



Mortalidade cardiovascular em diálise peritoneal: o impacto dos distúrbios minerais


Cardiovascular mortality in peritoneal dialysis: the impact of mineral disorders

Autores

César Truys¹ 

Melani Custodio¹ 

Roberto Pecoit-Filho² 

Thyago Proenca de Moraes² 

Vanda Jorgetti¹ 

¹Universidade de São Paulo, Laboratório de Fisiopatologia Renal, São Paulo, SP, Brasil.

²Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Faculdade de Medicina, Curitiba, PR, Brasil.

RESUMO

Introdução: Os distúrbios minerais e ósseos (DMO) estão associados a maior mortalidade em pacientes de diálise. As principais diretrizes relacionadas ao assunto, *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) e *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) foram elaboradas com base em informações publicadas de pacientes em hemodiálise. O objetivo do nosso estudo foi avaliar o impacto do cálcio (Ca), fósforo (P) e paratormônio (PTH) (de acordo com as faixas propostas pelas diretrizes do KDOQI e KDIGO) na mortalidade cardiovascular de pacientes em diálise peritoneal (DP). **Métodos:** Utilizamos o banco de dados BRAZPDII, um estudo prospectivo observacional multicêntrico, que avaliou participantes de DP entre dezembro de 2004 e janeiro de 2011. Entre os 9.905 participantes incluídos neste banco de dados, analisamos 4.424 que estavam em DP há pelo menos 6 meses. As variáveis de confusão apropriadas foram inseridas no modelo. Os níveis séricos de Ca, P e PTH foram as variáveis de interesse para os fins do presente estudo. **Resultados:** Encontramos uma associação significativa entre níveis séricos de P elevados, categorizados por KDOQI e KDIGO (P acima de 5,5 mg/dL), e sobrevivência cardiovascular ($p < 0,01$). Da mesma forma, foi encontrada uma associação convincente entre níveis mais baixos de PTH, categorizados por diretrizes (KDOQI e KDIGO - PTH inferior a 150 pg/mL, $p < 0,01$), e sobrevivência cardiovascular. **Conclusão:** Em conclusão, níveis de P acima e PTH abaixo dos valores propostos por KDOQI e KDIGO foram associados à mortalidade cardiovascular em pacientes de DP.

Descritores: Fosfatos; Insuficiência Renal Crônica; Mortalidade; Diálise Peritoneal.

ABSTRACT

Introduction: Mineral and bone disorders (MBD) are associated with higher mortality in dialysis patients. The main guidelines related to the subject, *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) and *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), were elaborated based on published information from hemodialysis participants. The aim of our study was to evaluate the impact of calcium (Ca), phosphorus (P), and parathyroid hormone (PTH) (according to guideline ranges from KDOQI and KDIGO) on the cardiovascular mortality of peritoneal dialysis (PD) patients. **Methods:** We used the BRAZPDII database, an observational multi-centric prospective study, which assessed participants on PD between December 2004 and January 2011. Amongst 9,905 participants included in this database, we analyzed 4424 participants who were on PD for at least 6 months. The appropriate confounding variables were entered into the model. Serum levels of Ca, P, and PTH were the variables of interest for the purposes of the current study. **Results:** We found a significant association between high P serum levels, categorized by KDOQI and KDIGO (P above 5.5 mg/dL), and cardiovascular survival ($p < 0.01$). Likewise, a compelling association was found between lower levels of PTH, categorized by guidelines (KDOQI and KDIGO - PTH less than 150 pg/mL, $p < 0.01$), and cardiovascular survival. **Conclusion:** In conclusion, levels of P above and PTH below the values proposed by KDOQI and KDIGO were associated with cardiovascular mortality in PD patients.

Keywords: Phosphates; Renal Insufficiency, Chronic; Mortality; Peritoneal Dialysis.

Data de submissão: 26/02/2020.

Data de aprovação: 04/11/2020.

Correspondência para:

Vanda Jorgetti.

E-mail: vandajor@usp.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0040>



INTRODUÇÃO

A diálise peritoneal (DP) é uma alternativa importante para o tratamento de pacientes com doença renal crônica (DRC), com vantagens potenciais de uma perspectiva clínica, logística e de custo em relação à hemodiálise (HD)¹. A doença cardiovascular representa aproximadamente metade dos casos de óbito e um terço das hospitalizações desses pacientes². Os distúrbios minerais e ósseos (DMO), incluindo anormalidades de cálcio sérico (Ca), fósforo (P), paratormônio (PTH), vitamina D e fator de crescimento de fibroblastos 23 (FCF-23), e também anormalidades na remodelação óssea e calcificações extra-ósseas contribuem para a morbidade e para desfechos ruins nesses pacientes³⁻⁵.

Vários registros e estudos de coorte na população de diálise contribuíram para o desenvolvimento das diretrizes do KDOQI e KDIGO para o gerenciamento do DMO⁶⁻¹¹. Estas diretrizes são amplamente baseadas em estudos focados na população em HD. O objetivo desta pesquisa foi determinar a relação entre os valores recomendados por estas diretrizes para Ca, P, e PTH, e mortalidade cardiovascular.

PACIENTES E MÉTODOS

O Estudo Multicêntrico Brasileiro de Diálise Peritoneal II (BRAZPD II - do inglês Brazilian Peritoneal Dialysis Multicenter Study II) é um estudo nacional envolvendo uma amostra representativa de participantes de DP, que incluiu pacientes entre dezembro de 2004 e janeiro de 2011. Este banco de dados contém informações demográficas, clínicas e laboratoriais, incluindo o monitoramento de rotina do DMO de 9.905 participantes em DP de 122 centros em todo o país. Os dados foram inseridos por cada centro usando a plataforma PDnet®. Com base nestas características, o BRAZPD II representa uma boa oportunidade para analisar o impacto da recomendação atual para alvos relacionados à DMO nos desfechos clínicos dos participantes de DP¹². Brevemente, após serem selecionados para participar do estudo, cada clínica submeteu o projeto ao comitê de ética local, e todos os pacientes assinaram um consentimento informado.

Foram incluídos todos os 4.424 pacientes incidentes em DP que fizeram a terapia por pelo menos 6 meses. Os eventos de interesse foram óbito por todas as causas e óbito por causas cardiovasculares (doença coronariana e insuficiência cardíaca). Foram tratadas

como censura as transferências para hemodiálise, transplante renal, recuperação da função renal ou transferência para outro centro de diálise.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos como média ou mediana com desvio padrão ou intervalo interquartil, de acordo com a distribuição da variável pelo teste de Shapiro-Wilk.

Cox e modelos de riscos competitivos foram usados para avaliar a força das associações entre Ca, P, PTH e óbito (por todas as causas e óbito por causas cardiovasculares). As seguintes variáveis foram incluídas nesta análise: idade, diabetes mellitus (DM), doença arterial coronariana (DAC), diurese residual (DR - presença e ausência), e albumina. As variáveis de interesse foram Ca, P, e PTH.

Os gráficos foram desenvolvidos no intuito de comparar os subgrupos conforme valores de fósforo e PTH, categorizados pelas diretrizes, usando um modelo de regressão de risco proporcional Cox.

O teste estatístico utilizado foi o teste de log-rank. A significância estatística foi definida como $p < 0,05$. Utilizamos o software R-project versão 3.5.2 para análises.

RESULTADOS

As características demográficas e clínicas, fatores de risco e resultados da análise bioquímica dos participantes incluídos no estudo estão descritos na Tabela 1. Foi analisado um total de 4.424 pacientes, a idade média foi de 59 anos, e outras informações demográficas são as seguintes: metade (52%) dos pacientes ($n = 2.300$) eram do sexo feminino, 62,8% eram brancos, mais de 75% dos pacientes eram hipertensos, 55% eram diabéticos, 21,8% dos pacientes tinham DAC, o IMC médio foi de 24 kg/m² e 70% tinham DR. A mediana do Ca sérico foi 9,5 mg/dL, P foi 4,8 mg/dL, PTH 256 pg/mL, e albumina 3,4 mg/dL. O acompanhamento máximo foi de 72 meses e o acompanhamento mediano foi de 17 meses.

Construímos dois modelos de Cox com base nas faixas de Ca, P e PTH propostas por KDOQI e KDIGO (Ca: 8,4-9,5 mg/dL, P: 3,5-5,5 mg/dL e PTH: 150-300 pg/mL propostos por KDOQI e Ca: 8,4-10,2 mg/dL, P: 3,5-5,5 mg/dL e PTH: 150-600 pg/mL propostos por KDIGO). A análise mostra significância entre todas as causas de mortalidade e pacientes com Ca e P abaixo dos valores mínimos de

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS BASAIS DO PACIENTE

n	4424
Parâmetros demográficos	
Idade, anos	59,8 [49,2-70,6]
Gênero (feminino), %	52,9
Raça (caucasiana), %	62,8
Hipertensão (não), %	23,4
Diabetes (sim), %	55,3
DAC (sim), %	21,8
IMC, Kg/m ²	24,1 [21,7-27,3]
Diurese residual (não), %	30,1
Modalidade DP (DPA), %	45,6
Dialisado de cálcio (2,5 mEq/L), %	8,6
Parâmetros de laboratório	
Cálcio, mg/dL	9,5 [9,133-9,945]
Fósforo, mg/dL	4,8 [4,183-5,643]
PTH, pg/mL	256 [134,85-492,413]
Albumina, mg/mL	3,4 [3,1-3,8]
Acompanhamento, meses	
	17,2 [10,2-28,4]
Desfechos	
Causa do óbito (cardiovascular), %	6,8
Evento de óbito, %	18,2

DAC: doença arterial coronariana; IMC: índice de massa corporal; DP: Diálise peritoneal; PTH: Paratormônio.

ambas as diretrizes (KDOQI e KDIGO). Os resultados foram representados na Figura 1.

Dividimos os pacientes em óbitos cardiovasculares e não cardiovasculares, e os resultados são mostrados na Tabela 2. Sexo, raça, diabetes, DAC, DR, P sérico, PTH e albumina foram associados à mortalidade cardiovascular por análise univariada. Para avaliar a associação entre Ca, P e PTH (pelas faixas KDOQI e KDIGO) e mortalidade cardiovascular, dois modelos foram construídos e representados na Figura 2. Encontramos um aumento significativo da mortalidade cardiovascular associada aos níveis de P sérico acima e níveis de PTH sérico abaixo das faixas de KDOQI e KDIGO. As figuras 3 e 4 mostram uma diferença significativa entre os níveis de P e PTH (dentro ou fora das faixas de KDOQI e KDIGO) associados à mortalidade cardiovascular, e a análise de risco concorrente confirmou estes resultados levando em consideração outras causas de óbito e pacientes censurados (Tabela 3).

DISCUSSÃO

O DMO tem um impacto importante na morbidade e mortalidade de pacientes em diálise. Este é o primeiro estudo que procura analisar o impacto dos atuais níveis-alvo recomendados de Ca, P e PTH

na mortalidade cardiovascular de pacientes em DP. Concluiu-se que os níveis de P acima e PTH abaixo daqueles propostos por KDOQI e KDIGO que lidam com DMO-DRC estão associados à mortalidade cardiovascular em pacientes de DP.

DMO E MORTALIDADE

O desenvolvimento das diretrizes KDOQI e KDIGO contribuiu para melhorar a gestão do DMO-DRC. No entanto, ambos os pacientes de HD e DP têm dificuldade em atingir os objetivos determinados por estas diretrizes e as complicações ainda estão presentes^{10,11}. KDIGO citou vários estudos que mostraram a associação entre DMO-DRC e mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular, e a maioria deles usou Ca, P e PTH como um marcador de DMO¹³⁻¹⁶. O mecanismo de calcificação vascular ainda não está claro. No entanto, o registro de altos níveis de Ca e P é tido como garantido. Níveis altos e baixos de PTH estão associados à calcificação vascular, e baixos níveis de PTH podem explicar a alta mortalidade nestes pacientes, especialmente se considerarmos que níveis mais baixos de PTH são mais comuns em pacientes de DP.

Variável		Razão de risco	Intervalo de confiança	P
Cálcio	Entre		Referência	
	Acima		0.80 (0.63, 1.03)	0.08
	Abaixo		1.80 (1.08, 2.99)	0.02
Fósforo	Entre		Referência	
	Acima		1.13 (0.84, 1.51)	0.42
	Abaixo		1.65 (1.15, 2.37)	<0.01
PTH	Entre		Referência	
	Acima		0.98 (0.73, 1.31)	0.87
	Abaixo		1.28 (0.97, 1.70)	0.09
Idade			1.03 (1.02, 1.04)	<0.01
Diabetes	Não		Referência	
	Sim		1.71 (1.36, 2.16)	<0.01
DAC	Não		Referência	
	Sim		1.31 (1.02, 1.68)	0.03
Albumina			0.54 (0.42, 0.69)	<0.01
Diurese residual	Não		Referência	
	Sim		1.51 (1.19, 1.92)	<0.01

Variável		Razão de risco	Intervalo de confiança	P
Cálcio	Entre		Referência	
	Acima		1.05 (0.78, 1.43)	0.74
	Abaixo		2.03 (1.24, 3.33)	<0.01
Fósforo	Entre		Referência	
	Acima		1.12 (0.84, 1.49)	0.45
	Abaixo		1.64 (1.14, 2.36)	<0.01
PTH	Entre		Referência	
	Acima		0.81 (0.55, 1.19)	0.28
	Abaixo		1.24 (0.97, 1.58)	0.09
Idade			1.03 (1.02, 1.04)	<0.01
Diabetes	Não		Referência	
	Sim		1.72 (1.36, 2.17)	<0.01
DAC	Não		Referência	
	Sim		1.29 (1.00, 1.66)	0.05
Albumina			0.58 (0.45, 0.75)	<0.01
Diurese residual	Não		Referência	
	Sim		1.49 (1.18, 1.89)	<0.01

Figura 1. Análises de grupos. Razão de risco (HR - do inglês hazard ratio) para mortalidade por todas as causas nos modelos de Cox multivariável e teste de log-rank, comparando pacientes nos valores de referência com aqueles abaixo e acima das faixas de diretrizes para cálcio, fósforo e paratormônio, de acordo com KDOQI (esquerda) e KDIGO (direita).

CÁLCIO

Vários fatores têm sido especulados como gatilhos de diferenciação osteogênica da célula do músculo liso vascular (VSMC - do inglês vascular smooth muscle

cell). A diferenciação osteogênica ocorre quando as VSMCs são expostas a altos níveis de Ca, o que explica a associação entre altos níveis de Ca sérico e a presença de calcificação vascular em pacientes

TABELA 2 CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS PACIENTES DE ACORDO COM MORTE CARDIOVASCULAR

Variável	Morte não cardiovascular	Morte cardiovascular	Valor de p
n	4124	300	
Parâmetros demográficos			
Idade, anos	59,2 [48,5 - 70,1]	68 [58,4 - 75,1]	< 0,01
Gênero (feminino), %	53,3	47,7	0,06
Raça (branca), %	62,4	68,7	0,02
Hipertensão (não), %	76,6	76,3	0,25
Diabetes (sim), %	43,6	58,3	< 0,01
DAC (não), %	20,6	37,3	< 0,01
IMC, Kg/m ²	24,1 [21,6 - 27,2]	24,5 [22,1 - 28,1]	0,16
Diurese residual (não), %	70,1	65,3	0,04
Parâmetros de laboratório			
Cálcio, mg/dL	9,5 [9,1 - 9,9]	9,6 [9,2 - 10,1]	0,32
Fósforo, mg/dL	4,8 [4,2 - 5,6]	4,7 [4 - 5,5]	< 0,01
PTH, pg/mL	263 [138 - 493]	190 [102,9 - 428]	0,01
Albumina, mg/mL	3,5 [3,1 - 3,8]	3,4 [3 - 3,7]	0,09
Acompanhamento, meses	17,2 [10,2 - 28,4]	15 [9,6 - 25,4]	< 0,01
Óbito, %	12,3	100	

DAC: doença arterial coronariana; IMC: índice de massa corporal; PTH: Paratormônio.

com DRC^{17,18}. As publicações que apoiaram a diretriz KDOQI não analisaram o valor de Ca por si só como um fator determinante, mas consideraram o produto Ca x P para defini-lo. Até os anos 2000 vários estudos valorizaram o produto Ca x P, que não deveria exceder 55, sob o risco de favorecer a calcificação vascular e diminuir a sobrevida¹⁹. Entretanto, este tipo de calcificação, comum em participantes com DRC, é um processo complexo e regulado envolvendo moléculas inibitórias e indutivas, além da diferenciação de células do músculo liso que assumem o fenótipo osteoblasto promovendo a calcificação²⁰. Este novo conhecimento diminuiu a importância atribuída ao produto Ca x P no processo de calcificação vascular^{21,22}. Estudos com baixo risco de viés citados por KDIGO encontraram uma associação entre baixos níveis de Ca e mortalidade em linha com nossas descobertas, e se opondo à teoria da alta exposição de VSMCs a alta concentração de Ca como gatilho da diferenciação osteogênica¹¹. Tentori et al. mostraram uma associação entre níveis baixos e altos de Ca e mortalidade, e maior mortalidade associada a altos níveis de Ca; este foi o maior estudo (n = 25.529) citado por KDIGO²³.

FÓSFORO

A hiperfosfatemia é o mais importante indutor de calcificação vascular. A exposição de

co-transportadores sódio-dependentes de Pi tipo III (Pit-1) à concentração elevada de P ativa as vias de sinalização e contribui para a calcificação vascular. A remoção de P na DP é semelhante a de pacientes em HD, aproximadamente 2400 mg/semana, feita por difusão e convecção²⁴⁻²⁶. KDOQI e KDIGO propuseram uma faixa semelhante de P, e alguns estudos encontraram associação entre essa faixa e a mortalidade cardiovascular, todos eles em pacientes em HD. Tentori et al. encontraram a associação no maior estudo publicado (n = 25.529), e Kimata et al. (n = 5.041) e Eddington et al. (n = 1203) encontraram associações semelhantes entre P e mortalidade cardiovascular também em pacientes em HD, todos categorizados como risco médio de viés pelo KDIGO^{23,27,28}.

PTH

As evidências sugerem que o PTH pode ser um fator de risco independente para mortalidade cardiovascular. Um estudo com mais de 40.000 participantes em HD encontrou uma associação entre mortalidade e níveis de PTH acima de 600 pg/mL²⁵. Um estudo que acompanhou 958 participantes por um período médio de 9,7 anos, com clearance de creatinina em torno de 62 ± 14 mL/min/1,73 m², indicou o PTH como um preditor de mortalidade devido a causas cardiovasculares²⁹, baseado no fato de que o PTH

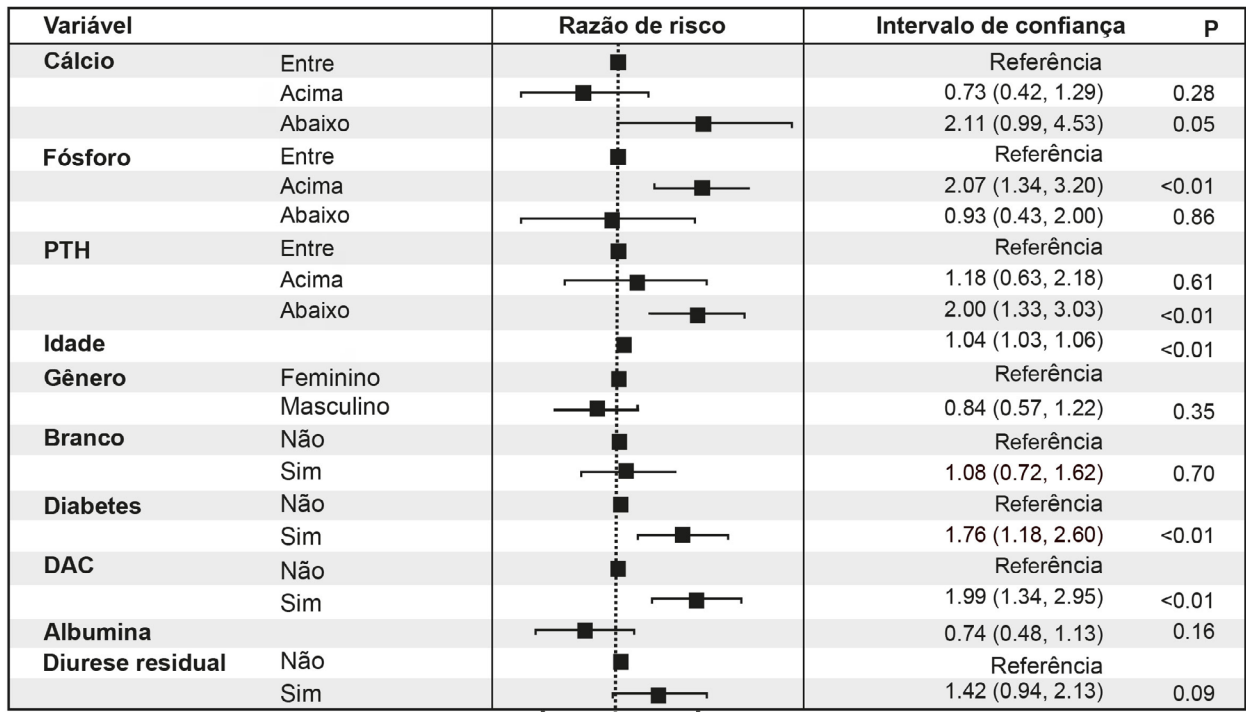
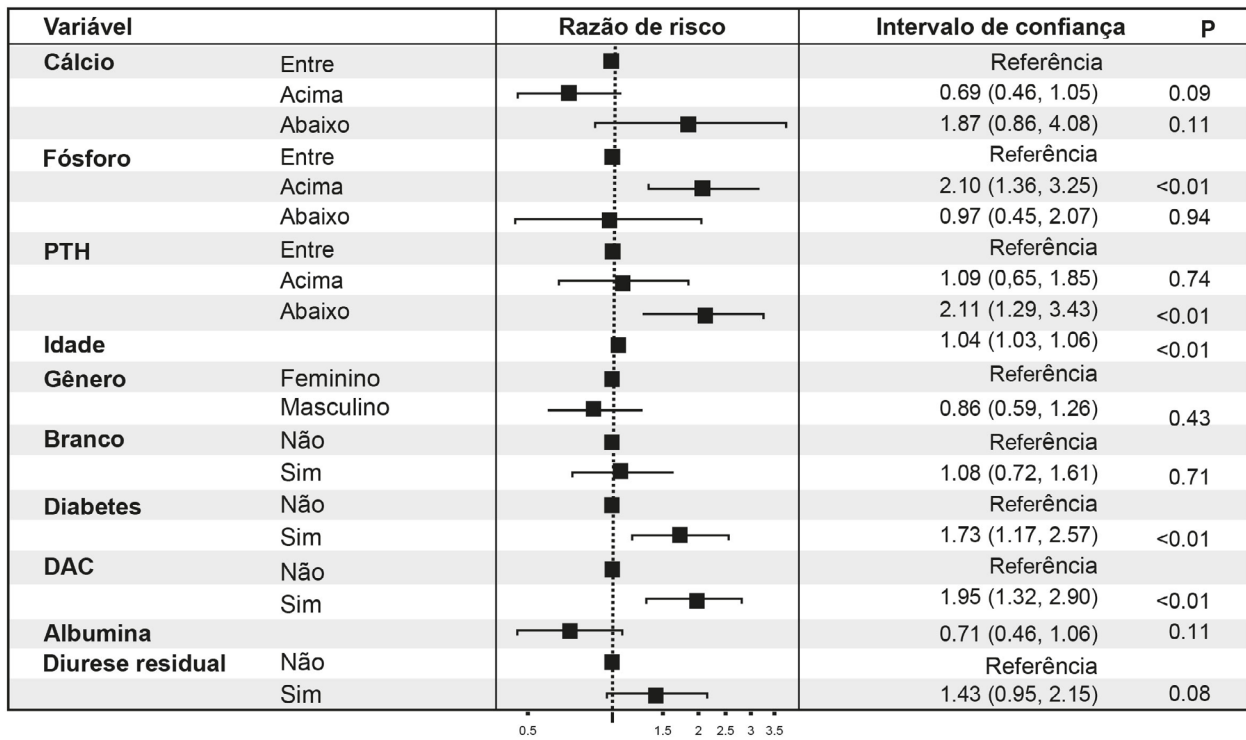


Figura 2. Análises de grupo. Razão de risco para mortalidade cardiovascular nos modelos de Cox multivariável e teste de log-rank, comparando pacientes nos valores de referência com aqueles abaixo e acima dos valores das diretrizes para cálcio, fósforo e paratormônio de acordo com KDOQI (esquerda) e KDIGO (direita).

elevado age no miocárdio induzindo hipertrofia ventricular esquerda, fibrose e calcificação vascular³⁰.

O KDOQI não avaliou a sobrevida devido aos níveis de PTH, mas sim os valores deste hormônio que

foram capazes de discriminar o tipo de remodelação óssea obtida a partir da análise histomorfológica de biópsias ósseas, chegando à conclusão de que este valor estava entre 100 e 300 pg/mL¹⁰. Wang et al.

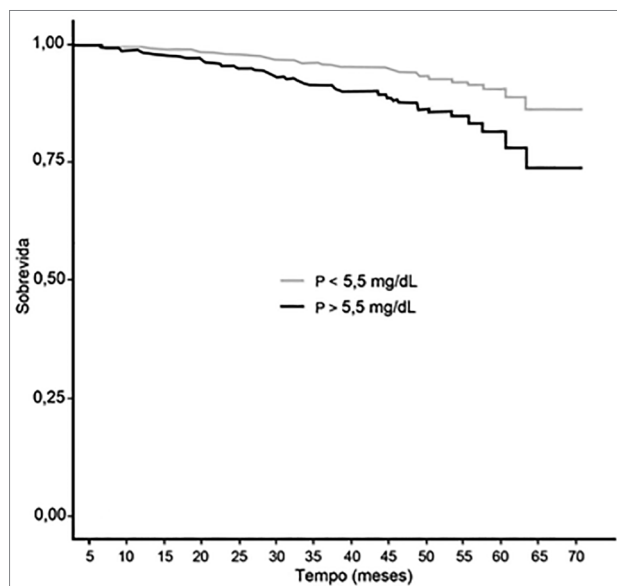


Figura 3. Curvas de sobrevivência de regressão de Cox para mortalidade cardiovascular de pacientes com valor de fósforo abaixo versus acima de 5,5 mg/dL (ajustados para: cálcio, paratormônio, idade, gênero, raça, diabetes, doença arterial coronariana, albumina e diurese residual). Razão de risco: 2,08 (1,36-3,18), valor de $p < 0,01$. Teste de log-rank.

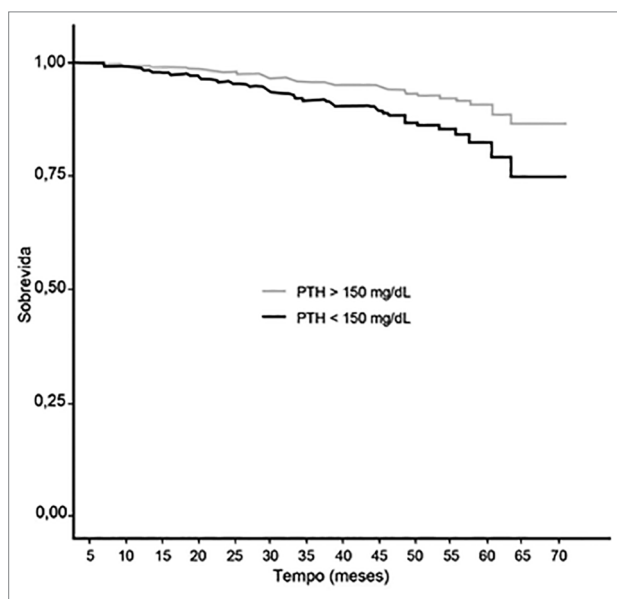


Figura 4. Curvas de sobrevivência de regressão de Cox para mortalidade cardiovascular de pacientes com paratormônio abaixo versus acima de 150 pg/mL (ajustados para: cálcio, fósforo, idade, gênero, raça, diabetes, doença arterial coronariana, albumina e diurese residual). Razão de risco: 1,96 (1,33-2,90), valor de $p < 0,01$. Teste de log-rank.

analisaram biópsias ósseas de 175 participantes de HD demonstrando que níveis de PTH entre 100 e 300 pg/mL separavam participantes com baixa e alta remodelação, o que também foi observado no estudo de Solal et al.^{31,32}.

Quanto aos níveis de PTH e mortalidade para KDIGO, estudos como o DOPPS que indicaram valores entre 101 e 300 pg/mL, que apresentaram menor mortalidade e um aumento expressivo com PTH superior a 600 pg/mL, foram tomados como referência²³. O estudo COSMOS correlacionou o valor de 398 pg/mL com a melhor sobrevivida, aceitando uma variação entre 168 e 674 pg/mL⁵. Fouque et al. mostraram que valores de PTH entre 100 e 1090 pg/mL apresentaram melhor sobrevivida e por fim, Floege et al. observaram melhor sobrevivida em níveis de PTH entre 75 e 600 pg/mL^{14,15}. Barreto et al. avaliaram 97 biópsias de participantes de HD, com intervalo de um ano, mostrando que aqueles que permaneceram com níveis de PTH dentro dos valores propostos por KDOQI tiveram uma alta incidência de baixa remodelação óssea³³. Com base principalmente neste estudo, o KDIGO propôs outros valores de PTH (entre 2 e 9 vezes o valor do método - 150 a 600 pg/mL) como aqueles que melhor discriminavam a remodelação óssea¹¹.

Mostramos uma associação entre mortalidade cardiovascular e níveis mais baixos de PTH, e nossos achados estão de acordo com os do estudo COSMOS, assim como Avram et al. e Liu et al., que encontraram uma associação entre maior taxa de mortalidade por todas as causas e níveis mais baixos de PTH^{5,34}. Asci et al. encontraram uma associação entre escore CAC e baixa remodelação óssea, idade e DM em pacientes de HD. Em consonância com este estudo, encontramos uma associação entre mortalidade cardiovascular e baixos níveis de PTH e idade e DM³⁵.

LIMITAÇÕES

Esta foi uma coorte nacional com pacientes de diferentes regiões do Brasil, que diferem em termos de fatores sociais, econômicos, hábitos alimentares e de mistura de raças, o que pode interferir nos resultados³⁶.

É importante ressaltar que poucas publicações tiveram o cuidado de selecionar participantes tratados com DP por mais de 6 meses como fizemos. Isto foi feito para avaliar o efeito da DP no DMO, reduzindo a interferência do gerenciamento conservador para participantes com DRC. Entretanto, não podemos excluir completamente o viés de seleção.

Embora a função renal residual seja importante para o prognóstico em pacientes tratados com

TABELA 3 MORTE CARDIOVASCULAR COMO UM RISCO CONCORRENTE

Variável	Coefficiente (SE)	Razão de risco de subdistribuição	Valor de p
Cálcio	0,60	0,55	0,33
Fósforo	0,22	2,17	< 0,01
PTH	0,20	1,76	< 0,01
Idade	0,09	1,04	< 0,01
Diabetes	0,20	1,68	0,01
Diurese residual	0,20	0,76	0,18
Albumina	0,25	0,99	0,98
DAC	0,21	2,00	< 0,01

Análise de risco competitivo para mortalidade cardiovascular de pacientes com valores de cálcio abaixo versus acima de 10,2 mg/dL, fósforo abaixo versus acima de 5,5 mg/dL, e PTH abaixo versus acima de 150 pg/mL (ajustado para: idade, gênero, diabetes, diurese residual, albumina e DAC). Teste de log-rank. PTH: Paratormônio; DAC: doença arterial coronariana.

DP, bem como as características de transporte de membrana, KtV, e as doses de ingestão de carbonato de cálcio e sevelâmer, essas variáveis não estavam disponíveis para a maioria dos participantes e não foram incluídas em nossas análises.

O DMO afeta a qualidade de vida e pode causar várias comorbidades (fraturas, dores nos ossos, aumento da hospitalização e complicações cardiovasculares)³⁷⁻⁴². Nosso estudo limitou-se a avaliar o impacto desses distúrbios na sobrevida de participantes em DP. Outros estudos são necessários para avaliar se um melhor controle do DMO afeta a morbidade e a qualidade de vida de participantes de DP.

CONCLUSÃO

Este é o primeiro estudo a demonstrar que P acima e PTH abaixo dos valores propostos por KDOQI e KDIGO aumentam a mortalidade cardiovascular em pacientes em DP.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à equipe renal da Baxter Brasil e ao Comitê Diretivo por importantes contribuições para o desenvolvimento deste projeto. Gostaríamos também de agradecer aos centros participantes.

DECLARAÇÕES

RP-F recebeu da Baxter Healthcare bolsas de pesquisa, honorários de consultoria e honorários de palestrante. TPM recebeu honorário de consultoria e honorário de palestrante da Baxter Healthcare. O autor restante declara que a pesquisa foi conduzida na ausência de quaisquer relações comerciais ou

financeiras que pudessem ser interpretadas como um potencial conflito de interesses.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram para a concepção e desenho do estudo e para revisão, leitura e aprovação da versão submetida do manuscrito. CT organizou o banco de dados e realizou a análise estatística.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse relacionado à publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Selby NM, Kazmi I. Peritoneal dialysis has optimal intradialytic hemodynamics and preserves residual renal function: why isn't it better than hemodialysis?. *Semin Dial.* 2019 Jan;32(1):3-8.
- Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl.* 2015 Jun;5(1):2-7.
- Coen G, Pierantozzi A, Spizzichino D, Sardella D, Mantella D, Manni M, et al. Risk factors of one year increment of coronary calcifications and survival in hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2010 Jun;11:10.
- Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006 Aug;70(4):771-80.
- Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, London G, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Sep;30(9):1542-51.
- Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008;52:519-530.
- Lopes AA, Tong L, Thumma J, et al. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:90-101.

8. Anuja Mittalhenkle, Daniel L Gillen, Catherine O Stehman-Breen. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. *Am J Kidney Dis.* 2004 Oct;44(4):672-9.
9. Noordzij M, Korevaar J C, Boeschoten E W, Dekker F W, Bos W J, Krediet R T, The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: Association With Mortality in Dialysis Patients, Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECO-SAD) Study Group. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 46, No 5 (November), 2005: pp 925-932
10. 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.
11. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2017 clinical practice guideline update. *Ann Intern Med.* 2018 Mar;168(6):422-30.
12. Moraes TP, Figueiredo AE, Campos LG, Olandoski M, Barretti P, Pecoito-Filho R. Characterization of the BRAZPD II cohort and description of trends in peritoneal dialysis outcome across time periods. *Perit Dial Int.* 2014 Dec;34(7):714-23.
13. Fein PA, Asadi S, Singh P, Hartman W, Stuto S, Chattopadhyay J, et al. Relationship between alkaline phosphatase and all-cause mortality in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 2013;29:61-3.
14. Fouque D, Roth H, Pelletier S, London GM, Hannedouche T, Jean G, et al. Control of mineral metabolism and bone disease in haemodialysis patients: which optimal targets?. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Feb;28(2):360-7.
15. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Druke T, Francisco A, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jun;26(6):1948-55.
16. Gallieni M, Caputo F, Filippini A, Gabella P, Giannattasio M, Stingone A, et al. Prevalence and progression of cardiovascular calcifications in peritoneal dialysis patients: a prospective study. *Bone.* 2012 Sep;51(3):332-7.
17. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res.* 2011 Sep;109(6):697-711.
18. Kapustin AN, Shanahan CM. Calcium regulation of vascular smooth muscle cell-derived matrix vesicles. *Trends Cardiovasc Med.* 2012 Jul;22(5):133-7.
19. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1478-83.
20. Yamada S, Giachelli CM. Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho. *Bone.* 2017 Jul;100:87-93.
21. O'Neill WC. The fallacy of the calcium-phosphorus product. *Kidney Int.* 2007 Oct;72(7):792-6.
22. Ketteler M, Brandenburg V, Jahn-Dechent W, Westenfeld R, Floege J. Do not be misguided by guidelines: the calcium x phosphate product can be a Trojan horse. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Apr;20(4):673-7.
23. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008 Sep;52(3):519-30.
24. Kuhlmann MK. Phosphate elimination in modalities of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Blood Purif.* 2010;29(2):137-44.
25. 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.
26. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998 Apr;31(4):607-17.
27. Kimata N, Albert JM, Akiba T, Yamazaki S, Kawaguchi T, Kawaguchi Y, et al. Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: the Japan dialysis outcomes and practice patterns study. *Hemodial Int.* 2007 Jul;11(3):340-8.
28. Eddington H, Hoefield R, Sinha S, Chrysochou C, Lane B, Foley RN, et al. Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Dec;5(12):2251-7.
29. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation.* 2009 May;119:2765-71.
30. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J.* 2003 Nov;24(22):2054-60.
31. Wang M, Hercz G, Sherrard DJ, Maloney NA, Segre GV, Pei Y. Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis.* 1995 Nov;26(5):836-44.
32. Solal ME, Sebert JL, Boudailliez B, Marie A, Moriniere P, Gueris J, et al. Comparison of intact, midregion, and carboxy terminal assays of parathyroid hormone for the diagnosis of bone disease in hemodialyzed patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Sep;73(3):516-24.
33. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, Neves KR, Canziani ME, Draibe SA, et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2008 Mar;73(6):771-7.
34. Liu CT, Lin YC, Kao CC, Chen HH, Hsu CC, Wu MS. 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;7:33.
35. Ascì G, Ok E, Savas R, Ozkahya M, Duman S, Toz H, et al. The link between bone and coronary calcifications in CKD-5 patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Mar;26(3):1010-5.
36. Moraes TP, Olandoski M, Caramori JCT, Martin LC, Fernandes N, Divino-Filho JC, et al. Novel predictors of peritonitis-related outcomes in the BRAZPD cohort. *Perit Dial Int.* 2014;34:179-87.
37. Moe SM, Drüeke T. Improving global outcomes in mineral and bone disorders. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(Suppl 3):S127-130.
38. Hansen D, Olesen JB, Gislason GH, Abrahamsen B, Hommel K. Risk of fracture in adults on renal replacement therapy: a Danish national cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(10):1654-62.
39. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2014;85(1):166-73.
40. Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, Monier-Faugere MC, Malluche H, Hruska KA. Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney Int.* 2014;85(1):142-50.
41. Ryan L. Quantitative risk assessment for developmental toxicity. *Biometrics.* 1992 Mar;48(1):163-74.
42. Hruska KA, Saab G, Mathew S, Lund R. Renal osteodystrophy, phosphate homeostasis, and vascular calcification. *Semin Dial.* 2007 Jul/Aug;20(4):309-15.