

CÉSAR AUGUSTO MADID TRUYTS

**Análise do impacto do distúrbio mineral e ósseo na sobrevida dos
pacientes com doença renal crônica em diálise peritoneal**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Nefrologia

Orientadora: Profa. Dra. Vanda Jorgetti

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Truyts, César Augusto Madid
Análise do impacto do distúrbio mineral e ósseo
na sobrevida dos pacientes com doença renal crônica
em diálise peritoneal / César Augusto Madid Tuyts.
-- São Paulo, 2019.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Nefrologia.
Orientadora: Vanda Jorgetti.

Descritores: 1.Distúrbio mineral e ósseo na doença
renal crônica 2.Osteodistrofia renal 3.Diálise
peritoneal 4.Cálcio 5.Fósforo 6.Hormônio paratireóideo

USP/FM/DBD-037/19

Dedicatória

Aos meus pais, Silvana e Ruy, minhas referências de amor.

À minha esposa Tânia, que amo mais a cada dia.

À minha filha Maria, um amor que nasceu eterno.

Agradecimentos

À minha orientadora, Prof.^a Dra. Vanda Jorgetti, que se tornou uma pessoa muito importante em minha vida, resgatou minha paixão pela medicina, mostrou a importância e a beleza de ouvir o paciente. Em tempos de valorização da vaidade, vejo nela a esperança refletida em sua generosidade, como as *madeleines* de Proust em um dia sombrio.

À Prof.^a Dra. Melani Ribeiro Custódio, levarei para sempre no coração suas palavras acolhedoras e sua energia que impulsiona.

À Prof.^a Dra. Rosa Maria Affonso Moysés, que me impressiona pelos conhecimentos profundos, de precisão ímpar. Suas opiniões fazem parte do meu amadurecimento.

À equipe do LIM 16, Wagner Domingues, Ivone Braga, Luzia Furukawa, Luciene dos Reis, Flávia Siqueira e a todos os colegas, é um grande privilégio fazer parte desse grupo que se fundamenta na amizade.

Ao Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho pela forma acolhedora que me recebeu em Curitiba e ao Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes pela ajuda fundamental durante esses anos.

“Gelo liso,
um paraíso para quem
souber dançar”

Friedrich Nietzsche

Normalização

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

Sumário

Lista de figuras

Lista de gráficos

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS.....	6
3 MÉTODOS	8
3.1 SELEÇÃO DE PACIENTES	9
3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA	11
4 RESULTADOS.....	12
5 DISCUSSÃO	29
6 CONCLUSÕES	37
7 ANEXOS	39
8 REFERÊNCIAS.....	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Desenho do estudo	10
Figura 2.	Gráfico dos valores contínuos de cálcio (Ca) em relação ao <i>relative hazard</i>	16
Figura 3.	Gráfico da análise multivariada (Cox) para cálcio (Ca), fósforo (P) e paratormônio (PTH) conforme os valores do <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)</i>	17
Figura 4.	Gráfico da análise multivariada (Cox) para cálcio (Ca), fósforo (P) e paratormônio (PTH) conforme os valores do <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)</i>	18
Figura 5.	Gráfico de sobrevida ao longo tempo para o cálcio (Ca) categorizado conforme os valores do <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)</i>	19
Figura 6.	Gráfico da análise multivariada (Cox) para cálcio (Ca) e fósforo (P) conforme os valores do <i>Brazilian Peritoneal Dialysis (BRAZPD)</i>	20
Figura 7.	Gráfico de sobrevida ao longo tempo para o cálcio (Ca) categorizado conforme os valores do <i>Brazilian Peritoneal Dialysis (BRAZPD)</i>	21
Figura 8.	Gráfico dos valores contínuos de fósforo (P) em relação ao <i>relative hazard</i>	22
Figura 9.	Gráfico de sobrevida ao longo tempo para o fósforo (P) categorizado conforme os valores do <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)</i>	23

Figura 10. Gráfico de sobrevida ao longo tempo para o fósforo (P) categorizado conforme os valores do <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> (KDIGO)	25
Figura 11. Gráfico de sobrevida ao longo tempo para o fósforo (P) categorizado conforme os valores do <i>Brazilian Peritoneal Dialysis</i> (BRAZPD)	26
Figura 12. Gráfico dos valores contínuos de paratormônio (PTH) em relação ao <i>relative hazard</i>	27

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Características clínicas, demográficas e laboratoriais dos pacientes 14
- Tabela 2.** Número de pacientes categorizados para os níveis de cálcio (Ca), fósforo (P) e paratormônio (PTH) propostos pelo *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI), *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) e *Brazilian Peritoneal Dialysis* (BRAZPD) 15
- Tabela 3.** Resultados das análises pelo Competing Risk conforme os limites propostos pelo *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI), *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) e *Brazilian Peritoneal Dialysis* (BRAZPD) 28

LISTA DE ABREVIATURAS

APD	<i>Automated peritoneal dialysis</i>
BRAZPD	<i>Brazilian Peritoneal Dialysis</i>
Ca	Cálcio
CAPD	<i>Continuous ambulatory peritoneal dialysis</i>
Cols	Colaboradores
DAC	Doença arterial coronariana
DALY	<i>Disability Adjusted Life Years</i>
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DMO	Distúrbio mineral e ósseo
DOPPS	<i>Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study</i>
DP	Diálise peritoneal
DRC	Doença renal crônica
FA	Fosfatase alcalina
FGF-23	Fator 23 de crescimento de fibroblasto
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HR	<i>Hazard ratio</i>
HD	Hemodiálise
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KDOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
NECOSAD	<i>NEtherlands COoperative Study on the Adequacy of Dialysis</i>
P	Fósforo

PTH	Paratormônio
TRS	Terapia renal substitutiva
USRDS	<i>United States Renal Data System</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

=	Igual
%	Porcentagem
<	Menor
>	Maior
mg/dL	Miligrama(s) por decilitro
pg/mL	Picograma(s) por mililitro
Kg/m ²	Kilograma(s) por metro quadrado
mEq/L	Miliequivalente(s) por litro
mg/dia	Miligrama(s) por dia
mmol	Milimol(s)
mg/semana	Miligrama(s) por semana
ml/min/1,73 m ²	Mililitro(s) por minuto por 1,73 metro quadrado

RESUMO

Truyts CAM. *Análise do impacto do distúrbio mineral e ósseo na sobrevida dos pacientes com doença renal crônica em diálise peritoneal* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

INTRODUÇÃO: O distúrbio mineral e ósseo (DMO) contribui significativamente para a redução da sobrevida em pacientes em terapia renal substitutiva (TRS). Os artigos que tratam do assunto, em sua grande maioria, envolvem pacientes submetidos a hemodiálise (HD) e essas publicações embasam as principais diretrizes (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* - KDOQI - e o *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* - KDIGO). **MÉTODOS:** Utilizamos a base de dados do *Brazilian Peritoneal Dialysis* (BRAZPD), estudo multicêntrico prospectivo, observacional, que avaliou pacientes em diálise peritoneal (DP), entre dezembro de 2004 e janeiro de 2011. Dos 9905 pacientes incluídos nessa base, selecionamos 844 que apresentavam dados demográficos, clínicos e laboratoriais completos e tempo em DP superior a 6 meses. Esse grupo de pacientes foi avaliado no seguimento de 24 meses. As variáveis de confusão foram corrigidas por modelos estatísticos (Cox e *competing risk*) e os níveis séricos de cálcio (Ca), fósforo (P) e paratormônio (PTH) relacionados com a sobrevida dos pacientes. **RESULTADOS:** Encontramos níveis menores de *relative hazard* quando os pacientes apresentavam valores de Ca e P próximos a 9,7 e 5,0 mg/dL, respectivamente. Encontramos significância estatística ao associar os níveis de Ca categorizados, conforme a orientação do KDIGO (Ca: 8,4 – 10,2 mg/dL, $p = 0,03$), e a sobrevida. Da mesma forma foi encontrada associação entre os níveis de P e a sobrevida dos pacientes, categorizados segundo as recomendações do KDOQI e KDIGO (P: 3,5 – 5,5 mg/dL, $p < 0,01$, para ambos). Outros limites de Ca (8,6 – 10,3 mg/dL, $p < 0,01$) e P (3,5 – 6,7 mg/dL, $p < 0,01$), encontrados nesse estudo, mostraram risco adicional. Apesar dos pacientes com níveis de PTH próximos a 532 pg/mL apresentarem menor *relative hazard*, não encontramos diferença significativamente estatística para sobrevida quando categorizados para valores de PTH tanto conforme o KDOQI (150 – 300 pg/mL) quanto para o KDIGO (150- 600 pg /mL). **CONCLUSÕES:** Em conclusão, manter os níveis de Ca conforme as orientações do KDIGO e P conforme orientações das duas diretrizes mostraram-se eficazes para melhora da sobrevida. Valores de Ca e P, propostos por esse estudo, evidenciaram risco adicional quando os valores ultrapassaram 8,6 – 10,3 mg/dL e 3,5 – 6,7 mg/dL, respectivamente. Os níveis de PTH não se associaram a sobrevida, mesmo quando dentro dos limites recomendados pelas duas diretrizes.

Descritores: distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica; osteodistrofia renal; diálise peritoneal; cálcio; fósforo; hormônio paratireóideo.

SUMMARY

Truys CAM. *Analysis of the impact of mineral and bone disorder on the survival of patients with chronic kidney disease on peritoneal dialysis* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

INTRODUCTION: Mineral and bone disorders (MBD) contribute significantly to reduced survival of patients on dialysis. The main guidelines, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), related to the subject, were based upon the mostly in articles involving hemodialysis patients. The aim of our study was to analyze calcium (Ca), phosphorus (P) and parathyroid hormone (PTH) as predictors of survival in the Brazilian Peritoneal Dialysis II (BRAZPDII) cohort. **METHODS:** We used the Brazilian Peritoneal Dialysis II (BRAZPDII) database, an observational multi-centric prospective study, which assessed patients on Peritoneal Dialysis (PD) between December 2004 and January 2011. Amongst 9,905 patients included in this base, we selected 844 who presented complete demographic, clinical and laboratory data as well as 6 months on PD. This group of patients was followed up for 24 months. The confounding variables were included in multivariate models (Cox and competing risk), serum levels of Ca, P and PTH were the variables of interest and associated with patients' survival on PD. **RESULTS:** Ca and P presenting improvements association with relative hazard when the values close to 9.7 and 5.0 mg/dL, respectively. We found a significant association between the levels of calcium, categorized by KDIGO (Ca: 8.4 – 10.2 mg/dL), and survival ($p = 0.03$), likewise, a compelling association between levels of P, categorized by both guidelines (KDOQI and KDIGO - P: 3.5 – 5.5 mg/dL, $p < 0.01$). Other ranges of Ca, (8.6 – 10.3 mg/dL, $p < 0.01$) and P (3.5 – 6.7 mg/dL, $p < 0.01$), which were proposed in this study, have shown additional risk. In spite of patients with PTH levels close to 532 pg/mL show better survival, we found no significant statistical association values of PTH categorized according to both guidelines, KDOQI (150 – 300 pg/mL) and KDIGO (150 - 600 pg/mL). **CONCLUSION:** In conclusion, the ranges levels of Ca proposed by KDIGO and P proposed by the both guidelines, and based in hemodialysis patients studies, has improved survival also in patients on PD. Higher levels of Ca and P have shown additional risk. Despite PTH being in the limits recommended in both guidelines, they were not associated with survival.

Descriptors: chronic kidney disease-mineral and bone disorder; renal osteodystrophy; peritoneal dialysis; calcium; phosphorus; parathyroid hormone.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública mundial com taxas de prevalência crescentes. Nas últimas décadas a população mundial aumentou e envelheceu, também houve uma transição epidemiológica com redução da mortalidade por doenças transmissíveis e aumento das não transmissíveis, especialmente hipertensão arterial sistêmica (HAS) e *diabetes mellitus* (DM), principais etiologias da DRC (1). O número de pacientes com HAS aumentou de 594 milhões em 1975 para 1,13 bilhões em 2015 e com DM de 108 milhões em 1980 para 422 milhões em 2014 (2, 3).

Entre 1990 e 2016 a incidência, prevalência, mortalidade e os anos de vida saudável perdidos devido a DRC, assim como a incapacidade provocada pela mesma (analisada pelo indicador *Disability Adjusted Life Years* - DALY), aumentaram consideravelmente. Em 2016 acreditava-se que existiam cerca de 21 milhões de pacientes com DRC incidentes (aumento de 88,8% em relação a 1990), 276 milhões de pacientes prevalentes (aumento de 86,9%), aproximadamente 1,2 milhões de indivíduos morreram e 35 milhões de vidas saudáveis foram perdidas como consequência da DRC (4).

Em 2010 estimava-se que entre 2,3 a 7 milhões de indivíduos no mundo morreram sem ter acesso à terapia renal substitutiva (TRS) contra 2,6 milhões que tiveram, sendo 80% deles tratados com hemodiálise (HD) (5).

A diálise peritoneal (DP) é uma importante alternativa para o tratamento dos pacientes com DRC, com a vantagem de ser realizada em domicílio e com menor impacto hemodinâmico, sem necessidade de acesso vascular e com

melhor preservação da diurese residual quando comparada a HD (6). Nos últimos anos, como consequência de várias inovações tecnológicas, os pacientes tratados com DP desenvolvem menos infecções (peritonites), o que tem aumentado ano a ano a sobrevida (7). Esses avanços permitem manter pacientes com esse tipo de tratamento por longos períodos, mas raramente mais de 10 anos, o que é observado nos pacientes em HD (8).

Associado ao melhor controle das infecções, estudos que avaliaram e orientaram a adequação do balanço hídrico, da nutrição e especialmente da sobrecarga de glicose, também contribuíram para aumentar a sobrevida dos pacientes em DP (9-14).

Tanto em HD como em DP, a mortalidade de pacientes com DRC é muito superior à observada na população em geral (15). A doença cardiovascular responde por aproximadamente metade dos casos de óbito e um terço das hospitalizações desses pacientes (16). Tanto os fatores de risco tradicionais presentes na população geral (idade avançada, sexo masculino, história familiar, HAS, dislipidemia, tabagismo e DM) como aqueles relacionados à uremia (a terapia dialítica per si, alterações inflamatórias, hemodinâmicas, hormonais e o distúrbios mineral e ósseo - DMO) contribuem para aumentar a mortalidade desses pacientes (17). Alguns desses distúrbios estão presentes desde os estágios iniciais da doença renal e compreendem as anormalidades do cálcio (Ca), do fósforo (P), do paratormônio (PTH), da vitamina D, do Fator 23 de crescimento de fibroblasto (FGF-23), da remodelação óssea, além de calcificações extra-ósseas que impactam tanto na mortalidade como na morbidade dos pacientes acometidos (18-21).

No passado, os estudos que avaliavam a mortalidade dos pacientes com DRC em diferentes partes do mundo, mostravam diferenças regionais importantes atribuídas, em parte, as características dos diferentes registros (22). Nessa época os registros analisavam principalmente o papel da idade e a presença ou não de DM, sem valorizar associações com doenças cardiovasculares e outras complicações que impactam na sobrevida dos pacientes (23). Não se conseguia diferenciar as melhores práticas das potencialmente prejudiciais.

O registro intitulado *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS) coletou dados de pacientes dialíticos em centros de mais de 20 países (24). Inicialmente avaliou as causas e o impacto da mortalidade, das hospitalizações, da presença ou não do acesso vascular, além da qualidade de vida dos pacientes. Desde então o DOPPS publicou mais de 200 artigos cujos resultados têm norteado o tratamento dos pacientes com DRC em todo o mundo (25). As sucessivas edições do DOPPS (I, II e III) e outros registros como o “*United States Renal Data System*” (USRDS); “*Netherlands COoperative Study on the Adequacy of Dialysis*” (NECOSAD), além de inúmeros coortes retrospectivos e prospectivos e artigos da literatura, contribuíram para a elaboração das principais diretrizes que tratam do DMO, o *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) e o *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) (26-29). A maior parte desses registros e estudos incluíram principalmente pacientes em HD, poucos avaliaram pacientes tratados com DP.

O Brasil é um dos países com maior número de pacientes em diálise. A Sociedade Brasileira de Nefrologia realiza um registro anual que é a principal fonte de informação sobre a DRC e a TRS em nosso meio. Em 2017 cerca de

130.000 pacientes realizavam TRS, distribuídos em 93,1% em HD e 6,9% em DP (censo 2017) (30). Outro estudo realizado em nosso meio também merece destaque, trata-se do estudo clínico multicêntrico *Brazilian Peritoneal Dialysis* (BRAZPD), que possui um banco de dados de pacientes em DP, cujas informações foram coletadas entre dezembro de 2004 e janeiro de 2011. Esse banco contém informações demográficas, clínicas e laboratoriais de 9905 pacientes incidentes em DP, oriundos de 122 centros de todo o Brasil. O estudo acompanhou os pacientes até os seguintes desfechos: recuperação da função renal, transplante renal ou óbito (31).

O BRAZPD contribuiu e contribui para conhecer as características da população em DP no nosso meio, lembrando que o número de pacientes incluídos representava na época 5% da população em DP no mundo. Várias publicações identificaram nessa coorte fatores de risco independentes para mortalidade, como pacientes diabéticos, com idade superior a 65 anos, que realizaram HD prévia, caucasianos, com baixo índice de massa corporal (IMC), entre outros. Porém até o momento não foi avaliado o impacto do DMO na sobrevida dos pacientes, motivo do presente estudo.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Analisar o impacto dos níveis séricos de Ca, P e PTH fora dos limites preconizados pelas diretrizes KDOQI e KDIGO na sobrevida de pacientes em DP.

Analisar na amostra obtida da coorte BRAZPD os níveis séricos de Ca, P e PTH que melhor se associam a sobrevida dos pacientes em DP.

3. MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1 Seleção de pacientes

Utilizamos a base de dados do BRAZPD, estudo multicêntrico prospectivo, observacional, que avaliou pacientes em DP, entre dezembro de 2004 e janeiro de 2011. Dos 9905 pacientes incluídos, selecionamos 844. Os critérios de inclusão foram: informações demográficas e clínicas tais como idade, raça, sexo, IMC inferior a 25 Kg/m², informações sobre a presença ou ausência de diurese residual, etiologia da DRC (DM e outras), presença de comorbidades como DM, HAS, doença arterial coronariana (DAC), informações sobre a concentração de Ca no dialisato, suplementação oral com Ca, tempo mínimo de tratamento em DP de seis meses e seguimento de 24 meses. Outros critérios de inclusão foram dosagens bioquímicas de Ca e P pelo menos a cada três meses e uma dosagem de PTH e de albumina a cada 12 meses. O Ca foi corrigido pela albumina. A Figura 1 descreve as etapas para seleção dos pacientes incluídos no estudo.

A mortalidade foi o único desfecho considerado e os níveis de Ca, P e PTH foram as variáveis investigadas separadamente como potenciais preditores de sobrevida. As categorizações dos pacientes para os níveis séricos de Ca e P seguiram os valores propostos pelas diretrizes KDOQI (Ca sérico entre 8,4 e 9,5 mg/dL e P entre 3,5 e 5,5 mg/dL) (28). A diretriz KDIGO sugere manter os níveis de Ca e P dentro dos valores normais do método de dosagem de cada laboratório. Revisamos os principais artigos incluídos na diretriz, que somam mais de 100.000 pacientes, e optamos por considerar valores de Ca sérico entre

8,4 a 10,2 mg/dL e P entre 3,5 a 5,5 mg/dL quando nos referimos ao KDIGO, ao longo do texto (29).

Também categorizamos os pacientes conforme os níveis de Ca e P obtidos na amostra do BRAZPD (N=844) que mais impactaram na sobrevida, para o Ca de 8,6 a 10,3 mg/dL e para o P 3,5 a 6,7 mg/dL. Quanto ao PTH o KDOQI sugere valores entre 150 e 300 pg/mL, e o KDIGO entre duas e nove vezes o recomendado pelo método de cada laboratório. Nesse caso consideramos valores entre 150 e 600 pg/mL (28, 29).

A correção pelo IMC objetivou reduzir a interferência da desnutrição nos níveis de P, evitando tal viés. A categorização do IMC seguiu o modelo proposto no estudo de Badve e cols. e foi significativo na análise univariada (32).

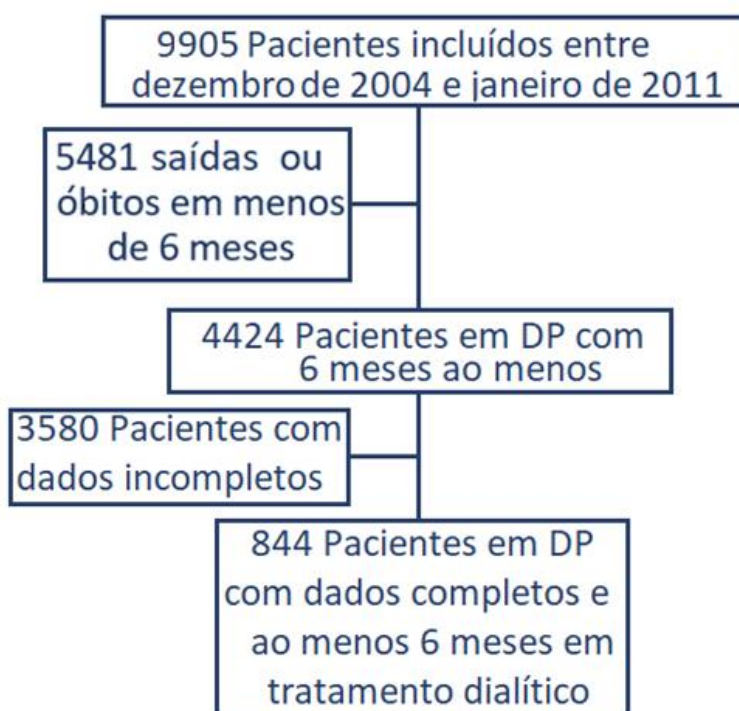


Figura 1. Desenho do estudo

3.2 Análise Estatística

Os resultados foram expressos em números absolutos e proporcionais para as variáveis categóricas, mediana e intervalo interquartil para a representação das variáveis contínuas, conforme a determinação de normalidade avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk.

A análise individualizada das variáveis através do teste Log-Rank orientou a inclusão delas nas análises multivariadas, incluídas quando apresentavam $p < 0,2$ (idade maior que 65 anos, DM, HAS, diurese residual – categorizada em presente ou ausente - e DAC). As variáveis de interesse foram Ca, P e PTH.

O modelo de Cox e o *Competing Risk* foram utilizados para as análises multivariadas. A análise pelo método *Competing Risk* objetivou avaliar a sobrevida dos indivíduos que perderam seguimento com o objetivo de corrigir tal viés, conforme permitido pelo método. O teste estatístico empregado para essas análises foi Log-Rank.

Para Ca e P foram desenvolvidos gráficos (baseados no modelo de Cox) que compararam os grupos ao longo do tempo, categorizados conforme as diretrizes, a sobrevida.

Para as variáveis de interesse foram considerados significativos p-valor menor que 0,05.

Usamos o software R-project versão 3.5.2 para análise dos dados.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

As características demográficas, clínicas, os fatores de risco e os resultados das análises bioquímicas dos pacientes incluídos no estudo estão descritos na Tabela 1. Cerca de 40% dos pacientes tinham mais de 65 anos, 58,6% eram caucasianos e 48,2% homens. Dentre as etiologias da doença renal 42,6% dos pacientes tinham DM, sendo que 48,1% deles apresentavam essa comorbidade (5,5% desenvolveram diabetes durante o tratamento dialítico). Além de DM, outras comorbidades detectadas foram HAS (80,5%) e DAC (24,2%). A maioria dos pacientes apresentava diurese residual (73,5%), IMC menor que 25 Kg/m² foi observado em 40,1% deles e a albumina sérica era menor que 3,3 mg/dL em pouco mais da metade dos pacientes (53,4%). A grande maioria (76,6%) dialisava com solução de diálise contendo 3,5 mEq/L de Ca e cerca de 41% receberam suplementação oral com sais de Ca. A mediana do Ca sérico foi de 9,5 mg/dL, do P 4,6 mg/dL, do PTH 239 pg/mL e da albumina 3,4 mg/dL. O seguimento foi de 24 meses com uma mediana de 16,2 meses.

Ainda na Tabela 1 comparamos as características dos pacientes sobreviventes (N = 700) e não sobreviventes (N = 144) ao longo do seguimento. Os sobreviventes eram mais jovens (36,4% x 58,3%, $p < 0,01$), tinham menos comorbidades (DM: 45,8% x 59%, $p < 0,01$; DAC: 21,7% x 36,8%, $p < 0,01$; diurese residual ausente: 24% x 38,2%, $p < 0,01$), menor porcentagem de pacientes com IMC menor que 25 Kg/m² (36,4% x 68,7%, $p = 0,02$) e com nível sérico de albumina menor que 3,3 mg/dL (44,1% x 58,3%, $p < 0,01$). Também

receberam mais suplementação com sais de Ca (43,1% x 36,1% valor de $p < 0,01$).

Tabela 1 – Características clínicas, demográficas e laboratoriais dos pacientes

	Todos os pacientes	Sobreviventes	Não sobreviventes	p
N	844	700	144	
Idade > 65 anos, %	40,1	36,4	58,3	<0,01
Caucasianos, %	58,6	58	61,8	0,22
Sexo masculino, %	48,2	48,4	47,2	0,88
Etiologia da DRC				
Diabetes, %	42,6	40,1	54,8	<0,01
Comorbidades				
Diabetes, %	48,1	45,8	59	<0,01
HAS, %	80,5	81,7	75	0,06
DAC, %	24,2	21,7	36,8	<0,01
DR ausente, %	26,5	24	38,2	<0,01
Desnutrição				
IMC < 25Kg/m ² , %	40,1	36,4	68,7	0,02
Albumina < 3,3 mg/dL, %	53,4	44,1	58,3	<0,01
Prescrição de Cálcio				
Dialisato 3,5, %	76,6	76,8	75	0,22
Oral, %	41,9	43,1	36,1	<0,01
Exames Laboratoriais				
Ca, mg/dL	9,5 [5,7]	9,5 [5,7]	9,6 [3,9]	0,79
Fósforo, mg/dL	4,6 [6,2]	4,7 [5, 8]	4,4 [6,0]	<0,01
PTH, pg/mL	239 [3099]	250 [3092]	214 [3099]	0,03
Albumina, mg/dL	3,4 [4,3]	3,4 [4,3]	3,2 [4,2]	0,39
Tempo de seguimento, meses	16,2 [17,9]	17,2 [17,9]	12,4 [17,6]	

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DAC: doença arterial coronariana; DR: diurese residual; IMC: índice de massa corporal; Dialisato 3,5: concentração de cálcio no dialisato = 3,5 mEq/L; Ca: cálcio sérico corrigido para albumina; PTH: paratormônio. Resultados expressos em mediana [intervalo interquartil] para variáveis contínuas.

A diferença na mediana da concentração de Ca no dialisato não influenciou a sobrevida dos pacientes, assim como a diferença na mediana dos níveis séricos de Ca (9,5 mg/dL x 9,6 mg/dL, $p = 0,79$). Quanto ao P e ao PTH os sobreviventes apresentavam níveis séricos maiores que os não sobreviventes (4,7 mg/dL e 4,4 mg/dL, $p < 0,01$; 250 e 214 pg/mL, $p = 0,03$, respectivamente). O tempo médio de seguimento dos sobreviventes foi de 17,2 meses, comparados ao dos não sobreviventes que foi de 12,4 meses.

Quando avaliamos os pacientes quanto aos níveis séricos de Ca, P e PTH, segundo os limites propostos pelo KDOQI, detectamos que 41% dos pacientes tinham níveis adequados para o Ca, 67% para o P e 31% para o PTH. Em relação ao KDIGO esses valores foram 80%, 67% e 54%, respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2 – Pacientes categorizados para os níveis de Ca, P e PTH propostos pelo KDOQI, KDIGO e BRAZPD

KDOQI	Abaixo, n (%)	Dentro, n (%)	Acima, n (%)
Cálcio 8,4 a 9,5 mg/dL	36 (4)	348 (41)	460 (55)
Fósforo 3,5 a 5,5 mg/dL	78 (9)	563 (67)	203 (24)
PTH 150 a 300 pg/mL	253 (30)	260 (31)	331 (39)
KDIGO			
Cálcio 8,4 a 10,2 mg/dL	36 (4)	674 (80)	134 (16)
Fósforo 3,5 a 5,5 mg/dL	78 (9)	563 (67)	203 (24)
PTH 150 a 600 pg/mL	253 (30)	457 (54)	134 (16)
BRAZPD			
Cálcio 8,4 a 9,5 mg/dL	36 (6)	348 (81)	460 (13)
Fósforo 3,5 a 5,5 mg/dL	78 (9)	563 (86)	203 (5)

Cálcio: cálcio sérico corrigido para albumina; PTH: paratormônio; KDOQI: *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*; KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; BRAZPD: *Brazilian Peritoneal Dialysis*.

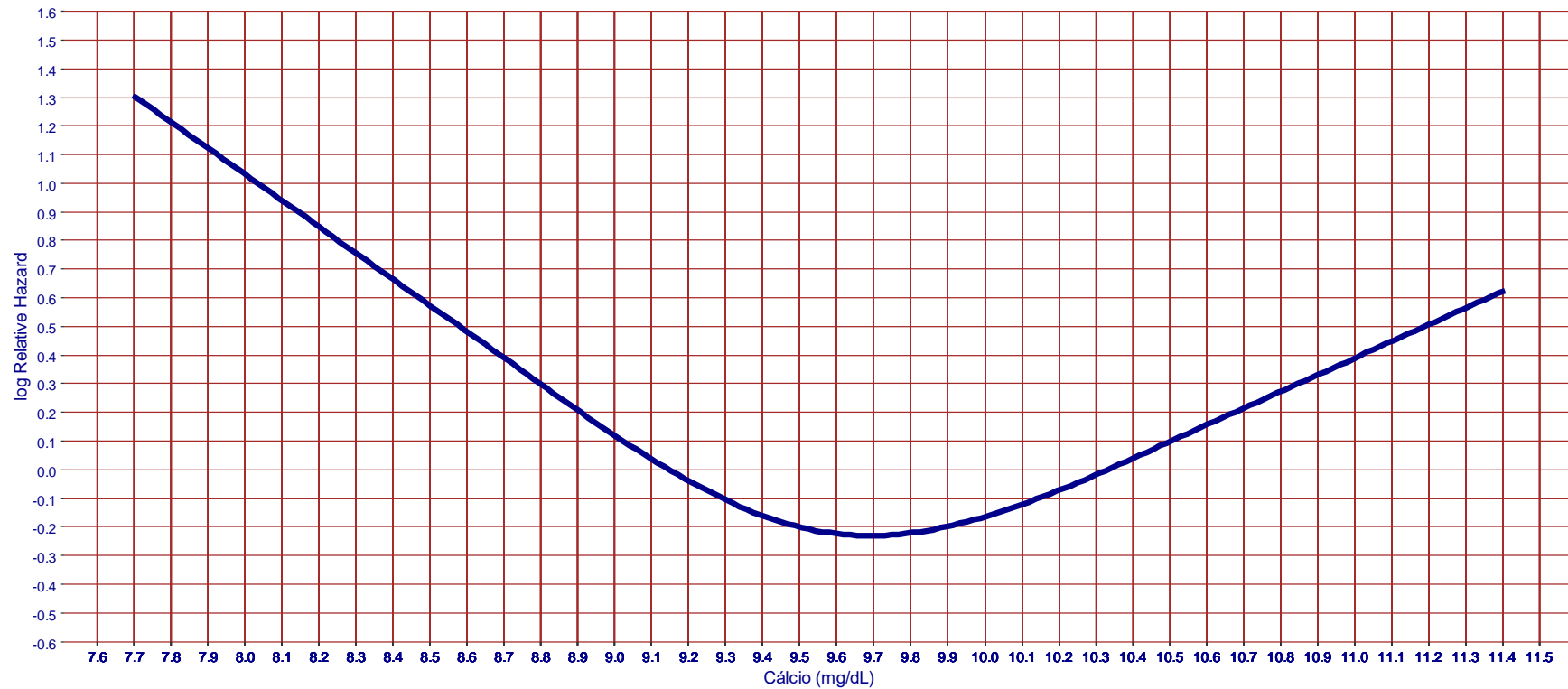


Figura 2. Representação gráfica da relação entre diferentes níveis de cálcio corrigido para albumina e o log do *relative hazard*, construído com base no modelo de Cox ajustado para: fósforo, PTH, idade (> 65 anos), diabetes, hipertensão, coronariopatia prévia, índice de massa corporal (< 25 kg/m²), diurese residual (ausente), albumina (< 3,3 mg/dL); log: forma logarítmica.

A partir do desenvolvimento do modelo de Cox construímos um gráfico que representa os valores contínuos dos níveis séricos de Ca em relação ao log do *relative hazard*, seu menor valor corresponde ao Ca igual a 9,7 mg/dL (Figura 2). Ainda em relação ao Ca sérico, quando categorizamos os pacientes segundo o KDOQI não encontramos associação com a sobrevida (Figura 3). Essa associação, entre Ca e sobrevida, foi encontrada quando usamos os valores propostos pelo KDIGO (*hazard ratio* - HR - de 1,51, intervalo de confiança - IC - de 1,04 – 2,21 e $p = 0,03$ - Figura 4).

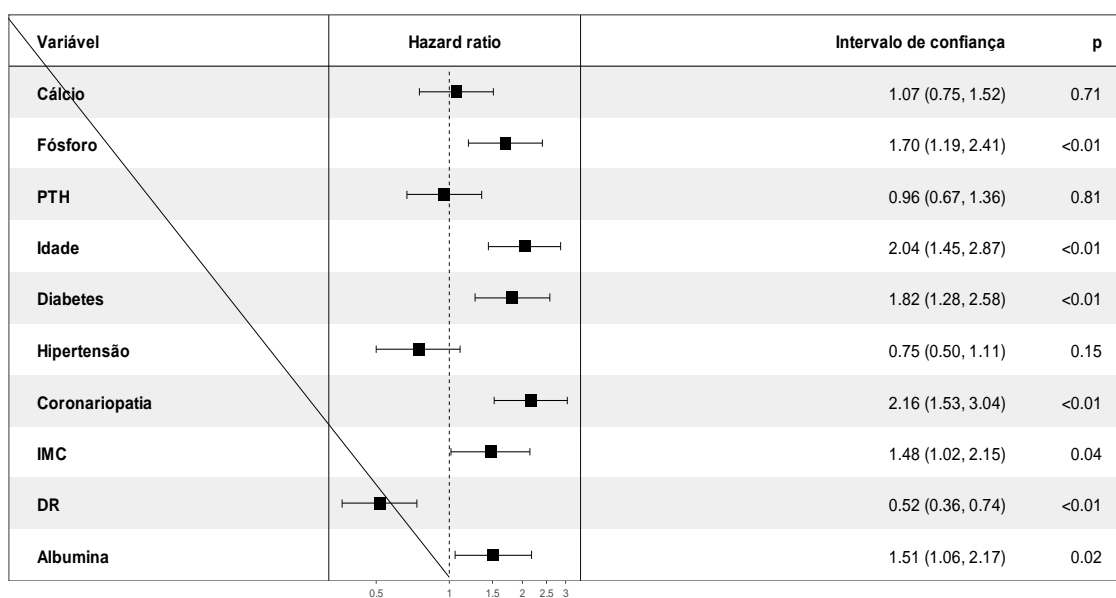


Figura 3. Representação gráfica dos resultados da análise multivariada, construída baseada no modelo de Cox com valores de cálcio corrigido para albumina, fósforo e PTH categorizados pelos propostos pelo KDOQI: cálcio sérico corrigido para albumina (8,4 – 9,5 mg/dL); fósforo sérico (3,5 – 5,5 mg/dL); PTH (150 – 300 pg/mL); e ajustado para: idade (> 65 anos), diabetes, hipertensão, coronariopatia prévia, IMC (< 25 kg/m²), DR (ausente), albumina (< 3,3 mg/dL). PTH: paratormônio sérico; IMC: índice de massa corporal; DR: diurese residual; KDOQI: *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*.

A Figura 5 representa a curva de sobrevida desses dois grupos de pacientes, com os valores de Ca preconizados pelo KDIGO (dentro ou fora dos limites) ao longo do tempo. Repetimos essas análises usando valores identificados no nosso banco de dados (8,6 - 10,3 mg/dL), que evidenciaram maior impacto na sobrevida, HR de 1,76, IC de 1,20 a 2,57 e um $p < 0,01$ (Figuras 6 e 7).

A Figura 8 mostra os valores contínuos de P e o *relative hazard* correspondente. O P sérico de 5,0 mg/dL coincide com o menor *relative hazard*.

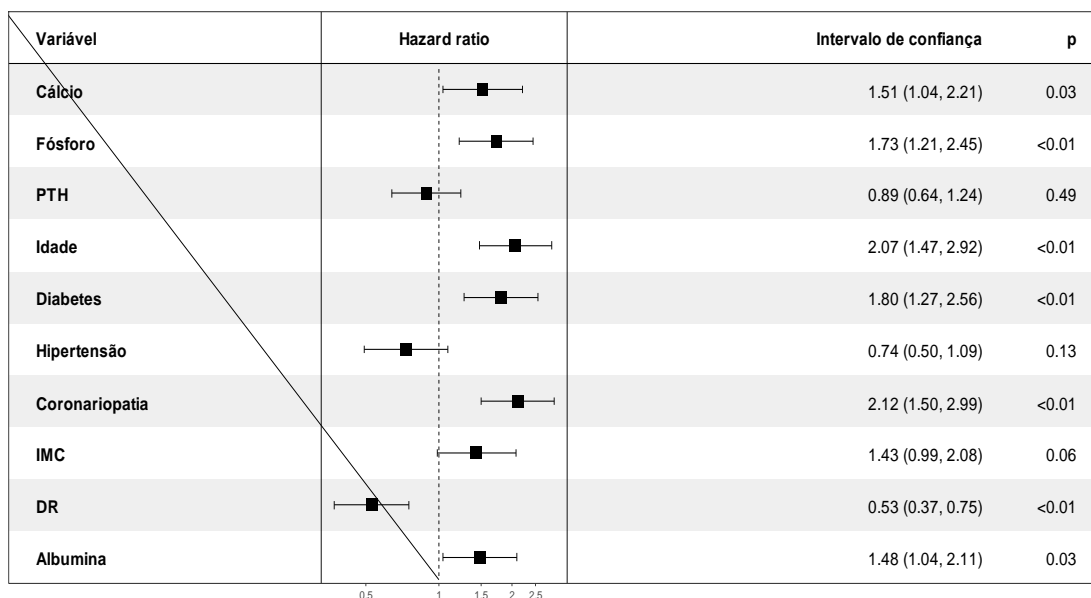


Figura 4. Representação gráfica dos resultados da análise multivariada, construída baseada no modelo de Cox com valores de cálcio corrigidos para albumina, fósforo e PTH categorizados pelos propostos pelo KDIGO: cálcio sérico corrigido para albumina (8,4 – 10,2 mg/dL); fósforo sérico (3,5 – 5,5 mg/dL); PTH (150 – 600 pg/mL); e ajustado para: idade (> 65 anos), diabetes, hipertensão, coronariopatia prévia, IMC (< 25 kg/m²), DR (ausente), albumina (< 3,3 mg/dL). PTH: paratormônio sérico; IMC: índice de massa corporal; DR: diurese residual; KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*.

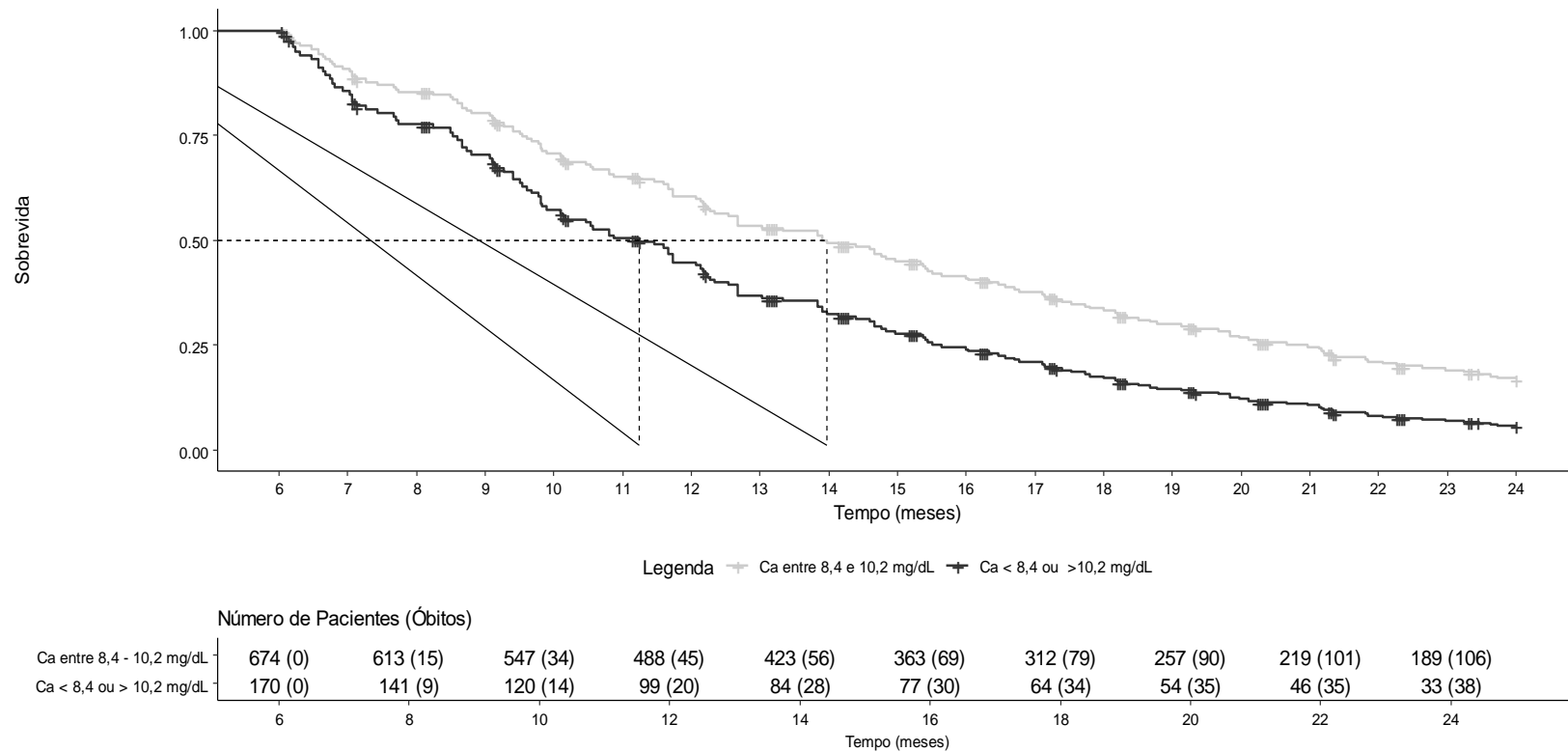


Figura 5. Representação gráfica dos resultados da análise multivariada, baseada no modelo de Cox, mostrando associação entre Ca, categorizado conforme o KDIGO (8,4 – 10,2 mg/dL), e sobrevida, ajustado para: fósforo sérico (3,5 – 5,5 mg/dL); paratormônio sérico (150 – 600 pg/mL), idade (> 65 anos), diabetes, hipertensão, coronariopatia prévia, índice de massa corporal (< 25 kg/m²), diurese residual (ausente), albumina (< 3,3 mg/dL); p = 0,03; Ca: cálcio sérico corrigido para albumina; KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*.

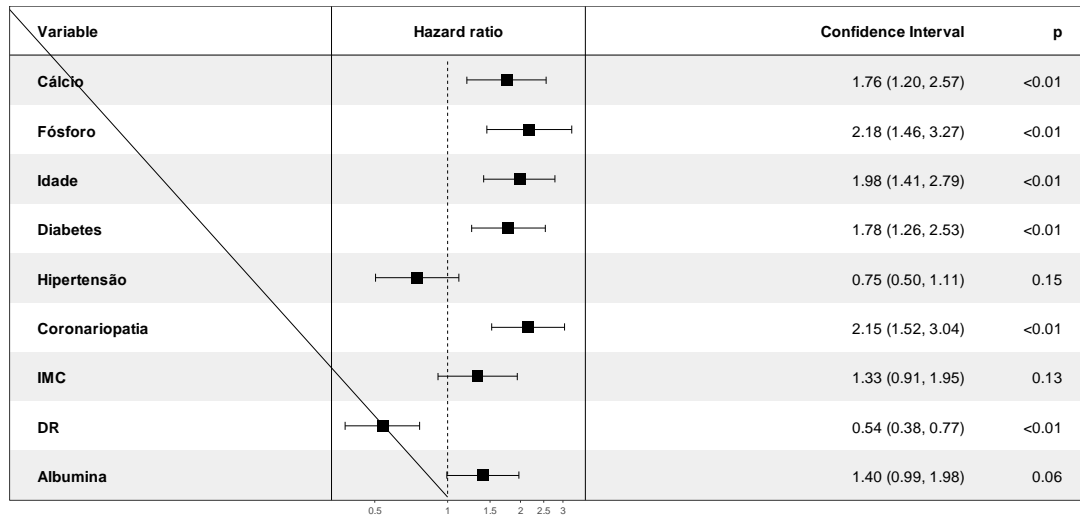


Figura 6. Representação gráfica dos resultados da análise multivariada, construída baseada no modelo de Cox com valores de cálcio e fósforo categorizados para os valores propostos pelos valores encontrados no BRAZPD: cálcio sérico corrigido para albumina (8,6 – 10,3 mg/dL); fósforo sérico (3,5 – 6,7 mg/dL); e ajustado para: idade (> 65 anos), diabetes, hipertensão, coronariopatia prévia, IMC (< 25 kg/m²), DR (ausente), albumina (< 3,3 mg/dL). IMC: índice de massa corporal; DR: diurese residual; BRAZPD: *Brazilian Peritoneal Dialysis*.

A classificação dos pacientes quanto aos níveis de P, pelo KDOQI e KDIGO, mostraram significância na associação com a sobrevida. (HR 1,70 e IC 1,19 – 2,41 e $p < 0,01$; e HR 1,73, IC 1,21 – 2,45 e $p < 0,01$, respectivamente - Figuras 3, 4, 9 e 10).

A mesma análise, usando os níveis de P identificados no nosso banco de dados (3,5 - 6,7 mg/dL), mostrou o HR de 2,18, IC entre 1,46 e 3,27 e $p < 0,01$ (Figura 6). Essa análise da curva de sobrevida está demonstrada na Figura 11.

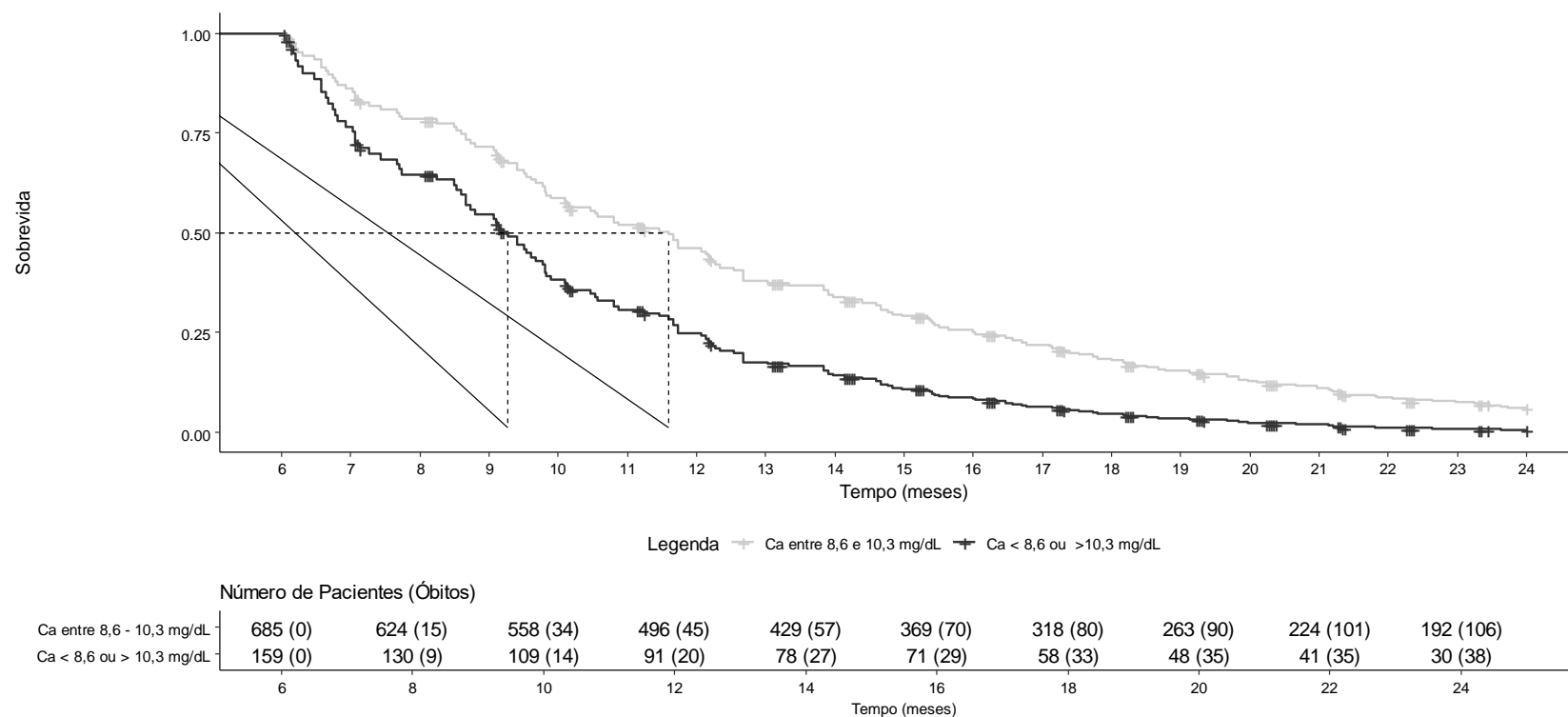


Figura 7. Representação gráfica dos resultados da análise multivariada baseado no modelo de Cox mostrando associação entre Ca, categorizado conforme o BRAZPD (8,6 – 10,3 mg/dL), e sobrevida, ajustado para: fósforo sérico (3,5 – 6,7 mg/dL); idade (> 65 anos); diabetes; hipertensão; coronariopatia prévia; índice de massa corporal (< 25 kg/m²), diurese residual (ausente); albumina (< 3,3 mg/dL); p < 0,01; Ca: cálcio sérico corrigido para albumina; BRAZPD: *Brazilian Peritoneal Dialysis*.

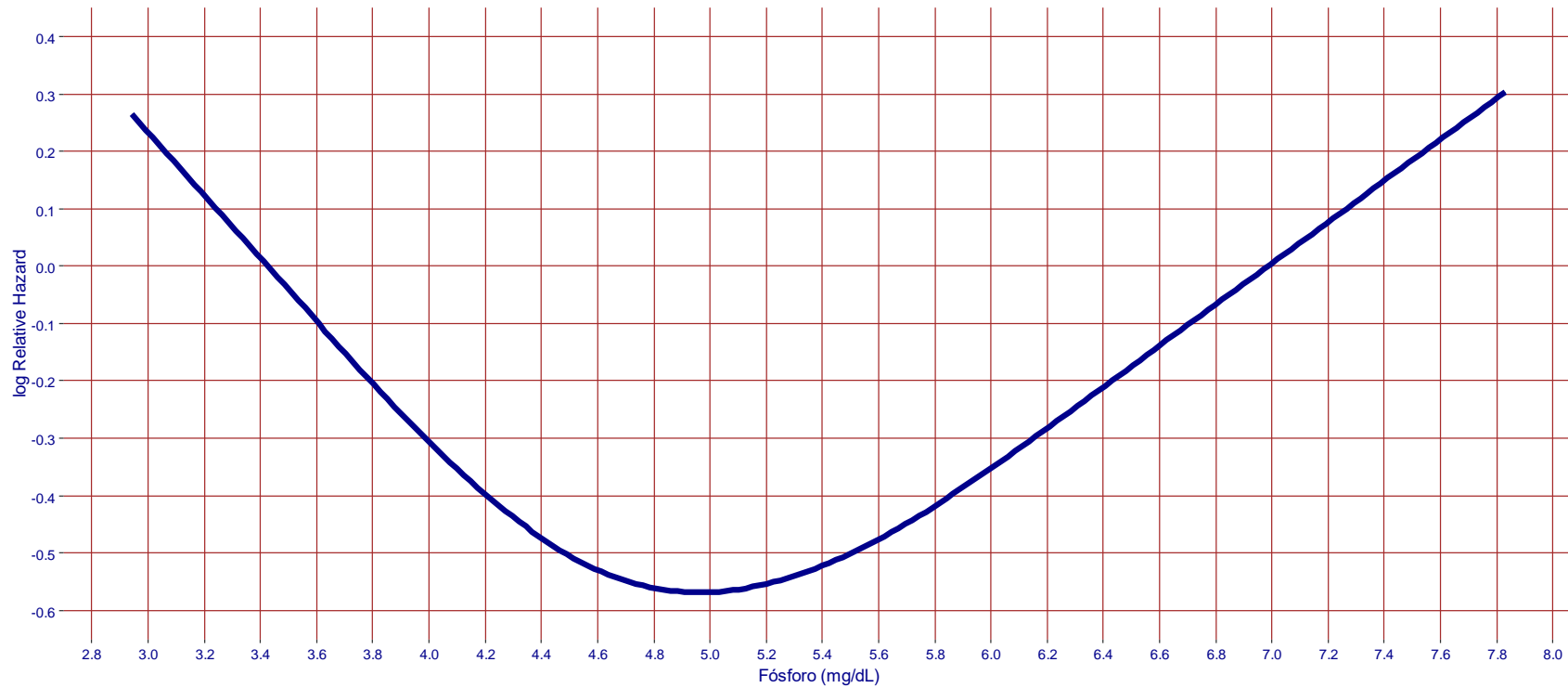


Figura 8. Representação gráfica da relação entre diferentes níveis de fósforo e o log do *relative hazard*, construído com base no modelo de Cox ajustado para: fósforo, PTH, idade (> 65 anos), diabetes, hipertensão, coronariopatia prévia, índice de massa corporal (< 25 kg/m²), diurese residual (ausente) e albumina (< 3,3 mg/dL).

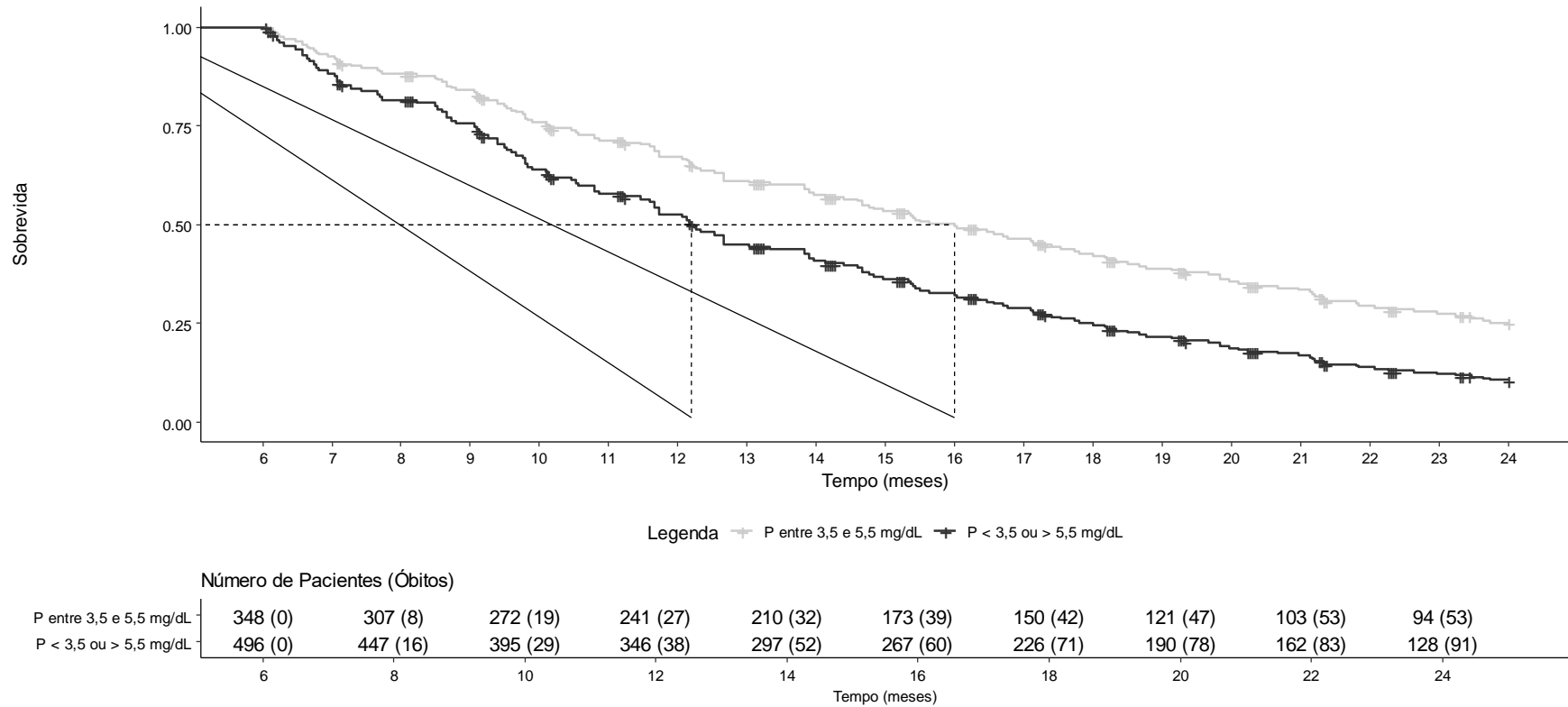


Figura 9. Representação gráfica dos resultados da análise multivariada, baseada no modelo de Cox, mostrando associação entre P, categorizado conforme o KDOQI (3,5 – 5,5 mg/dL), e sobrevida, ajustado para: cálcio sérico corrigido para albumina (8,4 – 9,5 mg/dL); paratormônio sérico (150 – 300 pg/mL); idade (> 65 anos); diabetes; hipertensão; coronariopatia prévia; índice de massa corporal (< 25 kg/m²), diurese residual (ausente); albumina (< 3,3 mg/dL); p < 0,01; P: fósforo sérico; KDOQI: *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*.

A Figura 12 mostra uma curva em forma de parábola onde detectamos o melhor *relative hazard* para níveis contínuos de PTH (532 pg/mL). Apesar disso não encontramos diferenças quando classificamos os pacientes quanto aos níveis de PTH preconizados pelas duas diretrizes ($p = 0,81$ e $p = 0,49$, respectivamente - Figuras 3 e 4).

A análise pelo *competing risk* mostrou resultados semelhantes aos obtidos com o método Cox. A categorização dos intervalos propostos pelo KDOQI para Ca e PTH não foram significativos e para P o HR foi 1,39 e $p = 0,03$. Já a categorização pelo KDIGO resultou em HR de 1,40, 1,42 e 0,92, e $p = 0,05$, $p = 0,02$ e 0,58, para Ca, P e PTH, respectivamente. Os resultados para os valores de Ca e P obtidos no nosso banco de dados foram HR de 1,58 e 1,65, e $p = 0,01$ e $p = 0,01$, respectivamente (Tabela 3).

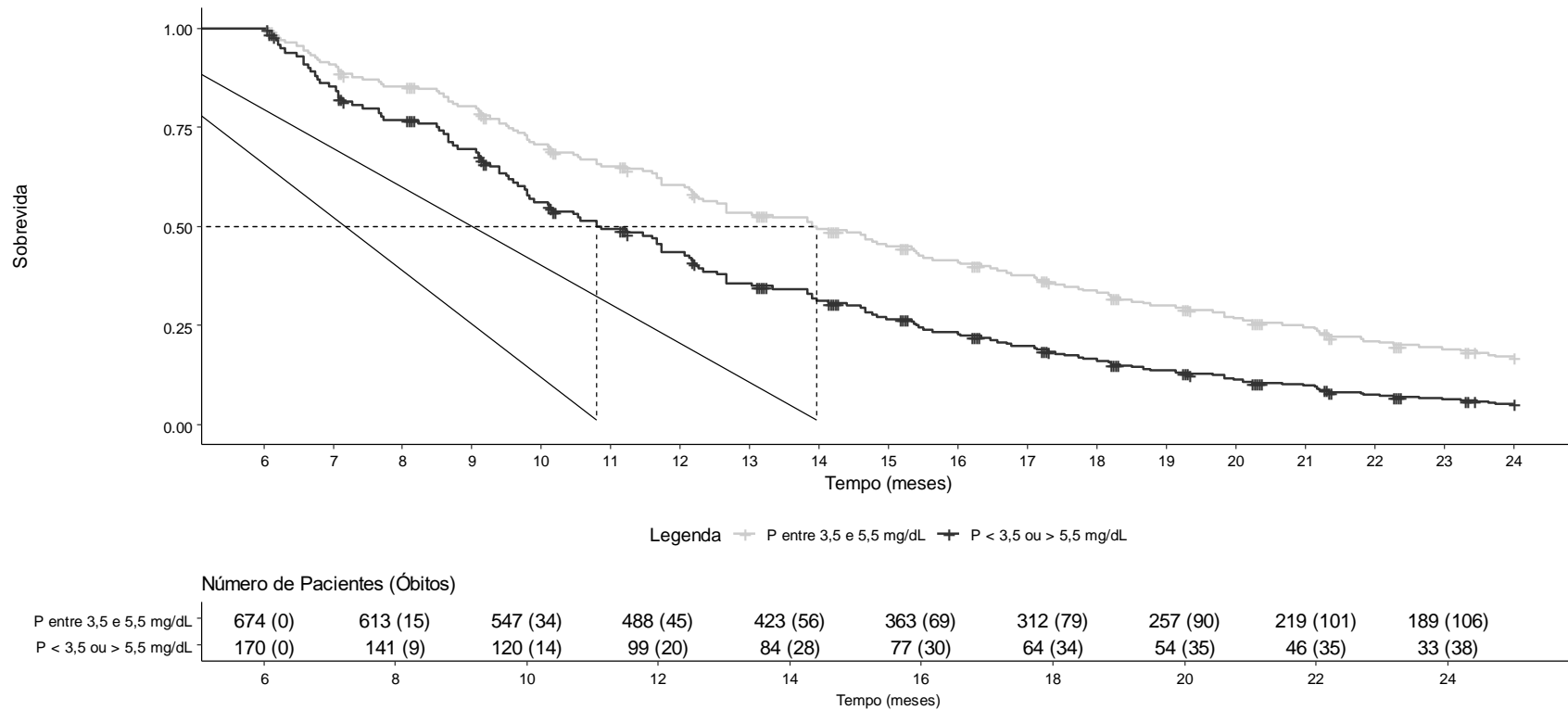


Figura 10. Representação gráfica dos resultados da análise multivariada, baseada no modelo de Cox, mostrando associação entre P, categorizado conforme o KDIGO (3,5 – 5,5 mg/dL), e sobrevida, ajustado para: cálcio sérico corrigido para albumina (8,4 – 10,2 mg/dL); paratormônio sérico (150 – 600 pg/mL); idade (> 65 anos); diabetes; hipertensão; coronariopatia prévia; índice de massa corporal (< 25 kg/m²), diurese residual (ausente); albumina (< 3,3 mg/dL); p < 0,01; P: fósforo sérico; KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*.

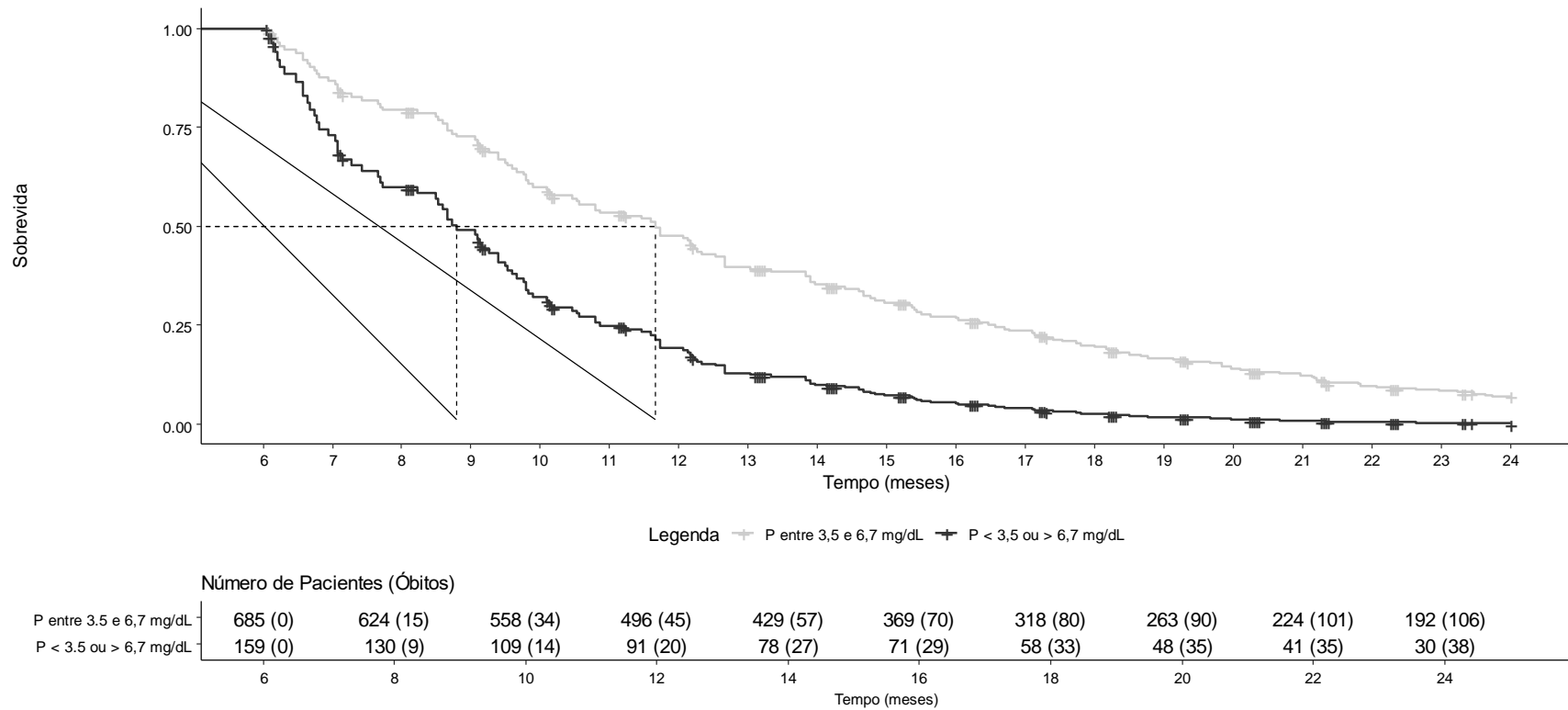


Figura 11. Representação gráfica dos resultados da análise multivariada, baseada no modelo de Cox, mostrando associação entre P, categorizado conforme o BRAZPD (3,5 – 6,7 mg/dL), e sobrevivida, ajustado para: cálcio sérico corrigido para albumina (8,6 – 10,3 mg/dL); idade (> 65 anos); diabetes; hipertensão; coronariopatia prévia; índice de massa corporal (< 25 kg/m²), diurese residual (ausente); albumina (< 3,3 mg/dL); p < 0,01; P: fósforo sérico; BRAZPD: *Brazilian Peritoneal Dialysis*.

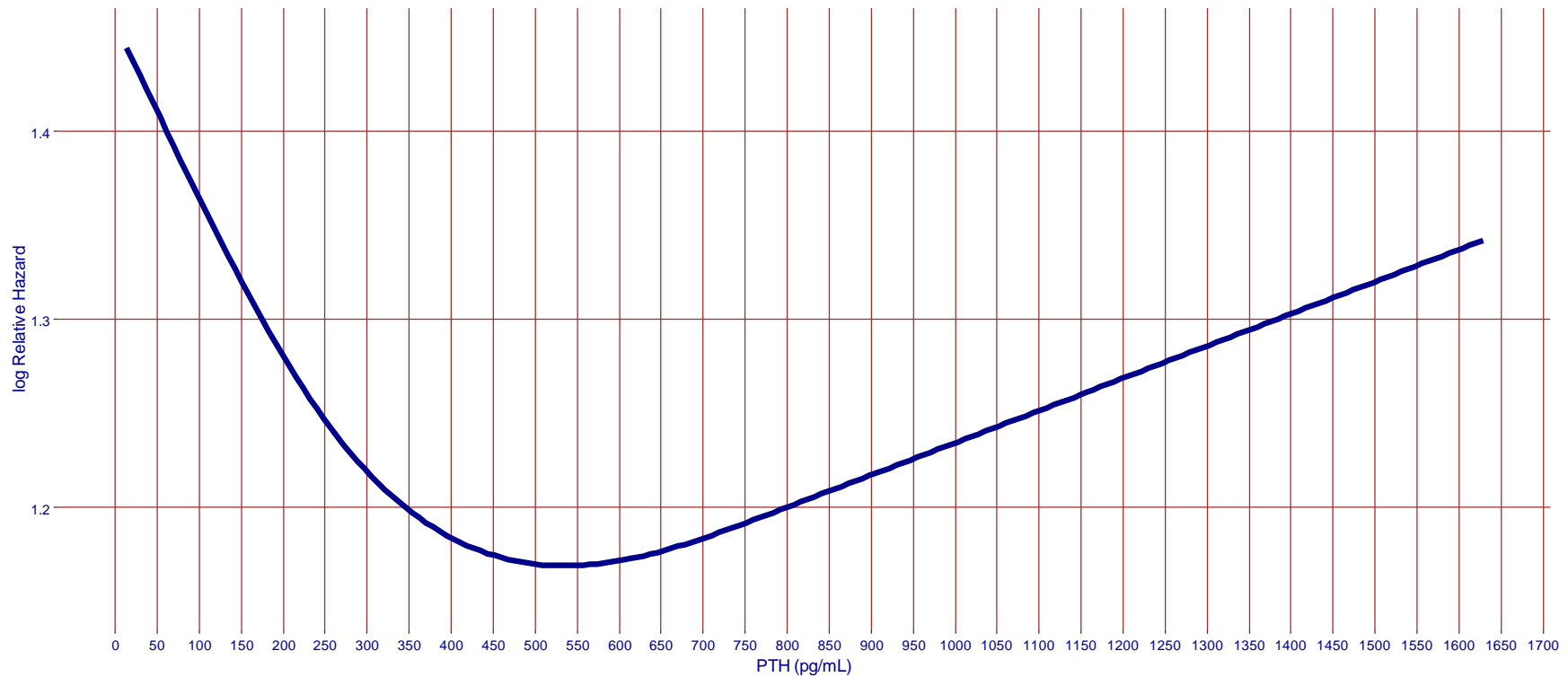


Figura 12. Representação gráfica da relação entre diferentes níveis de PTH e o log do *relative hazard*, construído com base no modelo de Cox corrigido para: fósforo sérico, idade (> 65 anos), diabetes, hipertensão, coronariopatia prévia, índice de massa corporal (< 25 kg/m²), diurese residual (ausente), albumina (< 3,3 mg/dL). PTH: paratormônio.

Tabela 3 - Resultados das análises pelo *Competing Risk* conforme os limites propostos pelo KDOQI, KDIGO e BRAZPD

	HR	IC 2,5 – 97,5%	p
KDOQI			
Cálcio 8,4 à 9,5 mg/dL	1,10	0,80 – 1,50	0,54
Fósforo 3,5 à 5,5 mg/dL	1,39	1,01 – 1,92	0,03
PTH 150 à 300 pg/mL	0,98	0,71 – 1,33	0,90
KDIGO			
Cálcio 8,4 à 10,2 mg/dL	1,40	1,00 – 1,99	0,05
Fósforo 3,5 à 5,5 mg/dL	1,42	1,04 – 1,96	0,02
PTH 150 à 600 pg/mL	0,92	0,69 – 1,22	0,58
BRAZPD			
Cálcio 8,6 à 10,3 mg/dL	1,58	1,11 – 2,24	0,01
Fósforo 3,5 à 6,7 mg/dL	1,65	1,11 – 2,46	0,01

Cálcio: cálcio sérico corrigido para albumina; PTH: paratormônio; KDOQI: *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*; KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; BRAZPD: *Brazilian Peritoneal Dialysis*; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que os níveis séricos de Ca e de P propostos pelo KDIGO para pacientes em HD, nos quais se observou melhor sobrevida, também se aplicam para pacientes em DP, o que não ocorreu com os níveis de PTH.

O DMO representa uma importante causa de morbidade e mortalidade nos pacientes com DRC (16). A relevância clínica dessa síndrome levou a identificação de alvos bioquímicos a serem alcançados a fim de melhorar tanto a qualidade de vida como a mortalidade dos pacientes acometidos. O desenvolvimento das diretrizes KDOQI e KDIGO tem contribuído para melhorar essas complicações (28, 29), porém, tanto os pacientes em HD como em DP têm dificuldade para alcançar as metas determinadas por essas diretrizes (33, 34).

Analisando os resultados de várias coortes observamos que, de modo geral, 40% dos pacientes em DP e 50% em HD atingem os níveis de Ca, propostos pelo KDIGO. Em relação ao P esses valores foram de 50% e para o PTH menos de 30% (35-38). Dados semelhantes foram observados por Noordzij e cols. que avaliaram 586 pacientes em DP e 1043 em HD entre 1997 e 2004. Os resultados mostraram que somente 20% dos pacientes atingiram os níveis propostos para o PTH. Uma porcentagem maior de pacientes em HD atingiu os níveis para o Ca quando comparados aos pacientes em DP (40% x 29%, respectivamente) e inversamente para o P (39% em HD e 50% em DP) (39). Nossos resultados são até melhores que os

encontrados na literatura e provavelmente se justificam pelas características da nossa população.

Quase 50% dos pacientes tinha IMC abaixo de 25 Kg/m², não podendo assim descartar o envolvimento de desnutrição. A ingestão de Ca na população brasileira é de aproximadamente 500 mg/dia, bem abaixo da considerada como adequada (40). Vale ressaltar que a suplementação oral de Ca mostrou um efeito protetor nos nossos pacientes e que os valores de Ca identificados na nossa amostra, nos quais a sobrevida foi maior (8,6 - 10,3 mg/dL), foi superior a proposta pelo KDOQI e próxima do KDIGO.

Diferenças nos níveis séricos de marcadores de DMO foram demonstradas em outras partes do mundo, como por exemplo o Japão, que adota valores para Ca, P e PTH distintos do KDOQI e KDIGO, usando informações do registro japonês de pacientes com DRC (41).

O balanço de Ca na DP se faz por difusão e convecção, assim o fluxo de Ca através da membrana peritoneal depende dos níveis de Ca do paciente, da concentração de Ca do dialisato e da ultrafiltração da membrana (42). O Ca que se difunde é o ionizado e soluções com concentração de 3,5 mEq/L favorecem balanço positivo, independente da concentração de glicose no banho. Para a concentração de 2,5 mEq/L o balanço depende da concentração de glicose e para cada litro de ultrafiltrado se remove cerca de 1,25 a 1,5 mmol de Ca (43, 44).

Nossos resultados mostraram que os níveis de Ca sugeridos pelo KDOQI não impactaram na mortalidade dos nossos pacientes. Vale lembrar que as publicações que orientaram essa diretriz não analisaram isoladamente o valor de Ca como fator determinante, mas consideraram o produto Ca x P

para defini-lo (45). Até os anos 2000 vários estudos valorizavam o produto Ca x P, que não deveria ultrapassar 55, sob-risco de favorecer calcificações vasculares e piorar a sobrevida (46). No entanto esse tipo de calcificação, frequente nos pacientes com DRC, é um processo complexo e regulado, que envolve proteínas inibidoras e indutoras, além da diferenciação de células musculares lisas que assumem o fenótipo dos osteoblastos promovendo a calcificação (47). Esses novos conhecimentos diminuíram a importância atribuída ao produto Ca x P no processo de calcificação vascular (48, 49).

Quanto aos níveis de Ca propostos pelo KDIGO, a revisão de 2017 incluiu novos estudos realizados em diferentes países com um grande número de pacientes, consolidando os valores propostos para esse elemento, o intervalo sugerido por esse estudo é muito semelhante aos que obtivemos (29).

Em relação ao P, inúmeros estudos demonstraram a importância do controle do P sérico nos pacientes com DRC, pois a hiperfosfatemia é um preditor de mortalidade de origem cardiovascular e também por causas gerais, além de contribuir para calcificações extraósseas (50, 51).

A remoção de P na HD é de aproximadamente 2400 mg/semana e na DP varia entre 300 a 400 mg/dia, ou seja, semelhante a dos pacientes em HD e, assim como o Ca, se faz por difusão e convecção (52). A diferença é que o P se liga a moléculas de água comportando-se como se tivesse um peso molecular maior (53). A ultrafiltração remove cerca de 11% do P e sua depuração é tempo-dependente, o que leva a diferenças de remoção entre as modalidades *Continuous ambulatory peritoneal dialysis* (CAPD) e *Automated peritoneal dialysis* (APD). Pacientes com perfil de alto transportadores tem

maior depuração de P que aqueles com perfil baixo ou médio-baixo (54). A função renal residual é outro fator que contribui para manter os níveis séricos de P nos pacientes em DP (55).

Nossos resultados mostraram melhor sobrevida dos pacientes quando os níveis de P se encontram dentro do proposto pelas duas diretrizes. Nossos resultados mostraram também, que manter níveis de P até 6,7 mg/dL se associaram com melhor sobrevida, o que foi demonstrado em outros estudos como o de Marchais (6,2 mg/dL) e Block (6,5 mg/dL) (45, 56).

Existem diferenças raciais nos marcadores do metabolismo mineral de pacientes com DRC. Comparando indivíduos de ascendência europeia com os de ascendência africana, esses últimos têm níveis de 25(OH) vitamina D mais baixos e os de calcitriol mais elevados. Os níveis séricos de P são mais elevados e a excreção urinária é menor nos negros que nos brancos, apesar dos negros terem níveis mais elevados de PTH e FGF-23 (57-60). Revisão recente publicada por Jovanovich e cols. sugere que essas variações poderiam, em parte, ser explicadas pelo polimorfismo de genes associados à homeostase do Ca e do P (61). Talvez diferenças raciais e genéticas contribuam para explicar os diferentes valores de Ca e P detectados nos estudos, nos que observaram melhor sobrevida dos pacientes com DRC.

Evidências sugerem que o PTH pode ser um fator de risco independente para mortalidade cardiovascular. Estudo com mais de 40.000 pacientes em HD encontrou associação entre mortalidade e níveis de PTH acima de 600 pg/mL (62). Estudo que acompanhou 958 pacientes por um período médio de 9,7 anos, com *clearance* de creatinina ao redor de 62 ± 14

ml/min/1,73 m², apontou o PTH como fator preditor de mortalidade por causas cardiovasculares (63).

O PTH elevado atua no miocárdio induzindo hipertrofia do ventrículo esquerdo, fibrose e calcificação vascular (64). Os mecanismos envolvidos nesses processos são fruto da influência do PTH, que resultará na remodelação vascular, estimulando a expressão de marcadores pró-escleróticos e inflamatórios no endotélio, o aumento da expressão do fator de crescimento derivado de endotélio vascular, a inibição da síntese de osteoprotegerina endotelial (importante fator protetor contra a calcificação vascular) e sua atuação no controle do óxido nítrico, o que poderia acarretar vasodilatação (65).

Não conseguimos estabelecer um intervalo de nível de PTH no qual a sobrevida dos pacientes fosse melhor, o que também foi observado em outros estudos (20). O PTH circulante é uma mistura de peptídeos e apenas o fragmento 1-84 é responsável por sua atividade (66). Pacientes em DP tem proporções diferentes das formas circulantes do PTH em relação aos pacientes em HD, especialmente do fragmento 7-84, maior nos pacientes em DP e que exerce efeitos antagônicos aos da molécula intacta (67, 68). O desenvolvimento de novos ensaios e a melhor compreensão do papel dos fragmentos do PTH talvez contribuíssem para determinar quais seriam os valores alvo desse hormônio tanto para pacientes em HD quanto em DP.

O KDOQI não avaliou sobrevida em função dos níveis de PTH e sim quais os valores desse hormônio eram capazes de discriminar o tipo de remodelação óssea obtido da análise histomorfométrica de biópsias ósseas,

chegando a conclusão que esse valor ficava entre 100 e 300 pg/mL (28). Wang e cols. analisaram biópsias ósseas de 175 pacientes em HD, demonstrando que níveis de PTH entre 100 e 300 pg/ml separavam pacientes com baixa e alta remodelação, o que foi também observado no estudo de Solal e cols (69, 70).

Quanto aos níveis de PTH e mortalidade para o KDIGO, foram tomados como referências estudos como o DOPPS, que para valores entre 101 e 300 pg/mL apontavam menor mortalidade e um aumento expressivo com PTH superior a 600 pg/mL (71). O COSMOS relacionou o valor de 398 pg/mL com a melhor sobrevida, aceitando uma variação entre 168 a 674 pg/mL (20). Fouque e cols. mostraram que valores de PTH entre 100 e 1090 pg/mL cursavam com melhor sobrevida e, finalmente, Floege e cols. observaram melhor sobrevida para níveis de PTH entre 75 e 600 pg/mL (72, 73).

Barreto e cols. avaliaram 97 biópsias de pacientes em HD, com intervalo de um ano, mostrando que aqueles que permaneceram com níveis de PTH dentro dos valores propostos pelo KDOQI apresentavam elevada incidência de baixa remodelação óssea (74). Baseado principalmente nesse estudo o KDIGO propôs outros valores de PTH (entre 2 e 9 vezes o valor do método) como os que melhor discriminavam a remodelação óssea (75).

O estudo COSMOS e o de Liu e cols. demonstraram menor sobrevida para os pacientes com níveis baixos de PTH (20, 76). Avram e cols. avaliaram pacientes em HD e DP e também detectaram que níveis mais elevados de PTH melhoram a sobrevida e os reduzidos impactam na mortalidade (77). Esses autores sugerem que nem sempre os pacientes com níveis de PTH dentro dos propostos pelas diretrizes apresentam menos comorbidades e melhor

sobrevida, sugerindo avaliar o estado nutricional, presença de intoxicação alumínica, entre outros fatores.

Em síntese, os estudos mostraram uma variação considerável (75 a 1090 pg/mL) dos níveis de PTH e sobrevida, sugerindo que ainda não estão bem estabelecidos quais valores são os melhores para a maior sobrevida dos pacientes com DRC, lembrando que a grande maioria foi realizada em pacientes tratados com HD.

Outras publicações descreveram a relação entre os níveis de fosfatase alcalina (FA) e mortalidade (76, 78, 79). O KDOQI enfatizou a importância da associação entre o PTH e a FA, e o KDIGO citou um estudo de pacientes em DP que reitera esses achados (28, 29, 80). Infelizmente não dispomos de dosagens de FA na amostra, o que talvez tenha influenciado nos resultados referentes ao PTH e poderia identificar níveis de FA associados a maior sobrevida.

Vale ressaltar que poucas publicações tiveram o cuidado de selecionar pacientes tratados com DP há mais de 6 meses como foi o nosso caso. Esse cuidado visou avaliar o efeito próprio da DP, afastando o impacto do tratamento conservador e, conseqüentemente, estudar pacientes mais estáveis, onde se pudesse determinar o impacto dos níveis de Ca, P e de PTH na mortalidade.

O DMO impacta na qualidade de vida e várias comorbidades (fraturas, dores ósseas, maior número de hospitalização e de complicações cardiovasculares) (51, 81-85). Nosso estudo limitou-se a avaliar o impacto desses distúrbios na sobrevida dos pacientes em DP. Outros estudos serão necessários para avaliar se o melhor controle do DMO impacta nas morbidades e na qualidade de vida de pacientes em DP.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES


Os níveis de Ca e P propostos pelo KDIGO que tratam do DMO-DRC também se aplicam para os pacientes em DP no que tange melhora da sobrevida.

O PTH não se correlacionou com a sobrevida, tanto para os limites propostos pelo KDOQI, quanto para os propostos pelo KDIGO.

Nossos resultados mostraram maior *hazart ratio* quando comparados aos valores propostos pelo KDIGO e poderiam ser adotados para os pacientes tratados com DP no nosso meio.

7. ANEXO

Anexo A – Comprovante de aprovação do Comitê de Ética PUCPR.



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Curitiba, 02 de fevereiro de 2005.
Of.026/05CEP-PUCPR

Ref. "Programa de registro de diálise peritoneal no Brasil - "Progredir". Estudo observacional de corte prospectivo em pacientes submetidos a terapia de diálise peritoneal nas modalidades diálise peritoneal ambulatorial contínua - DPCA e diálise peritoneal automatizada - DPA".

Prezado (a) Pesquisador (es),

Venho por meio desta informar a Vossa Senhoria que o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR, no dia 01 de dezembro do corrente ano aprovou o Projeto Intitulado **"Programa de registro de diálise peritoneal no Brasil - "Progredir". Estudo observacional de corte prospectivo em pacientes submetidos a terapia de diálise peritoneal nas modalidades diálise peritoneal ambulatorial contínua - DPCA e diálise peritoneal automatizada - DPA"**, sobre registro CEP-PUCPR 448, pertencente ao grupo III, pois a CONEP delegou ao CEP local a aprovação ética final conforme Expediente MS nº 25000.187284/2004-01. O projeto será encaminhado a CONEP para o devido cadastro. Lembro ao senhor (a) pesquisador (a) que é obrigatório encaminhar relatório anual parcial e relatório final a este CEP.

Atenciosamente,



Prof. Dr. Emilio José Scheer Neto.
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa-PUCPR

Ilmo Sr.
Roberto F. S Pecoits Filho.

Rua Imaculada Conceição, 1155 - Prado Velho - CEP 80215-901 - Caixa Postal 16210
<http://www.pucpr.br> - Telefone: (41) 271-1543 - Telefax: (41) 332-6899 - Curitiba - Paraná - Brasil

8. REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765.
2. (NCD-RisC) NRFC. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37-55.
3. World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva, Switzerland; 2016
4. Jha V, Modi GK. Getting to know the enemy better-the global burden of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;94(3):462-4.
5. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015;385(9981):1975-82.
6. Selby NM, Kazmi I. Peritoneal dialysis has optimal intradialytic hemodynamics and preserves residual renal function: Why isn't it better than hemodialysis? *Semin Dial*. 2018.
7. Davenport A. Peritonitis remains the major clinical complication of peritoneal dialysis: the London, UK, peritonitis audit 2002-2003. *Perit Dial Int*. 2009;29(3):297-302.
8. Maitra S, Burkart J, Fine A, Prichard S, Bernardini J, Jindal KK, et al. Patients on chronic peritoneal dialysis for ten years or more in North America. *Perit Dial Int*. 2000;20 Suppl 2:S127-33.
9. Jager KJ, Merkus MP, Dekker FW, Boeschoten EW, Tijssen JG, Stevens P, et al. Mortality and technique failure in patients starting chronic peritoneal dialysis: results of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. *NECOSAD Study Group*. *Kidney Int*. 1999;55(4):1476-85.
10. Ng JK, Kwan BC, Chow KM, Pang WF, Cheng PM, Leung CB, et al. Asymptomatic fluid overload predicts survival and cardiovascular event in incident Chinese peritoneal dialysis patients. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202203.
11. Chung SH, Lindholm B, Lee HB. Influence of initial nutritional status on continuous ambulatory peritoneal dialysis patient survival. *Perit Dial Int*. 2000;20(1):19-26.

12. Huang JW, Lien YC, Wu HY, Yen CJ, Pan CC, Hung TW, et al. Lean body mass predicts long-term survival in Chinese patients on peritoneal dialysis. *PLoS One*. 2013;8(1):e54976.
13. Malgorzewicz S, Chmielewski M, Kaczkan M, Borek P, Lichodziejewska-Niemierko M, Rutkowski B. Nutritional predictors of mortality in prevalent peritoneal dialysis patients. *Acta Biochim Pol*. 2016;63(1):111-5.
14. Bernardo AP, Oliveira JC, Santos O, Carvalho MJ, Cabrita A, Rodrigues A. Insulin Resistance in Nondiabetic Peritoneal Dialysis Patients: Associations with Body Composition, Peritoneal Transport, and Peritoneal Glucose Absorption. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(12):2205-12.
15. Neild GH. Life expectancy with chronic kidney disease: an educational review. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(2):243-8.
16. 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 (2011)*. 2015;5(1):2-7.
17. Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY, Bakris GL, Abbott KC. Heart failure as a cause for hospitalization in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(6):1267-77.
18. 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;11:10.
19. 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;70(4):771-80.
20. 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;30(9):1542-51.
21. Lutsey PL, Alonso A, Selvin E, Pankow JS, Michos ED, Agarwal SK, et al. Fibroblast growth factor-23 and incident coronary heart disease, heart failure, and cardiovascular mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(3):e000936.
22. Goodkin DA, Mapes DL, Held PJ. The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS): how can we improve the care of hemodialysis patients? *Semin Dial*. 2001;14(3):157-9.
23. Mujais S, Story K. Peritoneal dialysis in the US: evaluation of outcomes in contemporary cohorts. *Kidney Int Suppl*. 2006(103):S21-6.
24. DOPPS. Studies within the DOPPS Program [Available from: <https://www.dopps.org/OurStudies.aspx>].

25. DOPPS. Published Research / Our Publications [Available from: <https://www.dopps.org/PublishedResearch/OurPublications.aspx>].
26. USRDS. UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM [Available from: <https://www.usrds.org/>].
27. NECOSAD. NEtherlands COoperative Study on the Adequacy of Dialysis [Available from: <https://www.lumc.nl/org/klinische-epidemiologie/research/Projects/85880/>].
28. Foundation NK. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
29. 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;168(6):422-30.
30. Nefrologia SBd. Censo brasileiro de diálise 2017 [Available from: <http://censo-sbn.org.br/>].
31. de Moraes TP, Figueiredo AE, de 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;34(7):714-23.
32. Badve SV, Paul SK, Klein K, Clayton PA, Hawley CM, Brown FG, et al. The association between body mass index and mortality in incident dialysis patients. *PLoS One.* 2014;9(12):e114897.
33. Plantinga LC, Fink NE, Jaar BG, Sadler JH, Levin NW, Coresh J, et al. Attainment of clinical performance targets and improvement in clinical outcomes and resource use in hemodialysis care: a prospective cohort study. *BMC Health Serv Res.* 2007;7:5.
34. Tentori F, Hunt WC, Rohrscheib M, Zhu M, Stidley CA, Servilla K, et al. Which targets in clinical practice guidelines are associated with improved survival in a large dialysis organization? *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(8):2377-84.
35. Kim GH, Choi BS, Cha DR, Chee DH, Hwang E, Kim HW, et al. Serum calcium and phosphorus levels in patients undergoing maintenance hemodialysis: A multicentre study in Korea. *Kidney Res Clin Pract.* 2014;33(1):52-7.
36. Paniagua R, Ventura MD, Ávila-Díaz M, Hinojosa-Heredia H, Méndez-Duran A, Cisneros A, et al. Reaching targets for mineral metabolism clinical practice guidelines and its impact on outcomes among Mexican chronic dialysis patients. *Arch Med Res.* 2013;44(3):229-34.

37. Kiss I, Kiss Z, Ambrus C, Szabó A, Szegedi J, Balla J, et al. Age-dependent parathormone levels and different CKD-MBD treatment practices of dialysis patients in Hungary--results from a nationwide clinical audit. *BMC Nephrol.* 2013;14:155.
38. Kong X, Zhang L, Chen N, Gu Y, Yu X, Liu W, et al. Mineral and bone disorder in Chinese dialysis patients: a multicenter study. *BMC Nephrol.* 2012;13:116.
39. 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;46(5):925-32.
40. Balk EM, Adam GP, Langberg VN, Earley A, Clark P, Ebeling PR, et al. Global dietary calcium intake among adults: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2017;28(12):3315-24.
41. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Ther Apher Dial.* 2013;17(3):247-88.
42. Kurz P, Roth P, Werner E, Vlachojannis J, Grützmacher P. Factors influencing transperitoneal calcium balance during CAPD. *ASAIO J.* 1992;38(3):M589-92.
43. Ritz E, Passlick-Deetjen J, Lippert J. What is the appropriate dialysate calcium concentration for the dialysis patient? *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11 Suppl 3:91-5.
44. Montenegro J, Saracho R, Aguirre R, Martinez I. Calcium mass transfer in CAPD: the role of convective transport. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8(11):1234-6.
45. 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;31(4):607-17.
46. 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.
47. Yamada S, Giachelli CM. Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho. *Bone.* 2017;100:87-93.
48. O'Neill WC. The fallacy of the calcium-phosphorus product. *Kidney Int.* 2007;72(7):792-6.
49. Ketteler M, Brandenburg V, Jahnke-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;20(4):673-7.

50. Gross P, Six I, Kamel S, Massy ZA. Vascular toxicity of phosphate in chronic kidney disease: beyond vascular calcification. *Circ J*. 2014;78(10):2339-46.
51. Moe SM, Drüeke T. Improving global outcomes in mineral and bone disorders. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 3:S127-30.
52. Kuhlmann MK. Phosphate elimination in modalities of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Blood Purif*. 2010;29(2):137-44.
53. Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K. Hemodiafiltration--a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 1999;52(3):152-9.
54. Badve SV, Zimmerman DL, Knoll GA, Burns KD, McCormick BB. Peritoneal phosphate clearance is influenced by peritoneal dialysis modality, independent of peritoneal transport characteristics. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(6):1711-7.
55. Wang AY, Woo J, Sea MM, Law MC, Lui SF, Li PK. Hyperphosphatemia in Chinese peritoneal dialysis patients with and without residual kidney function: what are the implications? *Am J Kidney Dis*. 2004;43(4):712-20.
56. Marchais SJ, Metivier F, Guerin AP, London GM. Association of hyperphosphataemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(9):2178-83.
57. Gutiérrez OM, Isakova T, Andress DL, Levin A, Wolf M. Prevalence and severity of disordered mineral metabolism in Blacks with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;73(8):956-62.
58. Dawson-Hughes B. Racial/ethnic considerations in making recommendations for vitamin D for adult and elderly men and women. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(Suppl 6):1763S-6S.
59. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(1):187-92.
60. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2008;359(6):584-92.
61. Jovanovich A, Chonchol M, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, et al. Racial differences in markers of mineral metabolism in advanced chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(4):640-7.

62. 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;15(8):2208-18.
63. 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;119(21):2765-71.
64. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J*. 2003;24(22):2054-60.
65. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates the endothelial expression of vascular endothelial growth factor. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(11):798-803.
66. Gardella TJ, Nissenson RA, Jüppner H. Parathyroid Hormone. In: P. J, Bilezikian RB, Thomas Clemens, Juliet Compston, Douglas C. Bauer, Peter, R. Ebeling KE, David Goltzman, Theresa Guise, Suzanne M. Jan de, Beur HJ, Karen Lyons, Laurie McCauley, Michael R. McClung, Paul D., Miller SEP, G. David Roodman, Clifford J. Rosen, Ego, Seeman AR, V. Thakker, Michael P. Whyte, Mone Zaidi, editors. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Ninth Edition ed2018.
67. Sánchez-González C, Gonzalez-Casaus ML, Sellares VL, Albalate M, Torregrosa JV, Mas S, et al. Higher Proportion of Non-1-84 PTH Fragments in Peritoneal Dialysis Patients Compared to Hemodialysis Patients Using Solutions Containing 1.75 mmol/l Calcium. *Front Physiol*. 2018;9:1643.
68. González-Casaus ML, González-Parra E, Sánchez-González C, Albalate M, de la Piedra-Gordo C, Fernández E, et al. A lower proportion of circulating active parathyroid hormone in peritoneal dialysis does not allow the pth inter-method adjustment proposed for haemodialysis. *Nefrologia*. 2014;34(3):330-40.
69. 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;26(5):836-44.
70. 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;73(3):516-24.
71. 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;52(3):519-30.
72. 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;28(2):360-7.

73. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, de Francisco A, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1948-55.
74. Barreto FC, Barreto DV, Moysés 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;73(6):771-7.
75. Group KDIGOKC-MW. 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(113):S1-130.
76. 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;7(1):33.
77. 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;38(6):1351-7.
78. Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrotra R, Rambod M, Jing J, McAllister CJ, et al. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(11):2193-203.
79. Blayney MJ, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Bommer J, Piera L, Saito A, et al. High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death. *Kidney Int*. 2008;74(5):655-63.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Ryan L. Quantitative risk assessment for developmental toxicity. *Biometrics*. 1992;48(1):163-74.

85. Hruska KA, Saab G, Mathew S, Lund R. Renal osteodystrophy, phosphate homeostasis, and vascular calcification. *Semin Dial.* 2007;20(4):309-15.