

Visão geral da osteodistrofia renal no Brasil: um estudo transversal

Overview of renal osteodystrophy in Brazil: a cross-sectional study

Autores

Cynthia E.M. Carbonara^{1,4} 
 Noemi A.V. Roza⁴ 
 Luciene M. dos Reis² 
 Aluizio B. Carvalho³ 
 Vanda Jorgetti² 
 Rodrigo Bueno de Oliveira^{1,4} 

¹Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Divisão de Nefrologia, Campinas, SP, Brasil.

²Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Laboratório de Fisiopatologia Renal, São Paulo, SP, Brasil.

³Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

⁴Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas da Campinas, Laboratório para o Estudo do Metabolismo Mineral e Ósseo em Nefrologia, Campinas, SP, Brasil.

Data de submissão: 01/10/2022.

Data de aprovação: 02/03/2023.

Data de publicação: 08/05/2023.

Correspondência para:

Rodrigo Bueno de Oliveira.
 E-mail: rbo@unicamp.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2022-8239-JBN-2022-0146pt>

RESUMO

Introdução: O perfil epidemiológico da osteodistrofia renal (OR) está mudando com o tempo e estudos transversais fornecem informações essenciais para melhorar cuidados e políticas de saúde. O *Registro Brasileiro de Biópsia Óssea* (REBRABO) é uma coorte nacional multicêntrica prospectiva que inclui pacientes com doença renal crônica (DRC) submetidos à biópsia óssea. O REBRABO visa fornecer informações clínicas sobre OR. O principal objetivo desta subanálise foi descrever o perfil da OR, incluindo associações clinicamente relevantes. **Métodos:** De Ago/2015 a Dez/2021, 511 pacientes com DRC que realizaram biópsia óssea foram incluídos na plataforma REBRABO. Excluíram-se os pacientes sem laudo de biópsia óssea (N = 40), TFG > 90 mL/min (N = 28), sem consentimento assinado (N = 24), fragmentos ósseos inadequados para diagnóstico (N = 23), biópsia óssea indicada por especialidade que não a nefrologia (N = 6), e < 18 anos de idade (N = 4). Foram analisados dados clínico-demográficos (por exemplo, idade, sexo, etnia, etiologia da DRC, tempo da diálise, comorbidades, sintomas e complicações relacionadas à OR), laboratoriais (níveis séricos de cálcio total, fosfato, paratormônio, fosfatase alcalina, 25-hidroxivitamina D e hemoglobina), e OR (diagnóstico histológico). **Resultados:** Dados de 386 indivíduos foram considerados nesta subanálise do REBRABO. A idade média foi 52 (42–60) anos; 198 (51%) eram homens; 315 (82%) estavam em hemodiálise. Osteíte fibrosa (OF) [163 (42%)], doença óssea adinâmica (DOA) [96 (25%)] e osteodistrofia urêmica mista (OUM) [83 (21%)] foram os diagnósticos mais frequentes de OR na amostra; 203 (54%) apresentaram diagnóstico de osteoporose, 82 (56%) calcificação vascular; 138 (36%) acúmulo ósseo de alumínio, e

ABSTRACT

Introduction: The epidemiologic profile of renal osteodystrophy (ROD) is changing over time and cross-sectional studies provide essential information to improve care and health policies. The *Brazilian Registry of Bone Biopsy* (REBRABO) is a prospective, national multicenter cohort that includes patients with chronic kidney disease (CKD) undergoing bone biopsy. REBRABO aims to provide clinical information on ROD. The main objective of this subanalysis was to describe the profile of ROD, including clinically relevant associations. **Methods:** From Aug/2015 to Dec/2021, 511 patients with CKD who performed bone biopsy were included in the REBRABO platform. Patients with no bone biopsy report (N = 40), GFR > 90 mL/min (N = 28), without assigned consent (N = 24), bone fragments inadequate for diagnosis (N = 23), bone biopsy indicated by a specialty other than nephrology (N = 6), and <18 years old (N = 4) were excluded. Clinical-demographic data (e.g., age, sex, ethnicity, CKD etiology, dialysis vintage, comorbidities, symptoms, and complications related to ROD), laboratory (e.g., serum levels of total calcium, phosphate, parathormone, alkaline phosphatase, 25-hydroxyvitamin D, and hemoglobin), and ROD (e.g., histological diagnosis) were analyzed. **Results:** Data from 386 individuals were considered in this subanalysis of REBRABO. Mean age was 52 (42–60) years; 198 (51%) were male; 315 (82%) were on hemodialysis. Osteitis fibrosa (OF) [163 (42%)], adynamic bone disease (ABD) [96 (25%)] and mixed uremic osteodystrophy (MUO) [83 (21%)] were the most frequent diagnosis of ROD in our sample; 203 (54%) had the diagnosis of osteoporosis, 82 (56%) vascular calcification; 138 (36%) bone aluminum accumulation, and 137 (36%) iron intoxication; patients with high turnover were prone to present a higher frequency of symptoms. **Conclusions:** A high proportion of patients were diagnosed

137 (36%) intoxicação por ferro; pacientes com remodelação óssea aumentada eram propensos a apresentar maior frequência de sintomas. **Conclusões:** Uma alta proporção de pacientes foi diagnosticada com OF e DOA, assim como osteoporose, calcificação vascular e sintomas clínicos.

Descritores: Insuficiência Renal Crônica; Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica.

with OF and ABD, as well as osteoporosis, vascular calcification and clinical symptoms.

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic; Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder.

INTRODUÇÃO

A osteodistrofia renal (OR) é uma complicação comum da doença renal crônica (DRC) associada a fraturas ósseas, calcificação vascular e diminuição da qualidade de vida¹⁻³. Nos últimos 40 anos, a disponibilidade de novos medicamentos e melhorias nos tratamentos de diálise mudaram o perfil epidemiológico da OR⁴⁻⁶. Alguns autores observaram uma prevalência dominante de doença óssea adinâmica (DOA), enquanto outros relataram uma predominância de osteíte fibrosa (OF)^{7,8}.

O relato de séries de casos e coortes envolvendo pacientes com OR retrata diferenças geográficas e étnicas^{7,8}, que também podem estar relacionadas a disparidades no acesso ao tratamento e padrões heterogêneos de qualidade no cuidado prestado⁹⁻¹¹. Informações regionais relacionadas à OR podem ser importantes para suportar alterações nas políticas de saúde e para reconhecer padrões locais importantes.

O *Registro Brasileiro de Biópsia Óssea* (REBRABO) é uma coorte multicêntrica nacional prospectiva que tem como objetivo fornecer informações clínicas sobre OR¹². Esta breve comunicação representa uma atualização a partir de dados publicados anteriormente pelo REBRABO⁸. O principal objetivo desta subanálise foi descrever o perfil da OR, incluindo associações clinicamente relevantes. O objetivo secundário foi explorar as diferenças regionais na OR.

MÉTODOS

Este estudo foi conduzido como uma subanálise dos dados do REBRABO. Durante o período de agosto de 2015 a dezembro de 2021, foram incluídos no REBRABO 511 pacientes com DRC que realizaram biópsia óssea. Os critérios de exclusão foram: ausência de laudo de biópsia óssea (N = 40), TFG > 90 mL/

min (N = 28), sem consentimento assinado (N = 24), fragmentos ósseos inadequados para diagnóstico (N = 23), biópsia óssea indicada por uma especialidade que não a nefrologia (N = 6), e < 18 anos de idade (N = 4). O comitê de ética local aprovou o protocolo de estudo (CAAE 4131141.6.0000.5404), e as atividades de pesquisa relatadas são consistentes com a Declaração de Helsinque.

Todos os dados clínicos, demográficos e laboratoriais foram coletados com referência à data da biópsia óssea utilizando formulários eletrônicos padrão disponíveis no sistema web REBRABO. Os dados basais foram inseridos por um nefrologista que realizou a biópsia óssea e validados por um único pesquisador. Os seguintes dados foram considerados: idade, sexo, etnia, etiologia da DRC, tempo e modalidade de diálise, comorbidades, sintomas e complicações relacionadas à OR, medicamentos relacionados à DMO-DRC, níveis séricos de cálcio total, fosfato, paratormônio, fosfatase alcalina, 25-hidroxivitamina D, e hemoglobina. Consideramos o intervalo recomendado para os níveis séricos da seguinte forma: cálcio (8,8–10,2 mg/dL), fosfato (3,5–5,0 mg/dL), paratormônio ($\geq 15 - \leq 65$ pg/mL), e 25-vitD (30–60 ng/mL). O diagnóstico de calcificação vascular e fratura óssea baseou-se nas informações do nefrologista que realizou a biópsia óssea.

Os fragmentos ósseos foram obtidos por meio de biópsias ósseas transilíacas utilizando uma trefina elétrica após pré-marcação com tetraciclina (3 dias) administrada em dois períodos separados. Fragmentos ósseos não descalcificados foram submetidos a um processamento padrão para estudos histológicos¹³. As seções ósseas foram coradas com azul de toluidina. O conteúdo ósseo de Al foi identificado por coloração por solocromo-azurina, e o ferro foi identificado

por coloração de Perls. Considerou-se acúmulo de Al ou intoxicação por ferro quando $\geq 30\%$ da superfície estava coberta. As amostras de pacientes individuais foram classificadas como apresentando OF, osteodistrofia urêmica mista (OUM), DOA, osteomalacia (OM), alterações normais/menores, osteoporose, acúmulo ósseo de alumínio (Al), e intoxicação por ferro.

As variáveis contínuas são relatadas como médias \pm DPs ou medianas e intervalos interquartis. Os dados categóricos são relatados como frequências e porcentagens. O teste de Mann-Whitney e o teste X^2 foram aplicados para comparações. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Um valor de p bilateral $< 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Foram considerados em nossa análise os dados de 386 indivíduos. Os pacientes eram relativamente jovens, 51% eram homens, 41% caucasianos, e 15% apresentavam diagnóstico de diabetes. Informações detalhadas são fornecidas na Tabela 1.

Um total de 315 (82%) pacientes estavam em hemodiálise, 31 (8%) em diálise peritoneal e 40 (10%) em manejo conservador; 73 (19%) pacientes haviam sido submetidos à paratireoidectomia; 236 (61%) pacientes estavam tomando cloridrato de sevelâmer, 104 (27%) sais de cálcio, 104 (27%) ativadores de receptores da vitamina D, 66 (17%) vitamina D nativa, e 98 (25%) cloridrato de cinacalcete.

DIAGNÓSTICO DE OR

As principais indicações para biópsia óssea foram: suspeita de acúmulo ósseo de Al em 133 (34%) pacientes, protocolo de pesquisa em 114 (29%), dor

TABELA 1 DADOS CLÍNICOS E BIOQUÍMICOS GERAIS

	N = 386
Idade (anos)	52 (42–60)
Índice de massa corporal (kg/m ²)	24,1 (22–27)
Sexo (masculino; N, %)	198 (51)
Etnia (Caucasiana; N, %)	160 (41)
Diabetes mellitus (N, %)	57 (15)
Doença cardiovascular prévia (N, %)	36 (9)
Etiologia da DRC (N, %)	
Hipertensão	105 (27)
Glomerulonefrite crônica	94 (24)
Diabetes <i>mellitus</i>	46 (12)
Tempo de diálise (meses)	84 (36–156)
Hemoglobina (g/dL)	11,5 (10–13)
Cálcio total (mg/dL)	9,3 (8,6–9,9)
Fosfato (mg/dL)	4,9 (3,9–6,2)
Paratormônio (pg/mL)	233 (63–783)
Fosfatase alcalina (UI/L)	124 (79–225)
25-vitamina D (ng/mL)	29 (21–38)

óssea refratária em 55 (14%) e hipercalcemia/fosfatemia refratária em 33 (8%). OF [163 (42%) pacientes], DOA [96 (25%) pacientes], e OUM [83 (21%)] foram as formas mais comumente diagnosticadas de OR, seguidas por 19 (5%) pacientes com OM e 25 (6%) com alterações normais/menores. (Figura 1).

Um total de 196 (52%) pacientes apresentaram mineralização óssea anormal; 203 (54%) pacientes receberam um diagnóstico de osteoporose; 31 (27%) pacientes apresentavam doença óssea de baixa remodelação e haviam sido submetidos à paratireoidectomia; 138 (36%) pacientes tiveram um diagnóstico de acúmulo ósseo de Al e 137 (36%) de intoxicação por ferro.

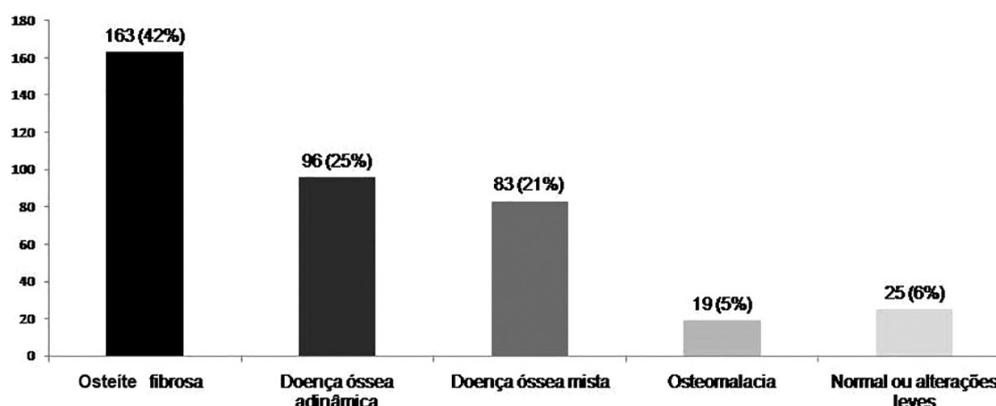


Figura 1. Frequência observada de osteodistrofia renal.

PREVALÊNCIA DE SINTOMAS, CALCIFICAÇÃO VASCULAR E COMPLICAÇÕES ÓSSEAS

Uma alta prevalência de sintomas, calcificação vascular e complicações ósseas foi detectada em nossa amostra. Os pacientes com doença óssea de alta remodelação foram mais propensos a apresentar maior prevalência de fraqueza, dor óssea, mialgia e prurido do que aqueles com baixa remodelação. (Tabela 2). Não foram observadas diferenças na prevalência de sintomas, calcificação vascular e complicações ósseas de acordo com o volume ou mineralização ósseos [exceção para mialgia: pacientes com mineralização anormal eram mais propensos a apresentar mialgia [69 (60%) *vs.* 46 (40%); $p = 0,04$].

EFEITOS DA OR EM BIOMARCADORES SÉRICOS

A proporção de pacientes que estavam dentro do intervalo recomendado de níveis séricos de cálcio foi de 54% (210 pacientes), de fosfato foi de 34% (132 pacientes), de paratormônio foi de 30% (116 pacientes), e de 25-hidroxivitamina D foi de 43% (76 pacientes). A hiperfosfatemia foi observada em 48% (185 pacientes), enquanto a hipercalcemia foi observada em 16% (60 pacientes).

Pacientes com doença óssea de alta remodelação eram mais propensos a apresentar níveis séricos de P fora do intervalo recomendado do que pacientes com baixa remodelação [186 (75%) *vs.* 61 (25%); $p = 0,001$]. Os pacientes com mineralização óssea anormal eram mais propensos a apresentar níveis séricos de P fora do intervalo recomendado do que

TABLE 2 PREVALÊNCIA DE SINTOMAS, CALCIFICAÇÃO VASCULAR E COMPLICAÇÕES ÓSSEAS DE ACORDO COM A REMODELAÇÃO ÓSSEA

	Todos	Alto T	Baixo T	p
<i>Sintomas clínicos (N, %)</i>				
Fraqueza	163 (46)	137 (84)	26 (16)	0,001
Dor óssea	130 (37)	103 (79)	27 (21)	0,03
Mialgia	108 (31)	88 (81)	20 (18)	0,01
Prurido	54 (15)	46 (85)	8 (15)	0,02
<i>Calcificação vascular (N, %)</i>	74 (55)	60 (81)	14 (19)	0,13
<i>Complicações ósseas e musculares (N, %)</i>				
Fratura óssea	65 (18)	47 (72)	18 (28)	0,95
Deformidade óssea	61 (17)	40 (66)	21 (34)	0,17
Ruptura do tendão	14 (4)	10 (71)	4 (29)	0,92

T, turnover.

aqueles com mineralização normal [118 (47%) *vs.* 132 (53%); $p = 0,007$]. Não foram observadas outras diferenças de acordo com a remodelação, mineralização e volume ósseos.

A INFLUÊNCIA DA REGIÃO GEOGRÁFICA NA OR

Um total de 300 (78%) biópsias ósseas foram da região Sudeste, 74 (19%) do Nordeste, 8 (2%) do Norte, 3 (1%) do Centro-Oeste, e 1 (0,3%) do Sul. O tipo de OR, a frequência de osteoporose e a intoxicação por ferro não sofreram alterações de acordo com a região geográfica ($p = 0,08, 0,45, e 0,36$, respectivamente).

No entanto, observamos uma ocorrência distinta de acúmulo ósseo de alumínio entre as regiões. Todas as amostras de biópsias ósseas do Norte (8, 100%) apresentaram acúmulo de alumínio, enquanto a frequência em biópsias ósseas do Nordeste foi de 31 (42%), do Sudeste 98 (33%) e do Centro-Oeste 1 (33%) ($p = 0,02$).

DISCUSSÃO

Nosso estudo mostra os seguintes achados: (1) OF e DOA foram as formas mais frequentes de OR; (2) osteoporose e calcificação vascular foram detectadas em quase metade da amostra, enquanto Al e mais de um terço dos pacientes apresentaram deposição de ferro no osso; (3) pacientes com OR, especialmente aqueles com doença óssea de alta remodelação, apresentaram alta frequência de sintomas clínicos; e (4) uma elevada proporção de pacientes das regiões Norte e Nordeste apresentaram acúmulo ósseo de Al.

Em comparação com um relatório anterior⁸, houve uma diminuição na prevalência de OF (de 50% para 42%) e um aumento de DOA (de 16% para 25%), com a prevalência de osteoporose (de 44% para 54%) e o acúmulo de Al (de 38% para 36%) quase mantendo-se ao longo do tempo.

A alta frequência de OF em comparação com coortes da Europa e EUA⁷ pode refletir disparidades nacionais no acesso ao tratamento, especialmente o acesso à paratireoidectomia, e diferentes padrões de qualidade nos cuidados prestados¹⁴⁻¹⁶. A alta proporção de acúmulo ósseo de Al, especialmente nas regiões Norte e Nordeste, sugere a necessidade de estratégias de reforço para evitar a exposição ao Al, já que limites mais rigorosos para as concentrações de Al na água são usados para diálise (<3 µg/L)¹⁷.

Este estudo tem limitações que devem ser reconhecidas. Este é um estudo essencialmente

descritivo e não uma análise aleatória. A biópsia óssea foi indicada exclusivamente com base no encaminhamento pelo Nefrologista. Este estudo não fornece detalhes sobre a indicação de biópsia óssea para fins de protocolo de pesquisa, incluindo desenho de protocolo e critérios de inclusão ou exclusão. Da mesma forma, os diagnósticos de calcificação vascular e fratura óssea foram baseados em informações do nefrologista que realizou a biópsia óssea. Os dados laboratoriais não foram centralizados em uma única unidade. O tamanho da amostra foi limitado, particularmente da região Norte. Nosso estudo também apresenta pontos fortes, pois demonstrou uma frequência elevada de OF, osteoporose, calcificação vascular, sintomas clínicos e diferenças regionais na deposição de metais no osso em nossa amostra.

CONCLUSÕES

Nesta coorte, uma proporção elevada de pacientes foi diagnosticada com OF e DOA, bem como osteoporose, calcificação vascular e sintomas clínicos. Foram detectadas diferenças regionais na deposição de metais no osso, que devem ser confirmadas em estudos futuros.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Sociedade Brasileira de Nefrologia, M.I e C.R.P. pelo suporte técnico. Os autores também agradecem a colaboração dos nefrologistas brasileiros e dos pacientes incluídos neste estudo. Todos os dados produzidos no presente estudo estão disponíveis mediante solicitação razoável aos autores.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

RBO e CEMC conceberam o estudo. CEMC, LMR, e VJ coletaram os dados. CEMC e RBO analisaram os dados. VJ e RBO analisaram todas as amostras ósseas. CEMC, NAVR, ABC, VJ e RBO forneceram conteúdo intelectual significativo. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos dados e redação e revisão do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo enviada ao site da revista.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar. Os resultados apresentados neste artigo estão relacionados a resultados publicados anteriormente em parte.

REFERÊNCIAS

- Schumock GT, Sprague SM. Clinical and economic burden of fractures in patients with renal osteodystrophy. *Clin Nephrol.* 2007;67(4):201–8. doi: <http://dx.doi.org/10.5414/CNP67201>. PubMed PMID: 17474555.
- Moe SM. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest.* 2006; 36 (s2, Suppl Suppl 2):51–62. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01665.x>. PubMed PMID: 16884398.
- Luo L, Chen Q. Effect of CKD-MBD phenotype on health-related quality of life in patients receiving maintenance hemodialysis: a cross-sectional study. *J Int Med Res.* 2020;48(2):300060519895844. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/0300060519895844>. PubMed PMID: 32054360.
- Kovesdy CP, Mehrotra R, Kalantar-Zadeh K. Battleground: chronic kidney disorders mineral and bone disease—calcium obsession, vitamin d, and binder confusion. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(1):168–73. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03850907>. PubMed PMID: 18045858.
- Fernández-Martín JL, Canteros A, Serrano M, González-Carcedo A, Díaz-Corte C, Cannata-Andía JB. Prevention of aluminium exposure through dialysis fluids. Analysis of changes in the last 8 years. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13(90003, Suppl. 3):78–81. doi: http://dx.doi.org/10.1093/ndt/13.suppl_3.78. PubMed PMID: 9568827.
- Smith GD, Winney RJ, McLean A, Robson JS. Aluminium-related osteomalacia: response to reverse osmosis water treatment. *Kidney Int.* 1987; 32(1):96–101. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1987.177>. PubMed PMID: 3626303.
- Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J Bone Miner Res.* 2011;26(6):1368–76. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.309>. PubMed PMID: 21611975.
- Carbonara CEM, Reis LM, Quadros KRS, Vieira Roza NA, Sano R, Carvalho AB, et al. Renal osteodystrophy and clinical outcomes: data from the Brazilian Registry of Bone Biopsies – REBRABO. *J Bras Nefrol.* 2020; 42(2):138–46. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2019-0045>. PubMed PMID: 32756862.
- Garcia-Garcia G, Jha V. CKD in disadvantaged populations. *Kidney Int.* 2015;87(2):251–3. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.369>. PubMed PMID: 25635713.
- Jha V, Wang AY, Wang H. The impact of CKD identification in large countries: the burden of illness. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(Suppl 3):iii32–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs113>. PubMed PMID: 23115140.
- Li PK, Garcia-Garcia G, Lui SF, Andreoli S, Fung WW, Hradsky A, et al. Kidney health for everyone everywhere – from prevention to detection and equitable access to care. *Blood Purif.* 2021;50(1):1–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000506966>. PubMed PMID: 32160626.
- Oliveira RB, Barreto FC, Custódio MR, Gueiros JE, Neves CL, Karohl C, et al. Brazilian Registry of Bone Biopsy (REBRABO): design, data, elements, and methodology. *J Bras Nefrol.* 2014; 36(3):352–9. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140050>. PubMed PMID: 25317618.
- Hernandez JD, Wesseling K, Pereira R, Gales B, Harrison R, Salusky IB. Technical approach to iliac crest biopsy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(Suppl 3):S164–9. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.00460107>. PubMed PMID: 18988702.
- Custódio MR. CKD-MBD in Brazil: the gap between reality and the recommended guidelines. *J Bras Nefrol.* 2018;40(1):4–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4685-jbn-201800010003>. PubMed PMID: 29796588.
- Abrita RR, Pereira BDS, Fernandes NDS, Abrita R, Huaira RNMH, Bastos MG, et al. Evaluation of prevalence, biochemical

- profile, and drugs associated with chronic kidney disease – mineral and bone disorder in 11 dialysis centers. *J Bras Nefrol.* 2018;40(1):26–34. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-3527>. PubMed PMID: 29796575.
16. Oliveira RB, Silva EN, Charpinel DM, Gueiros JEB, Neves CL, Sampaio EA, et al. Secondary hyperparathyroidism status in Brazil: brazilian census of parathyroidectomy. *J Bras Nefrol.* 2011;33(4):457–62. PubMed PMID: 22189810.
17. Oliveira RB, Barreto FC, Nunes LA, Custódio MR. Aluminum intoxication in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2021;43(4, Suppl 1):660–4. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2021-s110>. PubMed PMID: 34910802.