

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

KETILI ALICE DARIO

**VARIAÇÃO DO FÓSFORO SÉRICO EM PACIENTES COM
DOENÇA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE CONFORME
HORÁRIO DA COLETA E ESQUEMA SEMANAL DE SESSÕES**

**SÃO PAULO – SP
2020**

KETILI ALICE DARIO

**VARIAÇÃO DO FÓSFORO SÉRICO EM PACIENTES COM
DOENÇA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE CONFORME
HORÁRIO DA COLETA E ESQUEMA SEMANAL DE SESSÕES**

**Qualificação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Medicina - da
Universidade Nove de Julho – Uninove,
para a obtenção do título de Mestre em
Ciência da Saúde.**

Orientador: Prof. Dr. Rosilene Motta Elias

SÃO PAULO, SP

2020

Dario, Ketili Alice.

Varição do fósforo sérico em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise conforme horário da coleta e esquema semanal de sessões. / Ketili Alice Dario. 2020.

37 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2020.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Rosilene Motta Elias.

1. Doença renal crônica. 2. Ritmo circadiano.

I. Elias, Rosilene Motta . II. Título.

CDU 616



São Paulo 01 de abril de 2020

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluna: **KETILI ALICE DARIO**

Titulo da dissertação: **VARIAÇÃO DO FÓSFORO SÉRICO EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE CONFORME HORÁRIO DE COLETA E ESQUEMA SEMANAL DE SESSÕES.**

Presidente: **PROFA. DRA. ROSILENE MOTTA ELIAS**

Rosilene Motta Elias

Membro: **PROF. DR. BENEDITO JORGE PEREIRA**

Benedito Jorge Pereira

Membro: **PROFA. DRA. MARIA EUGÊNIA FERNANDES CANZIANI**

Maria Eugênia Fernandes Canziani

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade de realizar este trabalho, pois sem ele não seria possível.

As professoras Dra. Rosa Maria Affonso Moysés e Dra. Rosilene Motta Elias pela orientação eficiente e segura, pelas valiosas sugestões e estímulos dados.

Aos professores do mestrado em Medicina da Universidade Nove de Julho, pelo interesse e esforços em prol da pesquisa e do crescimento acadêmico da instituição.

Ao Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) – Serviço de Nefrologia, por ter permitido a realização do estudo.

Aos pacientes em hemodiálise que participaram do estudo, pela disposição e tempo despendido.

A Força Aérea Brasileira e minha família pelo incentivo e apoio.

RESUMO

Introdução: A Doença Renal Crônica (DRC) é definida como a alteração da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) abaixo de 60 ml/min/1,73m², e/ou presença de lesão renal determinada pela proteinúria/dano estrutural, com implicação para a saúde e duração acima de 3 meses. A doença mineral óssea (DMO) é uma das principais complicações da DRC, e alteração do fósforo (P) é considerada um grande fator de risco por morte cardíaca e eventos cardiovasculares nesta população. A monitorização do P na DRC é importante, porém pouco se sabe sobre a variação circadiana de variáveis minerais e ósseas nesta população.

Objetivo: Analisar a variação da concentração sérica do P em pacientes com DRC em hemodiálise de acordo com o horário da coleta e esquema semanal de sessões.

Material e métodos: Avaliamos o prontuário eletrônico de todos pacientes submetidos à hemodiálise no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, entre janeiro de 2017 e dezembro de 2017 para coleta dos dados laboratoriais. Realizamos uma pergunta relacionada ao jejum a cada paciente. Correlacionamos a variação dos valores séricos de fósforo com o estado de jejum no momento da coleta do exame, com o horário da coleta e com o esquema semanal de dialise.

Resultados: Foram avaliadas 1354 medidas de P sérico, 15,3% e 37,5% das medidas estavam com o P abaixo e acima do limite da normalidade (3,5 a 5,5 mg/dL), respectivamente. Como de acordo com o ritmo circadiano o turno da manhã se diferencia dos demais, comparamos este horário com os demais em conjunto, ou seja, turno da manhã vs. tarde + noite. As medidas de P de pacientes que realizaram a coleta pela manhã foi maior durante todo o ano, atingindo significância nos meses de fevereiro, abril, julho, setembro e dezembro. O resultado da análise multivariada, evidenciou o papel independente do turno de diálise, PTH e do uso de Sevelamer na concentração sérica de fósforo.

Conclusão: Alterações na concentração sérica de P são comuns em pacientes com DRC, sendo que a hiperfosfatemia a alteração mais evidente. A maior concentração sérica de P ocorre pela manhã quando comparada com a tarde e noite, resultado que denota o papel importante do ritmo circadiano na sua variação.

Palavras-chave: doença renal crônica, ritmo circadiano, fósforo.

ABSTRACT

Introduction: Chronic Kidney Disease (CKD) is defined as the change in the Glomerular Filtration Rate (GFR) below 60 ml/min/1.73m², and/or the presence of kidney damage determined by proteinuria/structural damage, with implications for health and duration over 3 months. The mineral and bone disease (MBD) is one of the main complications of CKD, and fluctuations in phosphorus (P) are considered risk factors for cardiac death and cardiovascular events in this population. Monitoring of serum P in CKD is important, but little is known about the circadian variation of mineral and bone variables in this population. Objective: To analyze the variation in serum P concentration in patients with CKD undergoing hemodialysis according to the time of measurement and weekly schedule of sessions. Material and methods: We evaluated the electronic medical records of all patients undergoing hemodialysis at the Hospital das Clínicas HCFMUSP, Universidade de São Paulo, in São Paulo, between January 2017 and December 2017 to collect biochemical data. We asked a question related to fasting to each patient. We correlated the variation in serum phosphorus values with time and state of fasting at the time of laboratory measurement, and with the weekly dialysis scheme. Results: 1,354 serum P measurements were evaluated, 15.3% and 37.5% of the measurements had the P below the limit of normality (3.5 to 5.5 mg/dL), respectively. According to the circadian rhythm, we analyzed the morning shift against the afternoon + night shift, combined. The P measurements of patients who performed the collection in the morning were higher throughout the year, reaching significance in the months of February, April, July, September, and December. The result of the multivariate analysis showed the independent role of the dialysis shift, PTH, and the use of Sevelamer in the serum concentration of phosphorus. Conclusion: Changes in serum P levels are common in patients with CKD, with hyperphosphatemia being the most evident change. We verified that the highest serum P level occurs in the morning when compared to the afternoon and evening, a result that denotes the impact of the circadian rhythm in the P control.

Keywords: chronic kidney disease, circadian rhythm, phosphorus.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1. Doença Renal Crônica	12
1.2. Doença Mineral Óssea	13
1.3. Concentração Sérica do Fósforo na DRC	14
1.4. Controle do Fósforo.....	15
1.4.1. Fósforo e a Dieta	15
1.4.2. Quelantes de Fósforo	16
1.5. Ritmo Circadiano do Fósforo.....	17
1.5.1. O Ritmo Circadiano de Fosfato Sanguíneo no Estado Fisiológico	17
1.5.2. O Ritmo Circadiano de Fosfato Sanguíneo na DRC	19
1.6. Justificativa.....	19
2. OBJETIVOS	20
3.MATERIAIS E MÉTODOS.....	20
3.1. Pacientes.....	20
3.2. Dados laboratoriais	21
3.3. Desfechos	22
3.4. Análise Estatística	22
4. RESULTADOS	23
5. DISCUSSÃO	30
6. CONCLUSÃO.....	33
7. BIBLIOGRAFIA	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Monitorização dos níveis séricos de cálcio total, fósforo e PTH de acordo com o estágio da DRC.	14
Tabela 2: Características dos pacientes.	23
Tabela 3: Concentração de fósforo entre os meses de janeiro a dezembro. ...	25
Tabela 4: Concentração de fósforo conforme o horário do turno de diálise.	27
Tabela 5: Concentração de fósforo da manhã comparado com demais turnos de diálise.	27
Tabela 6: Análise multivariada de regressão linear de fatores relacionados à concentração de fósforo sérico.	30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Variação circadiana dos níveis séricos de fosfato conforme por Jubiz e colaboradores (1972) e Portale e colaboradores (1987).	18
Figura 2: Histograma da distribuição das medidas de fósforo.	24
Figura 3: Distribuição das medidas de P sérico entre os meses de janeiro a dezembro.	26
Figura 4: Concentração média de fósforo sérico mês a mês comparando turno da manhã e demais turnos (tarde+noite).	28
Figura 5: Correlação entre fósforo sérico e variáveis independentes: idade (A) e paratormônio (B).	29

LISTA DE ABREVIATURAS

DRC: Doença renal crônica

TFG: Taxa de filtração glomerular

DMO: Doença mineral óssea

PTH: Hormônio da paratireoide

P: Fósforo

FGF -23: Fator de crescimento de fibroblastos 23

HD: Hemodiálise

PTX: Paratireoidectomia

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença Renal Crônica

A Doença Renal Crônica (DRC) é definida pela alteração na estrutura e função dos rins, ou seja tem evoluído ao longo do tempo, ou seja, apresenta Taxa de Filtração Glomerular (TFG) abaixo de 60 ml/min/1,73m², e/ou presença de lesão renal determinada pela presença de proteinúria/dano estrutural, com implicação para a saúde e com duração igual ou acima de 3 meses, segundo a definição e classificação das diretrizes do *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2013).

A DRC é em grande parte de sua evolução assintomática ou com sintomas inespecíficos como prurido, inapetência e letargia (WEBSTER et al., 2017).

A Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) em 2016 estimou 122.825 pacientes em tratamento dialítico em 2017 foram estimados 126.583, aumento de 3 % em um ano. A estimativa nacional da taxa de prevalência e de incidência de insuficiência renal crônica em diálise foi de 610 pacientes por milhão da população (pmp) e 193 pmp, respectivamente. (THOME et al., 2019)

O número crescente pacientes portadores de DRC está associado a diversas situações como: envelhecimento e à transição demográfica da população, como resultado da melhora na expectativa de vida e do rápido processo de urbanização (MARINHO et al., 2017).

Alguns indivíduos podem ser mais suscetíveis para o desenvolvimento da DRC como os hipertensos, diabéticos, idosos, portadores de doença cardiovascular, familiares de pacientes portadores de DRC e pacientes em uso de medicações nefrotóxicas (BASTOS et al., 2010).

Após o diagnóstico de DRC é necessário e importante para estimativa do prognóstico, que os pacientes sejam classificados dentro de 6 categorias, conforme o KDIGO: 1, 2, 3a, 3b, 4 e 5. Quando o paciente se encontra no estágio 5-D (dialítico) é indicada a terapia renal substitutiva, representada por: hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal. Para cada categoria há um

manejo clínico e cuidados no controle nos fatores de progressão da doença (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2013).

1.2. Doença Mineral Óssea

Uma das principais complicações da DRC é a doença mineral óssea (DMO). As alterações do metabolismo mineral e ósseo da DRC são causas importantes para o desenvolvimento de doença cardiovascular, calcificação vascular e mortalidade nestes pacientes (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2017). Isto é importante porque portadores de DRC tem cinco a dez vezes maior chance de morrer prematuramente do que evoluir para o estágio final da doença (WEBSTER et al., 2017).

A DMO é caracterizada por alterações da concentração sérica de vitamina D, cálcio, fosfato e hormônio da paratireoide (PTH), além de anormalidades ósseas e/ou presença de calcificações extra esqueléticas (KDIGO, 2017; WEBSTER et al., 2015; TIVEDI et al., 2015). Como consequências destas alterações ocorre então, uma resposta adaptativa frente às alterações da homeostasia do fósforo e do cálcio decorrente da perda de função renal, o hiperparatireoidismo secundário (HPTS) (CUNNINGHAM et al., 2011).

Os mecanismos envolvidos na fisiopatogênica do HPTS são: retenção de fósforo (P), hipocalcemia, deficiência de calcitriol, aumento da concentração de PTH e do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) e resistência óssea à ação do PTH (CUNNINGHAM et al., 2011).

Em grande parte das vezes o diagnóstico laboratorial da DMO-DRC é feito em pacientes assintomáticos (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2017), pois as alterações do metabolismo mineral e ósseo ocorrem precocemente no curso da DRC. É indicado iniciar o acompanhamento laboratorial em todos os pacientes com DRC a partir do estágio 3 (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2017; FELSENFELD et al., 2015), conforme tabela 1.

Tabela 1: Monitorização dos níveis séricos de cálcio total, fósforo e PTH de acordo com o estágio da DRC.

DRC	Cálcio total (mg/dL)	Fósforo (mg/dL)	PTH (pg/mL)
Estágio 3	Anual	Anual	Anual
Estágio 4	Semestral	Semestral	Semestral
Estágio 5 pré-diálise	Trimestral	Trimestral	Semestral ou Trimestral
Estágio 5 em diálise	Mensal	Mensal	Trimestral

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes terapêutica Distúrbio Mineral Ósseo 2016.

1.3. Concentração Sérica do Fósforo na DRC

Nos estágios iniciais da DRC, a concentração de P se mantém dentro dos valores normais, porém ocorre aumento progressivo destes valores com o avanço da doença. Na fase inicial, o rim se adapta, diminuindo a absorção renal tubular do P, processo mantido através do PTH. Quando a TFG cai abaixo de 25 ml/minuto, este mecanismo fica insuficiente para manter o P dentro dos limites normais, surgindo assim a hiperfosfatemia (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2017).

A hiperfosfatemia é resultante de três principais fatores: alimentação com excessiva ingestão de P, redução da depuração do P seja pela via renal ou pelos métodos dialíticos e estado de remodelação óssea (CARVALHO e CUPPARI, 2011).

Por sua vez, a alteração da concentração de P contribui para o desenvolvimento DMO incluindo HTPS (CARVALHO e CUPPARI, 2011) e calcificação vascular, que acabam resultando em alto risco de eventos cardiovasculares e feito na sobrevida em pacientes com DRC (BLOCK et al., 2004).

Evidências demonstram que valores de P sérico inferiores ou superiores aos valores de normalidade, se associam com piores desfechos, incluindo morte (BLOCK et al., 1998).

Alguns estudos associaram óbitos de pacientes com DRC em diálise com o maior valor sérico de fosforo. Um trabalho realizado nos Estados Unidos concluiu que P maior que 7,9 mg/dl estava associado a um aumento no risco de

morte em até 39% (BLOCK et al., 1998). Outras análises também realizadas nos Estados Unidos com 40.538 pacientes (BLOCK et al., 2004) e com 3295 paciente com DRC (KESTENBAUM et al., 2005) também mostraram associação entre mortalidade e níveis séricos elevados de P. Block e colaboradores (2004) mostraram que P maior que 5 mg/dl se associou a um risco relativo aumentado de mortalidade. Assim como a maior taxa de hospitalização por doenças cardiovasculares e fraturas.

1.4. Controle do Fósforo

1.4.1. Fósforo e a Dieta

A recomendação da ingestão diária de P para pacientes com DRC estágios 3 e 4 é de no máximo 700mg/dia, se o P estiver acima do normal ou se o PTH estiver acima do valor recomendado (CARVALHO e CUPPARI, 2011).

Em pacientes com DRC estágio 5, a ingestão do P deve estar entre 800 a 1000 mg/dia respeitando a recomendação 1 g de proteína/kg/dia, desde que o P sérico não esteja abaixo de 3.5mg/dl (CARVALHO e CUPPARI, 2011).

As melhores fontes de P são: grãos integrais, carne, leite e produtos industrializados. Porém, a quantidade de aditivos de fosfato nos produtos industrializados não é bem informada (KARP et al., 2007).

O controle a carga dietética em pacientes com DRC, acontece principalmente através da restrição alimentar de P pela proteína. Porém, alguns estudos estão considerando a fonte de P através do tipo de alimento.

O fosfato dos alimentos se encontra na forma orgânico e inorgânica. O fosfato da carne está presente nas células como fosfato orgânico, que são facilmente hidrolizados e absorvidos. Nas sementes, nozes e legumes, o P está na forma de fitato, como os mamíferos não possuem a enzima fitase, a biodisponibilidade de P destes alimentos é baixa apesar do alto teor de P (FUKAGAWA et al., 2011)

Poucos estudos foram realizados sobre a biodisponibilidade de P no organismo e consequências metabólicas na dieta em diferentes fontes alimentares.

As diferenças na biodisponibilidade de P é de relevante importância, em especial para os pacientes com DRC. Moe e seus colaboradores (2011) avaliaram a biodisponibilidade de P entre as fontes de alimentos vegetais e carne em 8 participante com TFG 32 ml/min. Comparou os efeitos após 7 dias com o consumo de dieta vegetariana e dieta de carne, ambas com conteúdo equivalente de P. O resultado observado foi que apesar das concentrações equivalentes de P das dietas, a fonte de proteína tem um efeito importante na homeostase do P em pacientes com DRC. O grupo com dieta a base de carne apresentou maior P sérico, maior FGF 23 e menor PTH quando comparada a dieta vegetariana.

Em um outro estudo para verificar os efeitos agudos da dieta sobre a concentração do P, realizado com 16 mulheres saudáveis. Foram 5 sessões de 24 horas em que os participantes ingeriam três diferentes fontes de alimentos contendo P (carne, queijo e grãos integrais) e suplemento de fosfato, com total de 1500mg de ingestão de fosfato. O P foi observado após cada sessão. Os resultados demonstraram que os efeitos da alta ingestão de P e a resposta metabólica depende da fonte consumida (KARP et al., 2007).

1.4.2. Quelantes de Fósforo

A prescrição de quelante de P é necessária para quase todos os pacientes em diálise, já que os efeitos da dieta e da remoção de P na diálise são limitados. Estas medicações são indicadas para prevenir e tratar a hiperfosfatemia. São administradas durante as refeições e a escolha do quelante e a dose dependem da quantidade de P ingerida. Porém, seus efeitos ainda são limitados (FELSENFELD et al., 2015).

Os quelantes mais utilizados são:

- Carbonato de cálcio: possui baixo poder quelante, porém de baixo custo.
- Acetato de cálcio: moderado poder quelante com a vantagem de ter menor oferta de cálcio que o carbonato de cálcio.
- Cloridrato de sevelamer: possui também moderado poder quelante e com a vantagem de não conter alumínio ou cálcio.

Para os pacientes que apresentam hipercalcemia não é indicado o uso de quelantes que possuam cálcio, e para aqueles com o nível de cálcio no limite superior da normalidade a dose prescrita de quelante à base de cálcio deve ser bastante cautelosa.

O tratamento proposto deve ser avaliado periodicamente, para que sejam realizados os ajustes dietéticos e medicamentosos, caso necessário.

Quando o uso de quelantes de P e o controle dietético não são suficientes, as mudanças na prescrição de diálise podem ser medidas necessárias (FELSENFELD et al., 2015).

1.5. Ritmo Circadiano do Fósforo

Como discutido anteriormente, as diretrizes atuais orientam o controle de P sérico em pacientes com DRC, estabelecendo uma faixa de referência que deve ser seguida. No entanto, os estudos que mostraram associação entre P sérico e maior risco de mortalidade não levaram em consideração o horário do dia em que este exame foi colhido. Como estes estudos foram realizados em paciente em diálise, a coleta dos exames era realizada no momento do início da diálise, ou seja, alguns eram coletados pela manhã, outros no meio do dia e um outro grupo no início da noite. No entanto, sabe-se que há uma variação nos níveis séricos de P no decorrer do dia, ou seja, o P sérico também obedece a um ritmo circadiano.

1.5.1. O Ritmo Circadiano de Fosfato Sanguíneo no Estado Fisiológico

A base da literatura sobre o ritmo circadiano possui mais de 20 anos, todos os resultados foram obtidos a partir de estudos com pequeno número de indivíduos saudáveis em que nível sérico de P é maior após a meia noite e (Stanbury, 1958; Jubiz et al., 1972 e Portale et al., 1987).

O Jubiz e seus colaboradores (1972) analisaram as concentrações de cálcio, albumina, PTH e P em voluntários saudáveis oito homens e duas mulheres, idades entre 22 e 32 anos por 24 horas. Os indivíduos foram acomodados em um hospital, foram fornecidas dietas auto selecionadas e realizada a coleta de sangue a cada 2 horas

Observaram que, a concentração de P se comporta da seguinte forma: o maior valor é observado nas primeiras horas da manhã (2h-4h), seguido por uma diminuição progressiva para o valor mais baixo do dia, que ocorre por volta das 11 horas. Depois disso, ocorre outro aumento, seguido de um platô, e depois um aumento gradual no pico, que normalmente ocorre após a meia noite. O autor sugere que esta variação dos níveis de P não são mediadas totalmente pelo PTH, além de ser independente da atividade física. O mecanismo em que a ingestão de alimentos induz às mudanças circadianas nos níveis séricos de fosfato não está claro. É concebível que as alterações nos níveis séricos de fosfato são secundárias às alterações na secreção de insulina que acompanham a ingestão de alimentos.

Portale e colaboradores (1987) avaliaram se a ingestão do P modula o ritmo circadiano. Observou-se que o indivíduo que ingeriu uma alimentação com P normal, ou seja, 1500mg/70kg de peso corporal, apresentou o mesmo padrão de ritmo circadiano do P citado no estudo de Jubiz (1972). Os autores concluíram também que o P na dieta é um determinante importante da concentração sérica de fósforo durante a maior parte do dia.

Figura 1: Variação circadiana dos níveis séricos de fosfato conforme por Jubiz e colaboradores (1972) e Portale e colaboradores (1987).

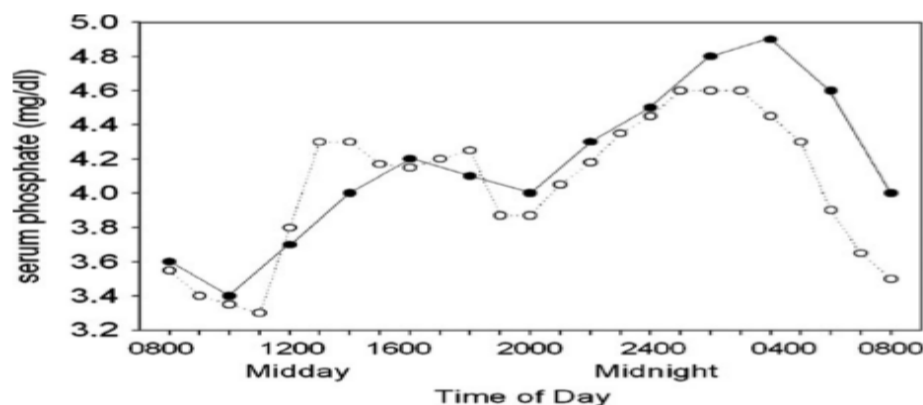


Fig. 1. Circadian variation of serum phosphate levels in normal subjects, as reported by Jubiz *et al.* in 1972 [15] (closed circles) and Portale *et al.* in 1987 [17] (open circles). The data from Jubiz *et al.* describe mean serum phosphate concentration in 10 normal individuals (8 males, 2 females) aged 22–32 years. Portale *et al.* reported similar findings in six healthy men aged 26–44 years, on a normal phosphate diet.

1.5.2. O Ritmo Circadiano de Fosfato Sanguíneo na DRC

A monitorização do P em paciente com DRC é importante, porém pouco se sabe sobre a variação circadiana de variáveis minerais e ósseas nesta população (TRIVEDI et al.,2015).

Sabe-se que a concentração de P aumenta em DRC estágio avançado e que isso pode ser tratado com dietas com baixo teor de P e/ou quelantes (GAVIN et al., 2009).

Conforme mencionado, em estudos com indivíduos saudáveis, o P mais alto ocorre durante a madrugada (JUBIZ et al., 1972). Porém, não há muitos dados na literatura sobre a variabilidade do P em pacientes DRC. Em paciente dialíticos, pouco se descreve sobre o momento de coleta do exame em relação à programação de diálise e à hora do dia (GAVIN et al., 2009).

1.6. Justificativa

A alteração do P é considerada um grande fator de risco por morte cardíaca e eventos cardiovasculares em pacientes com DRC (GAVIN et al.,2009).

A monitorização do P em pacientes com DRC é de extrema importância. Na literatura são encontrados estudos sobre o ritmo circadiano do P, mas em sua maioria estes são realizados com indivíduos em condições normais de saúde. Desta forma, pouco se sabe sobre a variação circadiana de P em pacientes com DRC, particularmente naqueles em diálise. Como as diretrizes determinam valores de P dentro dos limites da normalidade independente do momento da coleta, acreditamos que o ritmo circadiano poderia influenciar na concentração de P de acordo com o turno de diálise que o paciente se encontra.

2. OBJETIVOS

(1) Avaliar a variação da concentração sérica do P de acordo com o horário da coleta (manhã vs. tarde vs. noite).

(2) Avaliar a variação da concentração sérica do P de acordo com o esquema semanal de sessões (segunda, quarta, sexta vs. terça, quinta, sábado).

(3) Avaliar a interferência do jejum sobre a concentração sérica do P.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Pacientes

Foram avaliados no estudo 142 pacientes, com DRC estágio 5 em hemodiálise (HD) no serviço de nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Durante o período de análise do estudo, 5 pacientes mudaram o esquema de sessões de diálise e foram avaliados ao todo, 147 situações. A partir de prontuário eletrônico obtivemos os dados dos pacientes que dialisaram no período entre janeiro de 2017 a dezembro de 2017.

A análise dos prontuários forneceu dados clínicos, laboratoriais e da prescrição dos medicamentos. Foram coletados os seguintes dados: nome, sexo, idade, turno e período de diálise, tempo em tratamento, realização de paratireoidectomia, medicações em uso e resultados dos exames laboratoriais que foram coletados rotineiramente a cada mês em todos os pacientes, incluindo o fósforo sérico. Assim que obtivemos os nomes de todos os pacientes, realizamos um encontro com cada um e fizemos uma pergunta direcionada referente ao estado de jejum no momento da coleta do exame de rotina. Em geral os pacientes mantinham um padrão de sempre se alimentarem ou sempre ficarem em jejum no momento da coleta.

Os nomes dos pacientes e todos os outros dados foram anotados em planilha excel, com o cuidado de se manter o sigilo e anonimato dos

pacientes. Desse modo a identificação foi suprimida e a planilha arquivada protegida por senha.

Para o dado jejum ou não no momento da coleta fizemos questionamento direto ao paciente. No total, este dado foi obtido de 103 casos. Não encontramos 32 pacientes que realizaram hemodiálise no período da tarde e noite e consideramos que não estarem em jejum.

Para o dado paratireoidectomia, não conseguimos obter através de prontuário todos os casos que foram submetidos ou não ao procedimento.

As medicações analisadas e extraídas para a planilha foram: Sevelamer, Cinacalcet, Calcitriol, Carbonato de Cálcio, Furosemida e Colecalciferol. Consideramos o uso para aqueles que utilizaram por no mínimo seis meses.

Realizamos a separação dos pacientes conforme turno e horário da sessão de hemodiálise:

- Segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira vs. terça-feira, quinta-feira e sábado vs. diariamente;
- Hora do dia: manhã (7h) vs. tarde (11h) vs. noite (16h).
- Jejum vs. não jejum

Os critérios de inclusão foram: ser portador de doença renal crônica terminal em hemodiálise; ter idade superior a 18 anos. Os critérios de exclusão: não ter feito pelo menos uma dosagem de fósforo no ano de 2017.

Todos os pacientes satisfizeram os critérios de inclusão e foram selecionados para o estudo.

3.2. Dados laboratoriais

Os dados laboratoriais compreenderam todas as medidas de P colhidas mensalmente durante o período de janeiro de 2017 a dezembro de 2017 de cada paciente. A faixa de referência da normalidade do fósforo foi considerada entre 3,5mg/dl a 5, 5mg/dl. As dosagens foram feitas em método automático (colorimétrico - fosfomolibdato), de acordo com recomendações do fabricante. Analisamos as medidas de P de forma contínua, através de média, desvio padrão, valores mínimos e máximos, assim como categorizadas como hipofosfatemia e hiperfosfatemia.

Outros exames laboratoriais analisados foram: colesterol total, ureia, hemoglobina, hematócrito, cálcio total e iônico, PTH, vitamina D, fosfatase alcalina e bicarbonato séricos.

A coleta de dados foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMUSP – CAPpesq, sob o número 45163715.4.0000.0068, sem a necessidade de aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido.

3.3. Desfechos

- a) Média de P comparando jejum ou não no momento da coleta do exame de rotina;
- b) Média de P de acordo com o turno e período da diálise;
- c) Média do P de acordo com o PTH maior ou menor que 150 mg/ml.

3.4. Análise Estatística

Os resultados das medidas de P sérico foram expressos em média \pm desvio padrão assim como número de episódios de hiperfosfatemia e hipofosfatemia. A normalidade dos dados foi testada pelo teste *D'Agostino Omnibus Test*.

A comparação entre os grupos foi feita através do teste One -Way ANOVA para resultados paramétricos ou Kruskal-Wallis como alternativa não paramétrica, de acordo com a distribuição normal ou não dos dados, respectivamente

Na comparação entre dois grupos utilizamos o teste t não pareado ou Mann Whitney de forma apropriada.

Análise linear multivariada foi realizada tendo o P sérico como variável dependente e variáveis independentes selecionadas da análise univariada ($p < 0.05$). As variáveis turno de diálise, jejum e uso de sevelamer foram incluídas no modelo.

Foi utilizado para análise estatística o *software SPSS* versão 23 (SPSS, Inc, IBM, Chicago, IL) e *GraphPad Prism 8* (*GraphPad Prism® software* (GraphPad Software, Inc., CA, USA). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4. RESULTADOS

Foram incluídos 147 casos de pacientes cujas características clínicas estão demonstradas na tabela 2.

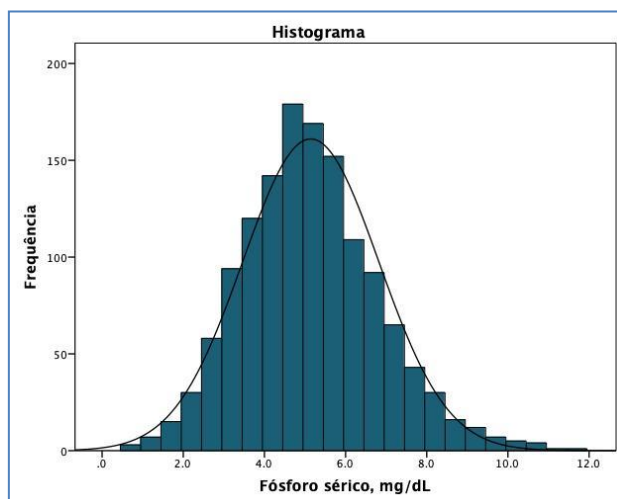
Tabela 2: Características dos pacientes.

Variável	N=147
Idade, anos	48 ± 16
Sexo masculino, n (%)	76 (51,7)
Turno de diálise	
Segunda-quarta-sexta, n (%)	61 (41,5)
Terça-quinta-sábado, n (%)	63 (42,9)
Diária, n (%)	23 (15,6)
Horário do turno	
Manhã, n (%)	51 (34,7)
Tarde, n (%)	62 (42,2)
Noite, n (%)	34 (23,1)
Coleta de exames em jejum, n (%)	28 (19)

Dados expressos em percentual (%), média ± DP ou mediana.

No total foram avaliadas 1354 medidas de P sérico, com média de 5,1 ± 1,7 mg/dL, variando de 0,7 a 11,7 mg/dL. A figura 2 mostra o histograma de distribuição do P. Seiscentos e trinta e nove medidas (47,2%) estavam dentro da faixa de referência preconizada para pacientes em diálise, entre 3,5 e 5,5 mg/dL. Abaixo e acima do limite da normalidade encontramos 207 (15,3%) e 508 (37,5%) medidas, respectivamente.

Figura 2: Histograma da distribuição das medidas de fósforo.



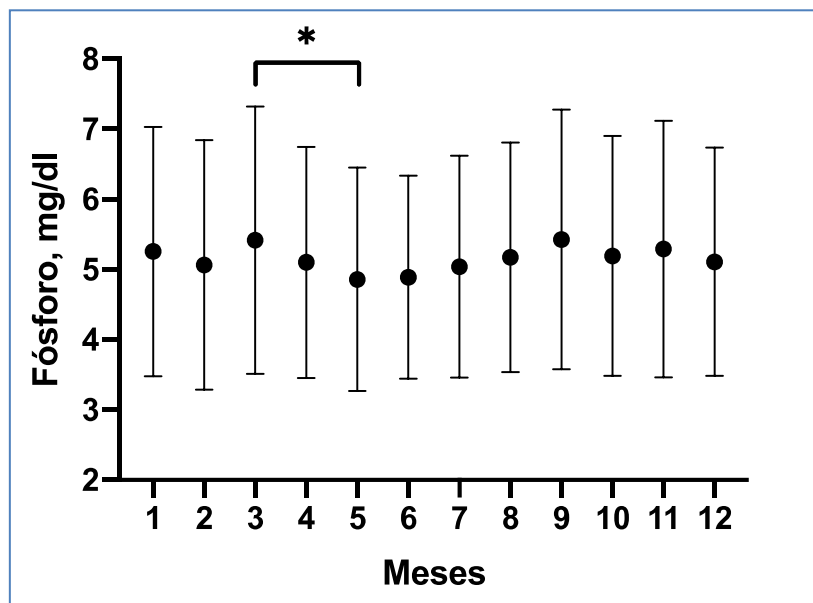
Notamos ao analisar as medidas de P mês a mês de janeiro a dezembro, que a concentração foi mais alta em março quando comparada à maio (Tabela 3 e Figura 3).

Tabela 3: Concentração de fósforo entre os meses de janeiro a dezembro.

Mês	P, mg/dL
Janeiro	5.3 ± 1.8
Fevereiro	5.1 ± 1.8
Março	5.4 ± 1.9
Abril	5.1 ± 1.6
Mai	4.9 ± 1.4
Junho	4.9 ± 1.6
Julho	5.0 ± 1.6
Agosto	5.2 ± 1.6
Setembro	5.4 ± 1.9
Outubro	5.2 ± 1.7
Novembro	5.3 ± 1.8
Dezembro	5.1 ± 1.6

Dados expressos em média ± DP

Figura 3: Distribuição das medidas de P sérico entre os meses de janeiro a dezembro.



Valor médio de Fósforo mês a mês. *Representa a maior diferença de concentração de Fósforo durante o ano.

4.1. Comparação entre medidas de concentração de fósforo sérico de acordo com jejum e com o turno de diálise (segunda-quarta-sexta vs. terça-quinta-sábado vs. diária)

A média de concentração de P colhida em jejum foi maior do que aquela colhida fora do jejum ($5,9 \pm 1,5$ vs. $5,0 \pm 1,2$ mg/dL, respectivamente ($p=0,002$)).

A média de P de pacientes em esquema de diálise segundas, quartas e sextas-feiras foi de $4,9 \pm 1,4$ mg/dL, a dos em diálise terças, quintas e sábados foi de $5,3 \pm 1,2$ mg/dL e daquele em diálise diária foi de $5,1 \pm 1,3$ mg/dL. A diferença não estatisticamente significativa ($p=0,352$).

4.2. Comparação entre medidas de P sérico de acordo com o período do dia da diálise (manhã vs. tarde vs. noite)

Não encontramos diferença na concentração média de P, no percentual de medidas acima do limite superior do normal e no número de

episódios de hiperfosfatemia comparando os turnos de diálise manhã, tarde e noite (Tabela 4).

Tabela 4: Concentração de fósforo conforme o horário do turno de diálise.

	Manhã	Tarde	Noite	P
Fósforo sérico, mg/Dl	5,4 ± 1,4	4,9 ± 1,0	5,0 ± 1,5	0,081
Medidas com P alto, %	33 (0-67)	17 (0-42)	21 (0-44)	0,154
Episódios de hiperfosfatemia	4 (0-8)	2 (0-5)	2,5 (0-5,2)	0,154

Dados expressos em média ± DP ou mediana; significância de valor $p < 0.05$.

Como de acordo com o ritmo circadiano o turno da manhã se diferencia dos demais, comparamos este horário com os demais em conjunto, ou seja, turno da manhã vs. tarde + noite. Desta forma, notamos que o P colhido pela manhã era mais alto que o colhido nos demais turnos, conforme ilustrado na tabela 5.

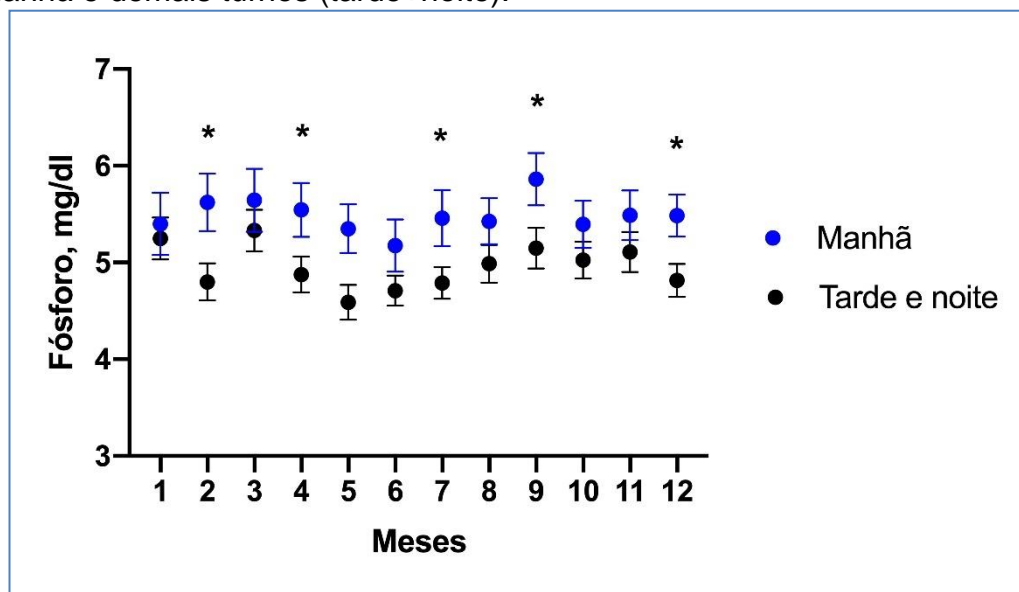
Tabela 5: Concentração de fósforo da manhã comparado com demais turnos de diálise.

	Manhã	Tarde e Noite	P
Fósforo sérico, mg/dL	5,4 ± 1,4	4,9 ± 1,2	0,028
Medidas com P alto, %	33 (0-67)	17 (0-42)	0,058
Episódios de hiperfosfatemia	4 (0-8)	2 (0-5)	0,058

Dados expressos em média ± DP ou mediana e significância de valor $p < 0.05$.

Na figura 4 está representada a concentração média de P mês a mês no turno de diálise da manhã e dos demais (tarde e noite). Observamos que o P colhido pela manhã foi maior durante todo o ano, atingindo significância nos meses de fevereiro, abril, julho, setembro e dezembro (figura 4).

Figura 4: Concentração média de fósforo sérico mês a mês comparando turno da manhã e demais turnos (tarde+noite).



* Representa os meses em que o turno da manhã apresentou maior valor de fósforo com significância $p < 0,05$. Símbolos representam média e linhas representam erro padrão.

4.3. Comparação entre medidas de P sérico dos pacientes que realizaram diálise diária no período da manhã vs. diálise diária tarde/noite.

A média de concentração de P coletado pela manhã em paciente em HD diária foi maior do que aqueles que coletaram à tarde no mesmo esquema ($5,6 \pm 1,4$ vs. $4,5 \pm 1,0$ mg/dL, respectivamente ($p=0,045$)).

4.4. Comparação entre medidas de P sérico dos pacientes que realizaram paratireoidectomia.

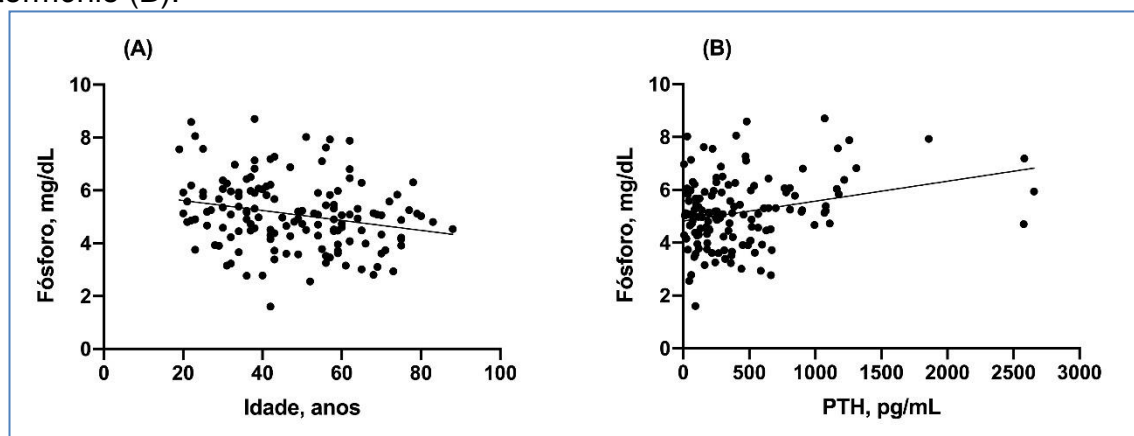
Comparamos os valores de P de pacientes submetidos à paratireoidectomia ($n=16$) vs. pacientes não submetidos à paratireoidectomia ($n=71$), e não encontramos diferença significância ($p=0,590$).

Como a informação de paratireoidectomia não foi obtida em muitos casos, fizemos uma análise adicional comparando o P de pacientes com PTH maior ou menor que 150 pg/mL, resultado novamente sem significância ($p=0,590$).

4.5. Análise univariada de fatores relacionados à concentração sérica de fósforo

Em análise linear univariada, testamos os fatores que influenciam de forma independente a concentração sérica de P. Jejum e turno de diálise foram incluídos na análise. Demais variáveis foram escolhidas com base em análise univariada. O P sérico se correlacionou com a idade ($r=-0,258$, $p=0,002$) e com o PTH ($r=0,192$, $p=0,024$), conforme ilustrado na figura 5.

Figura 5: Correlação entre fósforo sérico e variáveis independentes: idade (A) e paratormônio (B).



Relação Linear entre concentração sérica de Fósforo e idade ($r=-0,258$, $p=0,002$); e concentração sérica de Fósforo e PTH ($r=0,192$, $p=0,024$).

Na tabela 6 está o resultado da análise multivariada, que confirma o papel independente do turno de diálise, além do PTH e do uso de sevelamer na concentração sérica de fósforo.

Tabela 6: Análise multivariada de regressão linear de fatores relacionados à concentração de fósforo sérico.

	Coefficiente β	Correlação parcial	P
Idade, anos	-0,058	-0,061	0,486
Turno manhã vs. Outros	0,165	0,181	0,036
Uso de sevelamer	-0,310	-0,308	0,000
PTH, pg/ml	0,186	0,198	0,021

Significância de valor $p < 0.05$

5. DISCUSSÃO

A nossa amostra foi constituída de pacientes adultos, a maioria de sexo masculino com média de idade de 48 anos, similar à análise do perfil epidemiológico de pacientes em diálise no Brasil (THOME et al., 2019).

Dentre os pacientes analisados, o menor número (23%) realizaram hemodiálise convencional diariamente, o restante da amostra foi submetido ao procedimento três vezes por semana. Em relação ao turno, 34.7% realizaram hemodiálise nos períodos da manhã, e estes representaram a maioria da amostra em jejum.

Neste estudo o valor considerado como referência para o P foi de 3,5 mg/dl a 5,5 mg/dl. Verificamos que as alterações de P ocorreram em grande parte da amostra (52,7%), sendo o P maior que 5,5 mg/dl a alteração mais evidente (37.5%). Evidências mostram que as alterações séricas de P são comuns em pacientes com DRC. Na fase inicial da DRC, o rim se adapta e a concentração de P se mantém dentro dos valores normais, porém com o avanço da doença ocorre o aumento progressivo destes valores de P, pois o mecanismo compensatório fica insuficiente (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2017).

Na literatura observamos que as alterações de P na DRC se associam aos piores desfechos, incluindo morte.

Estudo realizado no Estados Unidos que investigou as associações entre distúrbios do metabolismo mineral e mortalidade por todas as causas,

monitorou os valores do P em 6407 pacientes que realizavam hemodiálise, e concluiu que óbitos estão associados ao P sérico, sendo 27% de aumento de risco quando o P era maior que 6,5 mg/dl e 39% com P maior que 7,9 mg/dl (BLOCK et al., 1998).

Outro estudo nos Estados Unidos com 40.538 pacientes em diálise, verificou que as concentrações séricas de P > 5,0 mg/dl foram associadas a um risco relativo aumentado de morte. A hiperfosfatemia e o hiperparatireoidismo foram associados à hospitalização por todas as causas, bem como à hospitalização por doenças cardiovasculares e fraturas (BLOCK et al., 2004).

Kestenbaum e colaboradores (2005) na Costa Oeste dos Estados Unidos, também avaliaram o risco de mortalidade associado ao P. Foram observados os valores do P dos últimos 18 meses de 3295 paciente com DRC e se concluiu que a cada aumento de 0.5 ml/dl dos níveis séricos de P, o risco de mortalidade aumentava linearmente.

Analisamos a média de fosforo mês a mês de toda a amostra, observamos que a concentração de P mais alta ocorreu em março quando comparada à maio. Este resultado pode ter sido relacionado ao feriado da Páscoa em que pode haver maior consumo de chocolate, que é um alimento rico em P.

Alguns estudos analisam a resposta do organismo frente ao tipo de fonte de P ingerida. Karp e seu colaboradores (2007) analisaram os efeitos da fonte da P da dieta em mulheres saudáveis e Moe e seus colaboradores (2011) em pacientes com DRC. Ambos, observaram que os efeitos da alta ingestão de P depende da fonte consumida, além de que a resposta metabólica foi diferente dependendo do alimento ingerido.

Ao compararmos concentração de P de pacientes em esquema de diálise segundas, quartas e sextas-feiras, com os que dialisam terças, quintas e sábados e em diálise diária, observamos uma maior concentração de P nos pacientes que realizam diálise terças, quintas e sábados, porém não houve diferença estatisticamente significativa.

Muitos estudos relatam sobre a remoção fosfato durante a hemodiálise e um aumento de P na próxima sessão. Encontramos na literatura estudos que avaliaram o nível sérico de P com o intervalo dialítico, Mhairi e colaboradores (2005), realizaram uma pesquisa com 100 pacientes que

realizavam diálise 3 vezes por semana, sendo analisados os níveis séricos de Ca e P por duas semanas. Observou-se que o P foi maior nos intervalos dialíticos mais longos. Autores concluíram que diferentes intervalos de diálise, exposição ao fosfato dietético e a carga oral de cálcio interferiram nos níveis séricos de Fósforo e Cálcio.

Sigrist e colabores (2005) também analisaram o valor de P no intervalo dialítico, também concluíram que o P foi maior com intervalo de 3 dias do que após um intervalo de 2 dias.

No nosso trabalho acreditamos que o pacientes do grupo de dialise terça, quinta e sábados, tenham maior exposição ao fosfato dietético que pode ocorrer aos finais de semana, já que estes pacientes não realizam a dialise às segundas feiras, diferentemente dos outros turnos.

Ainda se tratando de nossa análise, observamos que o maior valor de P ocorreu pela manhã, quando feita a análise manhã vs. tarde vs. noite. Então, levando em consideração o ritmo circadiano em que maior valor de P ocorre pela manhã comparado com a tarde e noite, conforme a base da literatura, separamos os pacientes em dois grupos, manhã versus tarde e noite. Observamos que a média do P independente de a diálise ocorrer diariamente ou três vezes por semana, manteve se durante os dozes meses analisados, maior pela manhã do que a tarde e noite. Lembrando que os pacientes da manhã representaram os pacientes em jejum.

Alguns pacientes com DRC, para haver melhor controle da doença, há a necessidade de submeter-se ao procedimento de paratireoidectomia (PTX), que é indicado para aqueles que apresentam HPS e que não respondem ao tratamento clínico, situação que contribui para as altas taxas de morbimortalidade nesta população. (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2017). O objetivo da PTX é a melhora dos sintomas e a redução dos níveis séricos de cálcio, fósforo e PTH, caso não ocorra melhora dos sintomas associados a elevados níveis de PTH dentro de seis meses após a PTX, isso é considerado uma persistência. Se ocorrer após seis meses, é considerado uma recidiva (NASCIMENTO et al., 2017)

Avaliamos no nosso estudo a concentração de P nos pacientes com e sem PTX, não conseguimos os dados de toda a amostra, nas coletadas, não encontramos significância em relação ao valor de P, porém este dado deve ser

analisado com cautela, pois foram 80 casos desconhecidos sobre a realização ou não de paratireoidectomia.

Desta forma, analisamos em seguida o P de pacientes com o PTH maior e menor que 150-300 pg/mL. Conforme KDOQI, o nível de plasmático de PTH para pacientes com DRC estágio V deve estar entre 150-300 pg/mL e novamente não houve significância.

Observamos que pouco se relata na literatura sobre o ritmo circadiano do P, e principalmente em pacientes com DRC, dificilmente é encontrado trabalhos que abordam efeito do pico noturno que ocorre entre as 24 horas e 4 horas. O nosso resultado foi semelhante a pesquisa de Jubitz e colaboradores (1972) que observou o ritmo circadiano em indivíduos saudáveis e Tivede e seus colaboradores (2015) que também observou a mesma variação do P em pacientes em diálise e voluntários saudáveis. Acreditamos, que nossos resultados provavelmente se devem ao ritmo circadiano.

Com a nossa análise, observamos, portanto, que independente do paciente possuir a DRC, o nível sérico de P apresentou o ritmo circadiano conforme a base da literatura descrito por Portale e Jubitz que obtiveram estes resultados baseado em estudo com indivíduos saudáveis.

6.0. CONCLUSÃO

Concluiu-se no presente estudo que alterações nos níveis séricos de P são comuns em pacientes com DRC, sendo que à hiperfosfatemia foi a alteração mais evidente. Verificamos que o maior nível sérico de P ocorre pela manhã quando comparado com a tarde e noite resultado esperado de acordo com o ritmo circadiano.

Na literatura, encontramos pesquisas que relacionam as alterações de nível sérico de P com a não adesão do paciente ao tratamento dietético e medicamentoso, intervalo dialítico, ou avaliam o valor de P de forma isolada. Porém, não encontramos uma pesquisa que relacionou o P ao horário de coletas dos exames e esquema semanal de sessões de hemodiálise. Esta abordagem permitiu avaliar a interferência do ritmo circadiano nos resultados

O resultado encontrado pode contribuir para melhor controle do nível sérico de P, pois o seu nível alterado pode trazer diversas consequências à vida do paciente, destacando o hiperparatireoidismo, a doença mineral óssea e principalmente a calcificação vascular, maior causa de morbidade e mortalidade de pacientes com DRC.

7. BIBLIOGRAFIA

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1–150.

Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet* 2017; 389: 1238 – 1252

Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Inquerito Brasileiro de Diálise Crônica 2016. *J. Bras. Nefrol.* 2017;39:476-81.

Thome FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon, JR, &Martins , Carmen T. Inquerito Brasileiro de Diálise Crônica 2017. *J. Bras. Nefrol.* 2019 June; 41(2):208-214.

Marinho AWGB, Penha AP, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cad. saúde Col.* 2017, 25(3), 379-388.

Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2010; 56(2): 248-253.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CDK-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disord (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*, 2017;7:1-59.

Tivedi H, Szabo A, Zhao S, Cantor T, Raff H. Circadian variation of mineral and bone parameters in end-stage renal disease. *J Nephrol.*2015;28(3):351-359.

Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(4):913-21

Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodriguez M. Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Dysregulation in Chronic Kidney Disease. *Dial de Semin.* 2015; 28: 564-577.

Carvalho A, Cuppari L. Controle da hiperfosfatemia na DRC. J. Bras. Nefrol. 2011; 33, S1-S6 ISSN 0101-2800

Block GA, KlassenPS, Lazarus JM et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2208-18

Block GA, Hulbert-ShearonTE, LevinNWetal. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: national study. Am J Kidney Dis 1998; 31: 607–617

Kestenbaum B, Sampson JN, RudserK D et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 520–528

Karp HJ, Vahia KP, Karkkainen MU et al. Acute effects of different phosphorus sources on calcium and bone metabolism in young women: a whole-foods approach. Calcif Tissue Int 2007; 80: 251– 258

Fukagawa M, Komaba H, Miyamoto k. Source matters: from phosphorus load to bioavailability. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:239-240.

Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:257-264

Stanbury SW. Some aspects of disordered renal tubular function, Adv Intern Med, 1958; 9:231-282.

Jubiz W, Canterbury JM, Reiss E et al. Circadian rhythm in serum parathyroid hormone concentration in human subjects: correlation with serum calcium, phosphate, albumin, and growth hormone levels. J Clin Invest 1972; 51: 2040–2046

Portale AA, Halloran BP, Morris RC. Dietary intake of phosphate modulates the circadian rhythm in serum concentration of phosphorus. Implication for the renal production of 1,25-dihydroxyvitamin D. J Clin Invest. 1987; 80:1147–1154. [PubMed: 3654974]

Gavin JB, Rowan G, Timothy DH, Eugenie P, Phosphate levels – time for rethink?, Nephrol Dial Transplant, 2009 August; 24 (8): p. 2321-2324.

Mhairi K, Sigrist LD, Maarten WT, Richard JF, Christopher WM, Length of interdialytic interval influences serum calcium and phosphorus concentrations, *Nephrol Dial Transplant* 2005 August; 20 (8): p.1643-1646.

Sigrist MK, Devlin L, Taal MW et al. Length of interdialytic interval influences serum calcium and phosphorus concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1643–1646

KDOQI, Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(Suppl 3):S1.

Nascimento JCP, Brescia MDG, Custódio MR, Massoni NLM, Silveira AA, Goldenstein PT et al. Dosagem pós-operatória precoce de paratormônio e prognóstico, após paratireoidectomia total por hiperparatireoidismo secundário. *J. Bras. Nefrol* 2017 April; 39(2): p.135-140.