7):2164-76. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015040369>
- Mircescu G, Gârneață L, Stancu SH, Căpușă C. Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2007 May 1;17(3):P179-88. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2006.12.012>
- Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis*. 1990 May 1;15(5):P458-82. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)70364-5](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)70364-5)
- Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Bross R, Benner D, Kopple JD. Association of dietary phosphorus intake and phosphorus to protein ratio with mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Apr;5(4):683-92. <https://doi.org/10.2215/CJN.08601209>
- Watanabe MT, Araujo RM, Vogt BP, Barretti P, Caramori JCT. Most consumed processed foods by patients on hemodialysis: alert for phosphate-containing additives and the phosphate-to-protein ratio. *Clin Nutr ESPEN*. 2016 Aug 1;14:P37-41. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.05.001>
- Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, Machekano R, Love TE, Porter D, et al. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Feb 11;301(6):629-35. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.96>
- de Fornasari MLL, dos Santos Sens YA. Replacing phosphorus-containing food additives with foods without additives reduces phosphatemia in end-stage renal disease patients: a randomized clinical trial. *J Ren Nutr*. 2017 Mar 1;27(2):P97-105. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2016.08.009>
- Nisio JM, Bazanelli AP, Kamimura MA, Lopes MGG, Ribeiro FSM, Vasseli P, et al. Impacto de um Programa de Educação Nutricional no Controle da Hiperfosfatemia de Pacientes em Hemodiálise. *J Bras Nefrol*. 2007 Sep;29(3):152-7.
- Vervloet MG, van Ballegooijen AJ. Prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018 May 1;93(5):P1060-72. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.036>
- Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero J-J, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis*. 2020 Sep 1;76(3 Suppl 1):S1-107. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.006>
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira. 2nd ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014. 156p.
- Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int*. 2017 Jul 1;92(1):P26-36. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.006>
- Hou SH, Zhao J, Ellman CF, Hu J, Griffin Z, Spiegel DM, et al. Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. *Am J Kidney Dis*. 1991 Aug 1;18(2):P217-24. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80882-1](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80882-1)
- Zucchelli P, Santoro A. Inorganic phosphate removal during different dialytic procedures. *Int J Artif Organs*. 1987 May 1;10(3):173-8. <https://doi.org/10.1177/039139888701000308>
- Chauveau P, Poignet JL, Kuno T, Bonete R, Kerembrun A, Naret C, et al. Phosphate removal rate: a comparative study of five

- high-flux dialysers. *Nephrol Dial Transplant*. 1991 Feb;6 Suppl 2:114-5. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.59780190.x>
33. Cannata-Andía JB, Rodríguez-García M. Hyperphosphataemia as a cardiovascular risk factor - how to manage the problem. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 11:16-9. https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_11.16
 34. Minutolo R, Bellizzi V, Cioffi M, Iodice C, Giannattasio P, Andreucci M, et al. Postdialytic rebound of serum phosphorus: pathogenetic and clinical insights. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Apr;13(4):1046-54. <https://doi.org/10.1681/ASN.V1341046>
 35. Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, Wallace L, Sit W, Vas S, et al. Slow nocturnal home hemodialysis at the Wellesley Hospital. *Adv Ren Replace Ther*. 1996 Apr 1;3(2):P133-6. [https://doi.org/10.1016/S1073-4449\(96\)80053-7](https://doi.org/10.1016/S1073-4449(96)80053-7)
 36. Kooistra M, Vos J, Koomans H, Vos PF. Daily home haemodialysis in the Netherlands; effects on metabolic control, hemodynamics, and quality of life. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Nov 1;13(11):2853-60. <https://doi.org/10.1093/ndt/13.11.2853>
 37. Mucsi I, Hercz G, Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int*. 1998 May 1;53(5):P1399-404. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00875.x>
 38. Lindsay RM, Alhejaili F, Nesrallah G, Leitch R, Clement L, Heidenheim AP, et al. Calcium and phosphate balance with quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003 Jul 1;42 Suppl 1:24-9. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(03\)00534-1](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(03)00534-1)
 39. Zupančič T, Ponikvar R, Gubenšek J, Buturović-Ponikvar J. Phosphate removal during long nocturnal hemodialysis/hemodiafiltration: a study with total dialysate collection. *Ther Apher Dial*. 2016 Jun;20(3):267-71. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12435>