

## Alta Prevalência de Distúrbios Bioquímicos Minerai e Ósseos na Doença Renal Crônica em uma coorte de diálise peritoneal nacional: as metas das diretrizes são muito difíceis de alcançar?

High prevalence of biochemical disturbances of chronic kidney disease - mineral and bone disorders (CKD-MBD) in a nation-wide peritoneal dialysis cohort: are guideline goals too hard to achieve?

### Autores

Rafael Weissheimer<sup>1</sup>

Sergio Gardano Elias Bucharles<sup>5</sup> 

Cesar Augusto Madid Truys<sup>4</sup>

Vanda Jorgetti<sup>4</sup> 

Ana Elizabeth Figueiredo<sup>2</sup> 

Pasqual Barrett<sup>3</sup>

Marcia Olandoski<sup>1</sup> 

Roberto Pecoits-Filho<sup>1</sup> 

Thyago Proença de Moraes<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Escola de Medicina, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>2</sup>Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>3</sup>Universidade Estadual de São Paulo, Escola de Medicina, Botucatu, SP, Brasil.

<sup>4</sup>Universidade de São Paulo, Escola de Medicina, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>5</sup>Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Data de submissão: 30/06/2020.

Data de aprovação: 15/11/2020.

### Correspondência para:

Thyago Proença de Moraes.

E-mail: thyago.moraes@pucpr.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0147>

### RESUMO

**Introdução:** Os distúrbios minerai e ósseos da doença renal crônica (DMO-DRC) são comuns em pacientes em diálise. A definição de metas para cálcio (Ca), fósforo (P), paratormônio (PTHi) e fosfatase alcalina (FA) e suas recomendações de tratamento são fornecidas por diretrizes internacionais. Há poucos estudos analisando o DMO-DRC em pacientes em diálise peritoneal (DP) e o impacto das diretrizes no controle do metabolismo mineral. O objetivo do nosso estudo foi descrever a prevalência de alterações nos marcadores para DMO-DRC em uma grande coorte de pacientes em DP no Brasil. **Métodos:** Foram utilizados dados da coorte observacional prospectiva nacional BRAZPD II. Pacientes incidentes foram acompanhados entre Dezembro de 2004 e Janeiro de 2011. De acordo com as recomendações do KDOQI, os intervalos de referência para Ca total foram de 8,4 a 9,5 mg/dL, para P, 3,5 a 5,5 mg/dL, para PTHi, 150-300 pg/mL, e para FA, 120 U/L. **Resultados:** A idade média foi de  $59,8 \pm 16$  anos, 48% eram homens e 43% tinham diabetes. No início, o Ca era de  $8,9 \pm 0,9$  mg/dL, e 48,3% estavam na meta do KODQI. Após 1 ano, o Ca aumentou para  $9,1 \pm 0,9$  mg/dL e 50,4% estavam na faixa preferida do KDOQI. P basal era  $5,2 \pm 1,6$  mg/dL, com 52,8% na meta, diminuindo para  $4,9 \pm 1,5$  mg/dL após um ano, quando 54,7% estavam na meta. O PTHi basal mediano foi de 238 (P25% 110 - P75% 426 pg/mL) e permaneceu estável durante o primeiro ano; os pacientes dentro da meta variaram de 26 a 28,5%. No final do estudo, 80% estavam na concentração de 3,5 meq/L de Ca dialisato, 66,9% dos pacientes estavam tomando qualquer quelante de fosfato, e 25% estavam tomando vitamina D ativada. **Conclusões:** Observamos uma prevalência significativa de distúrbios bioquímicos relacionados ao DMO-DRC nesta população em diálise.

**Descritores:** Fósforo; Cálcio; Insuficiência Renal Crônica.

### ABSTRACT

**Introduction:** Chronic kidney disease - mineral and bone disorders (CKD-MBD) are common in dialysis patients. Definition of targets for calcium (Ca), phosphorus (P), parathormone (iPTH), and alkaline phosphatase (ALP) and their treatment recommendations, are provided by international guidelines. There are few studies analyzing CKD-MBD in peritoneal dialysis (PD) patients and the impact of guidelines on mineral metabolism control. The aim of our study was to describe the prevalence of biomarkers for CKD-MBD in a large cohort of PD patients in Brazil. **Methods:** Data from the nation-wide prospective observational cohort BRAZPD II was used. Incident patients were followed between December 2004 and January 2011. According to KDOQI recommendations, reference ranges for total Ca were 8.4 to 9.5 mg/dL, for P, 3.5 to 5.5 mg/dL, for iPTH, 150-300 pg/mL, and for ALP, 120 U/L. **Results:** Mean age was  $59.8 \pm 16$  years, 48% were male, and 43% had diabetes. In the beginning, Ca was  $8.9 \pm 0.9$  mg/dL, and 48.3% were on the KODQI target. After 1 year, Ca increased to  $9.1 \pm 0.9$  mg/dL and 50.4% were in the KDOQI preferred range. P at baseline was  $5.2 \pm 1.6$  mg/dL, with 52.8% on target, declining to  $4.9 \pm 1.5$  mg/dL after one year, when 54.7% were on target. Median iPTH at baseline was 238 (P25% 110 - P75% 426 pg/mL) and it remained stable throughout the first year; patients within target ranged from 26 to 28.5%. At the end of the study, 80% was in 3.5 meq/L Ca dialysate concentration, 66.9% of patients was taking any phosphate binder, and 25% was taking activated vitamin D. **Conclusions:** We observed a significant prevalence of biochemical disorders related to CKD-MBD in this dialysis population.

**Keywords:** Phosphorus; Calcium; Renal Insufficiency, Chronic.



## INTRODUÇÃO

Os distúrbios minerais e ósseos da doença renal crônica (DMO-DRC) são considerados algumas das complicações mais comuns em pacientes de diálise, com importante impacto na morbidade e mortalidade do paciente<sup>1-3</sup>. A gestão do DMO-DRC, particularmente (especialmente) a definição de metas para parâmetros bioquímicos, a saber, cálcio, fósforo, paratormônio, fosfatase alcalina e suas recomendações de tratamento, é apoiada pelas diretrizes atuais<sup>4,5</sup>.

A maioria dos estudos focados no DMO-DRC em pacientes de diálise envolveu pacientes em hemodiálise. No entanto, estudos com pacientes em diálise peritoneal crônica (DP) mostraram fortes evidências de que anormalidades do metabolismo mineral também estão associadas à mortalidade por todas as causas, cardiovascular<sup>6</sup> e relacionada a infecções<sup>7</sup>. Outro grande estudo longitudinal de base populacional nacional encontrou que, na população de pacientes chineses em DP, tanto a hiper quanto a hipofosfatemia e um aumento da fosfatase alcalina estavam associadas ao aumento da mortalidade<sup>8</sup>.

O cumprimento total de todas as recomendações para o DMO-DRC em pacientes de diálise nem sempre é viável. Por exemplo, quando dois dos medicamentos mais prescritos para controlar os distúrbios minerais e ósseos são utilizados (calcitriol e quelantes de fosfato à base de cálcio) visando a redução do PTHi e o controle de fosfato, um único paciente pode experimentar hipercalemia e/ou hiperfosfatemia e sair da faixa recomendada pelas diretrizes.

A diretriz da National Kidney Foundation Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) para o metabolismo ósseo na DRC recomenda que os níveis séricos de fósforo de pacientes em diálise devem ser mantidos entre 3,5 e 5,5 mg/dL. Para os níveis totais de cálcio sérico, a recomendação é manter o valor preferencialmente entre 8,4 e 9,5 mg/dL<sup>9-11</sup>. Da mesma forma, as diretrizes do KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) sugerem a redução dos níveis elevados de fósforo para a faixa normal e a prevenção da hipercalemia<sup>5</sup>.

O histórico para tais recomendações é, portanto, claro, sendo tanto as anormalidades do cálcio quanto as do fósforo em pacientes com DRC fortemente associadas à calcificação vascular e à mortalidade cardiovascular e geral<sup>1,12</sup>. Curiosamente, faltam na literatura informações sobre se a publicação destas diretrizes foi eficaz para reduzir a prevalência de

hiper e hipofosfatemia, e hiper e hipocalcemia na população em diálise, e o impacto dessas diretrizes nos pacientes em diálise peritoneal. De fato, a adesão a todas as metas recomendadas e a aplicação de estratégias farmacológicas adequadas pode resultar em anormalidades bioquímicas, como pode ocorrer em pacientes que recebem calcitriol para tratar hiperparatireoidismo secundário, mas desenvolvem hipercalemia e/ou hiperfosfatemia.

Para o paratormônio intacto (PTHi), as diretrizes do KDIGO sugerem manter níveis entre 2 a 9 vezes o limite superior do método, e as diretrizes do KDOQI sugerem níveis entre 150 a 300 pg/mL. Em relação à fosfatase alcalina (FA), não há valores sugeridos, apenas a informação de que níveis alterados estão relacionados a distúrbios de remodelação óssea e que tais níveis devem ser monitorados<sup>5,10</sup>.

O objetivo do nosso estudo foi descrever a prevalência de alterações dos parâmetros bioquímicos tradicionais de distúrbios ósseo-minerais em pacientes de DP, com base nos valores propostos pela diretriz do KDOQI, ao longo do primeiro ano de terapia, em uma grande coorte de pacientes com DRC avançada no Brasil.

## MÉTODOS

Este é um estudo de coorte observacional prospectivo a nível nacional que utilizou dados do Estudo Brasileiro de Diálise Peritoneal II (BRAZPD II). As características sócio demográficas, clínicas e laboratoriais da população foram publicadas anteriormente<sup>13</sup>. Os comitês de ética de todos os centros participantes aprovaram o estudo. Em resumo, nosso banco de dados contém informações clínicas e laboratoriais de 122 centros de diálise de todas as cinco regiões geográficas do Brasil, correspondendo a 65 a 70% de todos os pacientes em DP prevalentes no país durante o período do estudo. Os pacientes foram incluídos neste estudo e acompanhados entre Dezembro de 2004 e Janeiro de 2011.

Além das características demográficas e clínicas gerais, também reportamos a escala Davies para a população. Esta é uma pontuação tradicional utilizada em estudos de DP e é simples de calcular. A pontuação considera a presença de até 11 comorbidades, cada uma delas correspondendo a 1 ponto. Essas comorbidades são malignidade, cardiopatia isquêmica, doença arterial periférica, disfunção ventricular esquerda, diabetes, doenças sistêmicas do colágeno, doença pulmonar obstrutiva

crônica, fibrose pulmonar, tuberculose pulmonar ativa, asma e cirrose.<sup>14,15</sup>

O principal objetivo do nosso estudo foi descrever a prevalência de pacientes que atendem à faixa preferencial do KDOQI de variáveis bioquímicas do DMO-DRC, pois esta era a diretriz vigente na época, especialmente para metas de cálcio e fósforo, para pacientes após um ano do início da DP crônica. Para este estudo, incluímos todos os pacientes incidentes (aqueles que iniciaram DP durante o estudo) que permaneceram pelo menos 90 dias em terapia. Os níveis de cálcio e fósforo foram medidos e registrados mensalmente, seguindo as normas reguladoras locais e metodologias laboratoriais adequadas. Os pacientes foram estratificados em grupos segundo os níveis séricos de cálcio, fósforo e PTHi de acordo com a recomendação do KDOQI: o valor de referência para cálcio total foi de 8,4 a 9,5 mg/dL, e para fósforo, 3,5 a 5,5 mg/dL. Também exploramos os resultados de PTHi e fosfatase alcalina, embora a frequência de medição de PTHi fosse apenas a cada 6 meses. Para PTHi, consideramos a meta proposta pela diretriz disponível na época (150-300 pg/mL) e para FA, o valor de 120 U/L, que é relatado em outras referências. Também foram coletadas informações sobre as prescrições dos pacientes. Todas as variáveis bioquímicas relacionadas aos distúrbios minerais e ósseos foram obtidas no início do estudo, com 6 meses, e 12 meses após o início da DP.

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis contínuas foram relatadas como média  $\pm$  DP ou mediana e intervalo, enquanto variáveis categóricas (por exemplo, sexo, raça, etc.) foram relatadas como frequências ou porcentagens. A comparação entre variáveis contínuas foi realizada usando o teste t pareado e, para valores categóricos, o teste qui-quadrado. É importante mencionar antecipadamente que, dado o grande tamanho da amostra do BRAZPD II, as diferenças entre as variáveis normalmente atingem significância estatística e a relevância clínica deve ser discutida com esta perspectiva em mente. A análise foi realizada usando o STATA 14 e as figuras foram geradas no programa Excel.

## RESULTADOS

#### CARACTERÍSTICAS BASAIS

A idade média da população do estudo foi de 59,8  $\pm$  16 anos, 48% eram homens, 71% tinham histórico

de hipertensão, e o diabetes estava presente em 43% dos pacientes. Trinta e sete por cento tinham histórico de hemodiálise prévia, 49% receberam cuidados pré-diálise, e 64% eram caucasianos. As características iniciais basais da população do estudo, incluindo o escore de comorbidade de Davies, que foi descrito anteriormente<sup>14</sup>, são apresentadas na Tabela 1.

#### CÁLCIO

O cálcio sérico total basal médio foi de 8,98  $\pm$  0,97 mg/dL, o mesmo apresentou um pequeno aumento para 9,08  $\pm$  0,93 mg/dL após 6 meses, e continuou aumentando para 9,14  $\pm$  0,94 mg/dL após um ano de acompanhamento. No início do estudo, 48,3% da nossa população estava dentro da meta recomendada para o nível de cálcio sérico. Esta prevalência apresentou um crescimento modesto para 50,9% aos 6 meses e permaneceu estável depois disso, com 50,4% no primeiro ano de terapia. A Figura 1 resume os níveis médios de cálcio sérico, a distribuição dos pacientes em 3 grupos divididos de acordo com a faixa preferencial do KDOQI e a prevalência do uso de quelantes de fosfato à base de cálcio.

#### FÓSFORO

O fosfato sérico basal médio foi de 5,20  $\pm$  1,65 mg/dL, apresentando uma pequena redução para 4,92  $\pm$  1,55 mg/dL após 6 meses, e permanecendo estável ao final do primeiro ano de acompanhamento, com 4,95  $\pm$  1,55 mg/dL. No início do estudo, 52,8% estavam dentro da meta recomendada para os níveis séricos de fosfato, aumentando ligeiramente para 56,7% aos 6 meses, e no final do primeiro ano de diálise, 54,7% dos pacientes estavam dentro da meta. A Figura 2 resume os níveis médios de fosfato sérico, a distribuição dos pacientes em 3 grupos divididos de acordo com o KDOQI e a prevalência do uso de qualquer quelante de fosfato.

#### PTH E FOSFATASE ALCALINA

A mediana do nível sérico de PTHi basal era de 238 (P25% 110 - P75% 426) pg/mL e permaneceu relativamente estável durante todo o primeiro ano de diálise, como ilustrado na Figura 3. A porcentagem de pacientes dentro da faixa recomendada pelo KDOQI foi constante, de 26% no início a um máximo de 28,5% no terceiro trimestre após o início da DP. Para a FA, a mediana basal foi 98 (IIQ 71-154) U/L e não se alterou durante o primeiro ano de diálise.

**TABELA 1** CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES

Variável	Pacientes incidentes (n = 7.007)
Idade (anos)	59,8 ± 16,2
Homem	48%
Diabetes mellitus	43%
Hemodiálise prévia	37%
Hipertensão arterial	71%
Cuidados pré-diálise	49%
IMC	
< 18,5	7%
18,5 - 24,9	51%
≥ 25	42%
Escala Davies	
0	37%
1 - 2	57%
3 - 4	6%
Renda familiar	
< 2 SM	34%
2 - 5 SM	46%
> 5 SM	20%
Raça	
Branca	64%
Preta	12%
Outras	24%
Distância do centro de diálise	
< 25 km	58%
25 - 100 km	32%
> 100 km	10%
Doença renal primária	
Diabetes	36%
Hipertensão	16%
Glomerulonefrite Crônica	9%
Desconhecido	22%
Outros	17%
Nível de educação	
Até 4 anos	66%
Mais de 4 anos	34%
Experiência do centro (paciente-ano)	
≤ 11	8%
11,1 - 25	25%
> 25	65%

IMC: índice de massa corporal; SM: salário mínimo no Brasil.

#### PRESCRIÇÃO DE QUELANTES DE FOSFATO E CALCITRIOL

A prevalência de pacientes prescritos com quelantes de fosfato à base de cálcio no início foi de 34,1% e aumentou para 40,8% após 1 ano. Mais de 80%

dos pacientes estavam recebendo 3,5 meq/L de cálcio em solução para diálise peritoneal. A prevalência de pacientes prescritos com qualquer quelante de fosfato na base foi de 51,7% aumentando para 66,9% após

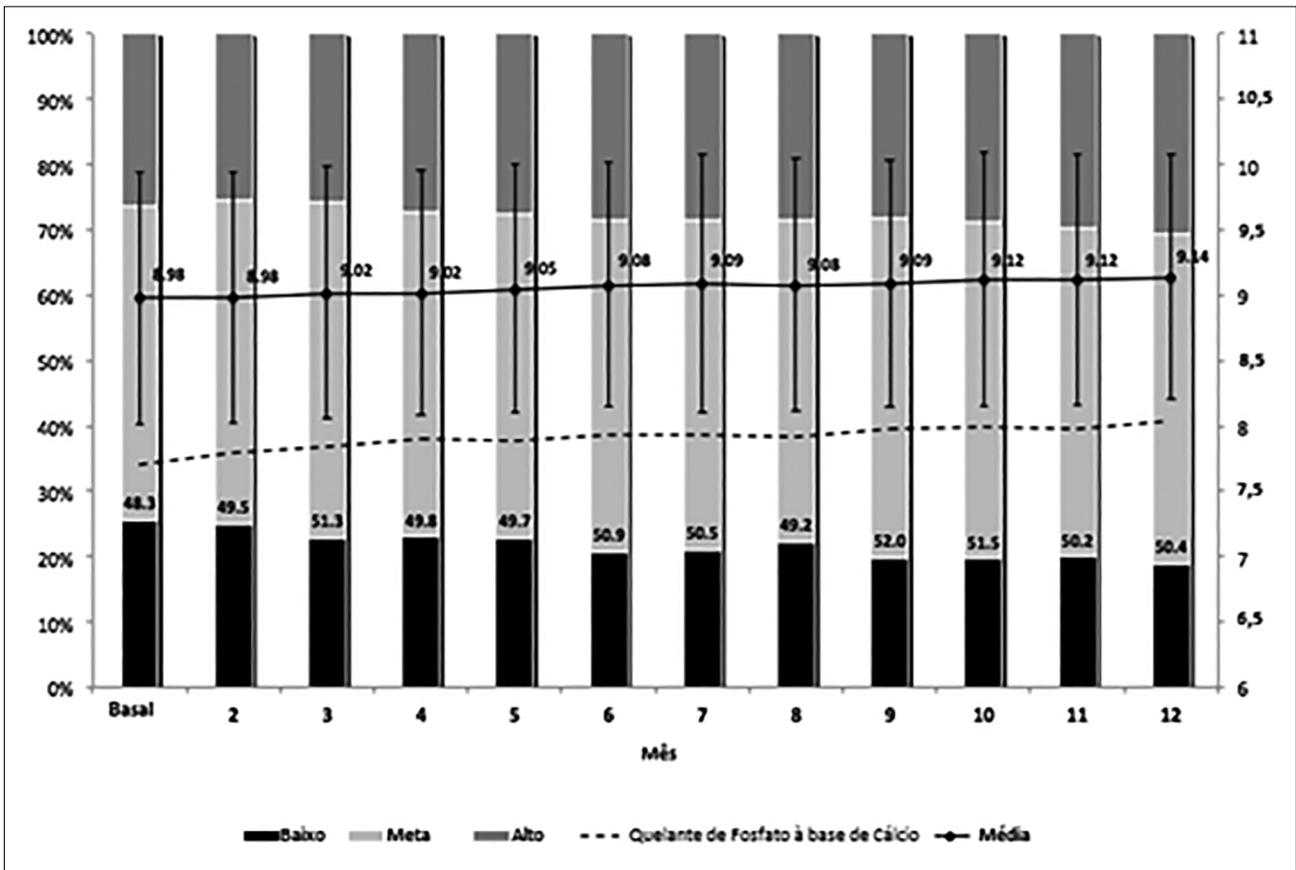


Figura 1. Níveis de cálcio sérico (mg/dL) ao longo do primeiro ano de diálise e uso de quelantes de fósforo à base de cálcio (porcentagem). As barras de erro representam desvio padrão.

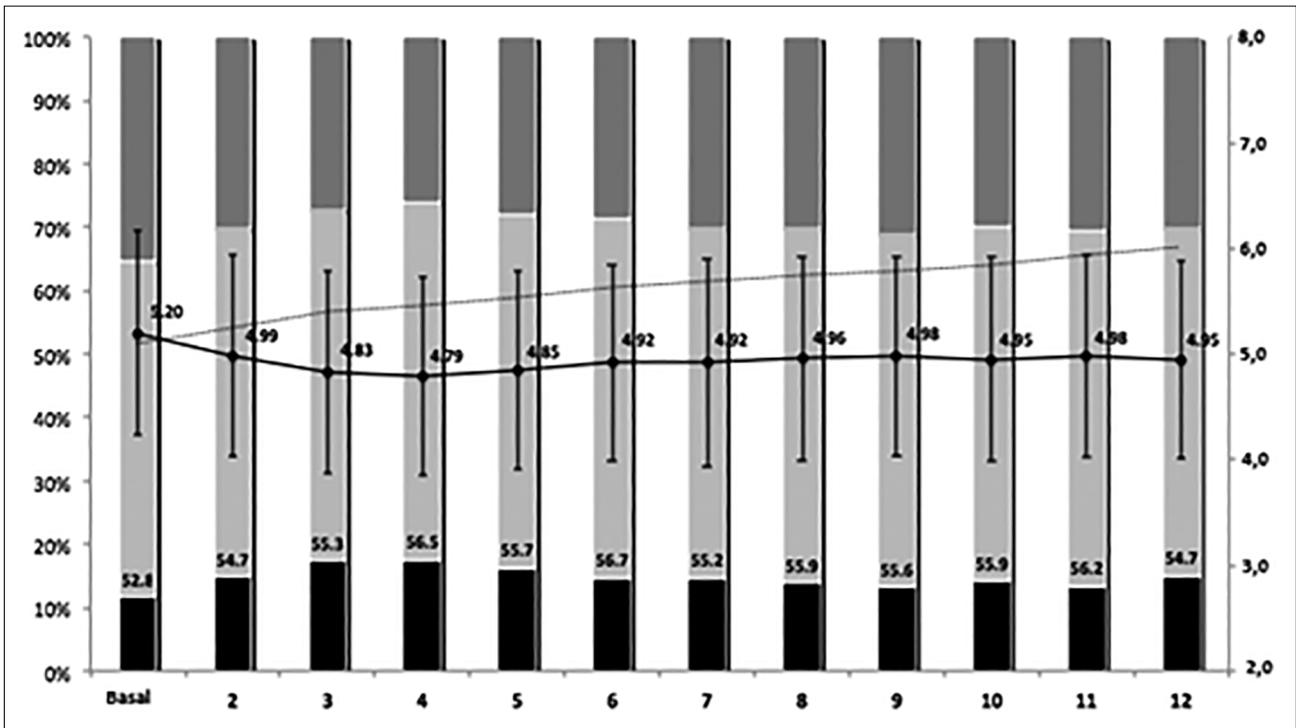
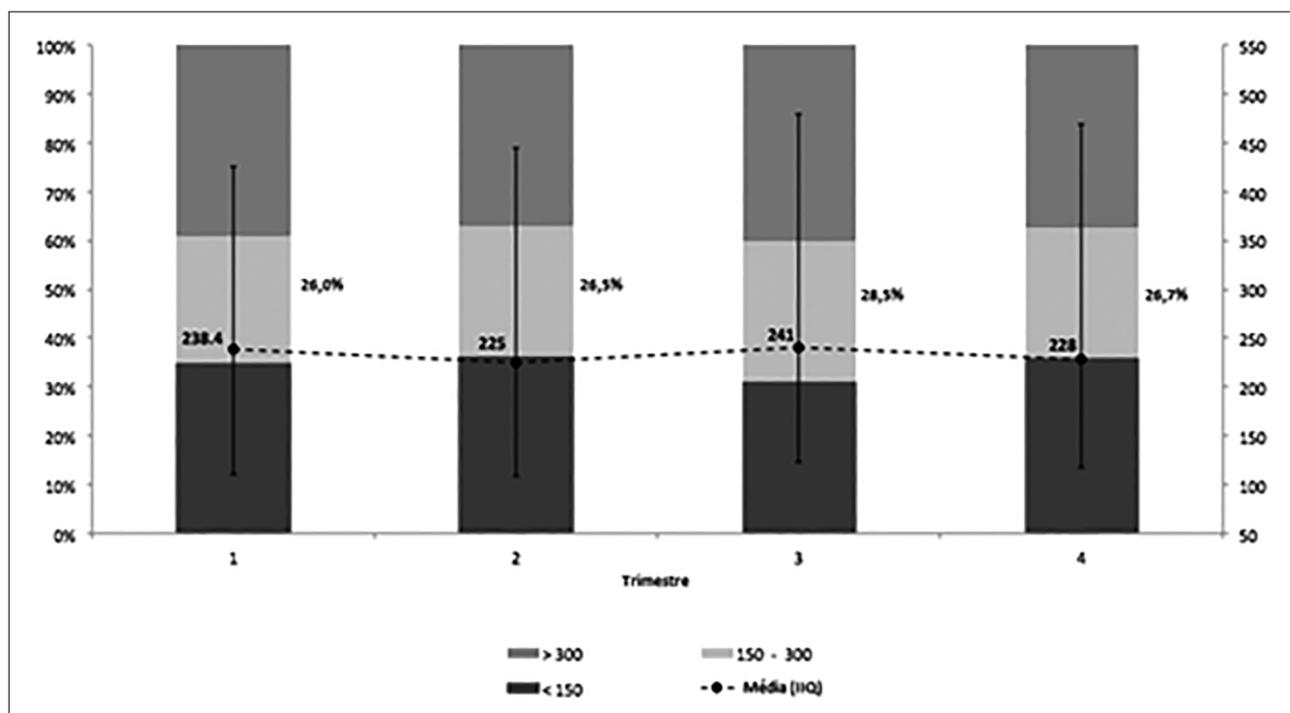


Figura 2. Níveis de fósforo sérico (mg/dL) ao longo do primeiro ano de diálise e o uso de qualquer quelante de fósforo. As barras de erro representam desvio padrão.



**Figura 3.** Níveis de PTHi sérico (pg/mL) ao longo do primeiro ano de diálise. As barras de erro representam intervalo interquartil.

1 ano. O registro do uso de calcitriol no BRAZPD começou em 2008 e, ao final do estudo, 25% dos pacientes estavam tomando vitamina D ativada por via oral.

## DISCUSSÃO

Nesta grande coorte nacional, observamos as dificuldades dos pacientes de DP em atingir a faixa recomendada pela diretriz do KODQI para DMO-DRC<sup>10</sup>. No final do primeiro ano de terapia, apenas 50,4, 54,7 e 26,7% dos pacientes estavam na faixa sugerida para os níveis de cálcio total, fosfato e PTHi, respectivamente. Outro estudo do Canadá demonstrou as mesmas dificuldades na gestão de variáveis bioquímicas minerais e ósseas tradicionais. Apenas 64,5% dos pacientes tinham níveis de fosfato sérico dentro das metas do KDOQI, 44,5% estavam dentro dos níveis-alvo de cálcio, 28,4% estavam dentro da faixa sugerida de PTH, e 9,4% dos pacientes em DP atenderam todas as 3 metas<sup>16</sup>. Mostramos em nosso estudo que, ao final do primeiro ano em DP, apenas metade dos pacientes encontrava-se na faixa recomendada para os níveis de cálcio e fósforo séricos, apesar de um aumento na prescrição de quelantes de fósforo a base de cálcio e sem cálcio.

Alguns estudos avaliaram o impacto das anormalidades bioquímicas do DMO-DRC na mortalidade em pacientes de DP<sup>8,17-19</sup>. Avram et al.<sup>17</sup>

observaram que valores mais baixos de PTH estavam associados ao aumento da mortalidade, enquanto Rhee et al.<sup>19</sup>, estudando 9.244 pacientes de DP em um estudo de coorte retrospectivo, demonstraram que o PTH tinha uma associação em forma de U com a mortalidade, com valores de 200-700 pg/mL exibindo a menor mortalidade, e concentrações < 100 pg/mL, a mais alta. Além disso, Liu et al.<sup>8</sup> demonstraram que os efeitos dos níveis de FA podem funcionar como um preditor mais consistente de mortalidade do que os níveis tradicionais de cálcio, fosfato e PTH, em uma ampla coorte de pacientes de DP em Taiwan. Noordzij et al.<sup>18</sup>, em um estudo de coorte prospectivo com 586 pacientes de DP, demonstraram que a hiperfosfatemia, mas não os níveis anormais de cálcio ou PTHi, estava associada ao aumento da mortalidade. Finalmente, Stevens et al.<sup>20</sup>, em outro estudo de coorte prospectivo com 158 pacientes em DP, observaram que somente o fosfato sérico mostrou associação significativa com a mortalidade.

Os níveis de cálcio e fosfato séricos são importantes biomarcadores para a avaliação do DMO-DRC. Todas as diretrizes para DMO-DRC recomendam atenção especial ao controle de hiper/hipofosfatemia e hiper/hipocalcemia<sup>5,10</sup>. Os distúrbios desses biomarcadores são considerados fatores de risco significativos para a mortalidade geral e cardiovascular<sup>1</sup> na população em diálise. Durante a maior parte do nosso estudo,

a diretriz atual foi o KDOQI para DMO-DRC. Publicada em 2003 e atualizada em 2009, esta diretriz recomendou uma meta para cálcio sérico entre 8,4 e 9,5 mg/dL e fosfato entre 3,5 e 5,5 mg/dL. Poucos estudos sobre pacientes em diálise mostraram um pequeno, se houver, impacto da diretriz do KDOQI na prevalência de distúrbios de cálcio e fosfato<sup>17</sup>. Decidimos então observar o comportamento desses eletrólitos ao longo do primeiro ano de terapia em uma ampla coorte de DP.

Com base na diretriz do KDOQI, a prevalência de hiperfosfatemia e hipofosfatemia em nossa coorte basal foi semelhante aos relatórios anteriores de diferentes regiões do mundo<sup>21-23</sup>. É importante ressaltar que a prevalência de pacientes na meta proposta para o fosfato pouco mudou ao longo do primeiro ano de diálise, apesar de um aumento importante na proporção de pacientes que tomam quelantes de fosfato. Algumas razões podem ter contribuído para a dificuldade em controlar os níveis séricos de fosfato, incluindo uma baixa adesão do paciente à dieta e prescrição de medicamentos, e uma perda da função renal residual. Um aumento no PTHi com o tempo também pode ter contribuído devido à sua ação na reabsorção óssea. Entretanto, os níveis de PTHi permaneceram estáveis ao longo do primeiro ano de terapia de diálise, e provavelmente não influenciaram os resultados.

A prevalência de hiper e hipocalcemia em nossa coorte foi semelhante a outros registros, com uma pequena predominância de hipercalcemia sobre hipocalcemia<sup>24,25</sup>. Estes distúrbios também têm sido associados ao aumento das taxas de mortalidade, embora com menos frequência no contexto da DP (25, 26). O aumento de quase 7% no número de pacientes com hipercalcemia está provavelmente relacionado ao uso de soluções de DP de 3,5 mEq/L de cálcio e ao uso de quelantes de fosfato à base de cálcio. Embora disponível para todos os pacientes no país, a solução de DP de 2,5 mEq/L de cálcio não é prescrita com frequência. Além disso, nosso grupo havia demonstrado anteriormente que em pacientes de DP com PTH < 150 pg/mL, a conversão para soluções de baixo teor de cálcio (2,5 mEq/L) parece ser uma estratégia simples e eficaz para trazer níveis de PTHi para a faixa determinada pelas diretrizes atuais<sup>5</sup> quando comparada com soluções de DP de 3,5 mEq/L de cálcio<sup>27</sup>.

Apesar do aumento da prevalência de hipercalcemia durante o período de observação de nosso estudo, a porcentagem de pacientes que tomam quelantes de fosfato à base de cálcio também aumentou. Uma possível explicação está relacionada à burocracia envolvida para obter o cloridrato de sevelâmer do sistema público de saúde em algumas regiões do Brasil, onde uma prova de cálcio sérico elevado é necessária antes de obter o quelante de fosfato sem cálcio. Infelizmente, esses dados não estão disponíveis no banco do BRAZPD. Mudanças no perfil da membrana também podem ter contribuído para o maior número de pacientes com hipercalcemia. A exposição a soluções de DP bioincompatíveis é um fator que pode afetar a membrana peritoneal e levar a um aumento progressivo do status do transporte. Quanto maior o status de transporte, mais alto o cálcio absorvido da cavidade peritoneal<sup>23</sup>.

Em nosso estudo, apenas 26,7% dos pacientes apresentaram níveis de PTHi dentro da faixa sugerida pelas diretrizes internacionais<sup>10</sup> durante o acompanhamento do estudo. No entanto, a falta de informações absolutas sobre o uso de calcitriol, formas nutricionais de vitamina D e análogos de vitamina D limita a definição de se teria sido possível melhorar ainda mais o alcance de metas clínicas.

Nosso estudo tem algumas limitações, incluindo todas aquelas normalmente relacionadas a qualquer estudo observacional, como a falta de dados longitudinais sobre a função renal residual, falta de dados sobre o estado da membrana peritoneal, nenhuma informação sobre as doses e frequência dos quelantes de fosfato prescritos, ausência de dados sobre PTHi e FA, e falta de controle da adesão do paciente à medicação e dieta. Os pontos fortes do nosso estudo incluem o grande tamanho da amostra com uma excelente validade externa, valores laboratoriais de cálcio e fósforo coletados mensalmente, e dados longitudinais sobre o uso de quelantes de fosfato.

Em conclusão, observamos uma alta prevalência de distúrbios bioquímicos de marcadores do DMO-DRC nesta coorte nacional de DP. Além disso, o início da DP não foi suficiente para reduzir a alta prevalência de distúrbios de cálcio e fósforo em um sistema público de saúde que fornece acesso gratuito à diálise, dialisato com baixo teor de Ca, calcitriol e quelantes de fosfato. Estudos adicionais são necessários para identificar as causas por trás das

dificuldades dos centros de DP em atingir as atuais metas recomendadas para os níveis séricos de cálcio e fósforo.

## CONTRIBUIÇÃO DO AUTOR

Rafael Weissheimer: desenho do estudo e redação e revisão do manuscrito.

Sérgio Bucharles: redação e revisão do manuscrito.

Thyago Proença de Moraes: desenho do estudo, análise estatística e redação e revisão do manuscrito.

Roberto Pecoits-Filho: desenho do estudo e redação e revisão do manuscrito.

Márcia Olandoski: análise estatística.

Vanda Jorgetti: redação e revisão do manuscrito.

Pasqual Barrett: redação e revisão do manuscrito.

Cesar Augusto Madid Truys: redação e revisão do manuscrito.

Ana Elisabeth Figueiredo: redação e revisão do manuscrito.

## CONFLITO DE INTERESSE

Rafael Weissheimer, Sergio Gardano Elias Bucharles, Cesar Augusto Madid Truys, Vanda Jorgetti, Ana Elisabeth Figueiredo, Pasqual Barrett, Marcia Olandoski, Roberto Pecoits-Filho, Thyago Proença de Moraes contribuíram substancialmente para a concepção ou desenho do estudo; coleta, análise ou interpretação dos dados; redação ou revisão crítica do manuscrito; e aprovação final da versão a ser publicada.

## REFERÊNCIAS

- 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.
- Noordzij M, Cranenburg EM, Engelsman LF, Hermans MM, Boeschoten EW, Brandenburg VM, et al. Progression of aortic calcification is associated with disorders of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 May;26(5):1662-9.
- Carrero JJ, Jager DJ, Verduijn M, Ravani P, De Meester J, Heaf JG, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among men and women starting dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jul;6(7):1722-30.
- 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;92(1):26-36.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009 Aug;76(Suppl 113):S1-S130.
- Wu M, Wu H, Huang X, Ye H, Huang F, Yu X, et al. Associations between serum mineral metabolism parameters and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Nephrology (Carlton).* 2018;24(11).
- Lee JE, Lim JH, Jang HM, Kim YS, Kang SW, Yang CW, et al. Low serum phosphate as an independent predictor of increased infection-related mortality in dialysis patients: a prospective multicenter cohort study. *PLoS One.* 2017 Oct;12(10):e0185853.
- Liu CT, Lin YC, Lin YC, Kao CC, Chen HH, Hsu CC, et al. Roles of serum calcium, phosphorus, PTH and ALP on mortality in peritoneal dialysis patients: a nationwide, population-based longitudinal study using TWRDS 2005-2012. *Sci Rep.* 2017 Feb;7(1):33.
- Wald R, Tentori F, Tighiouart H, Zager PG, Miskulin DC. Impact of the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in a large dialysis network. *Am J Kidney Dis.* 2007 Jan;49(2):257-66.
- National Kidney Foundation (NKF). K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-S201.
- Uhlir K, Berns JS, Kestenbaum B, Kumar R, Leonard MB, Martin KJ, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis.* 2010 May;55(5):773-99.
- Goodman WG, London G, Amann K, Block GA, Giachelli C, Hruska KA, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004 Mar;43(3):572-9.
- Moraes TP, Figueiredo AE, Campos LG, Olandoski M, Barretti P, Pecoits-Filho R, et al. Characterization of the BRAZPD II cohort and description of trends in peritoneal dialysis outcome across time periods. *Perit Dial Int.* 2014 Nov/Dec;34(7):714-23.
- Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GL. Quantifying comorbidity in peritoneal dialysis patients and its relationship to other predictors of survival. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 Jun;17(6):1085-92.
- Davies SJ, Russell L, Bryan J, Phillips L, Russell GL. Comorbidity, urea kinetics, and appetite in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: their interrelationship and prediction of survival. *Am J Kidney Dis.* 1995 Aug;26(2):353-61.
- Soroka SD, Beard KM, Mendelssohn DC, Cournoyer SH, Da Roza GA, Geary DF. Mineral metabolism management in Canadian peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol.* 2011 May;75(5):410-5.
- Avram MM, Mittman N, Myint MM, Fein P. Importance of low serum intact parathyroid hormone as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: 14 years of prospective observation. *Am J Kidney Dis.* 2001 Dec;38(6):1351-7.
- Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT, et al. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guideline for bone metabolism and disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005 Nov;46(5):925-32.
- Rhee CM, Molnar MZ, Lau WL, Ravel V, Kovesdy CP, Mehrotra R, et al. Comparative mortality-predictability using alkaline phosphatase and parathyroid hormone in patients on peritoneal dialysis and hemodialysis. *Perit Dial Int.* 2014 Nov/Dec;34(7):732-48.
- Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Mar;15(3):770-9.
- Yavuz A, Ersoy FF, Passadakis PS, Tam P, Evaggelos DM, Katopodis KP, et al. Phosphorus control in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 2008;(108):S152-S8.

22. Shang D, Xie Q, Ge X, Yan H, Tian J, Kuang D, et al. Hyperphosphatemia as an independent risk factor for coronary artery calcification progression in peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol.* 2015 Jul;16:107.
23. Courivaud C, Davenport A. Phosphate removal by peritoneal dialysis: the effect of transporter status and peritoneal dialysis prescription. *Perit Dial Int.* 2016 Jan/Feb;36(1):85-93.
24. Kong X, Zhang L, Zhang L, Chen N, Gu Y, Yu X, et al. Mineral and bone disorder in Chinese dialysis patients: a multicenter study. *BMC Nephrol.* 2012 Sep;13:116.
25. Rivara MB, Ravel V, Kalantar-Zadeh K, Streja E, Lau WL, Nissenson AR, et al. Uncorrected and albumin-corrected calcium, phosphorus, and mortality in patients undergoing maintenance dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Jul;26(7):1671-81.
26. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Hu L, O'Dea R, et al. Hypocalcemia, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Nephrol.* 1996;16(5):386-93.
27. Moraes TP, Bucharles SG, Ribeiro SC, Frumento R, Riella MC, Pecoits-Filho R. Low-calcium peritoneal dialysis solution is effective in bringing PTH levels to the range recommended by current guidelines in patients with PTH levels <150 pg/dL. *J Bras Nefrol.* 2010 Jul/Sep;32(3):275-80.