

## Alteração do teor de cálcio no banho de DP para 2,5 mEq/L é eficaz no reestabelecimento dos valores preconizados por diretrizes atuais em pacientes com PTH < 150 pg/dL

Low-calcium peritoneal dialysis solution is effective in bringing PTH levels to the range recommended by current guidelines in patients with PTH levels < 150 pg/dL

### Autores

Thyago Proença de Moraes<sup>1</sup>  
Sergio Gardano Elias Bucharles<sup>2</sup>  
Sílvia Carreira Ribeiro<sup>3</sup>  
Ricardo Frumento<sup>4</sup>  
Miguel Carlos Riella<sup>1</sup>  
Roberto Pecoits-Filho<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fundação Pró Renal Brasil, Pontifícia Universidade Católica do Paraná

<sup>2</sup>Instituto do Rim do Paraná

<sup>3</sup>Fundação Pró Renal Brasil

<sup>4</sup>Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Data de submissão: 16/04/2010  
Data de aprovação: 09/07/2010

### Correspondência para:

Thyago Proença de Moraes.  
Fundação Pró Renal  
Av. Vicente Machado 2190.  
Curitiba – Paraná – CEP:  
80440-020  
E-mail: thyagomoraes@  
hotmail.com

Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

### RESUMO

**Introdução/objetivo:** A doença óssea adinâmica (DOA) é um achado comum em diálise peritoneal (PD) e é considerada fator de risco para desenvolvimento de fraturas e doença cardiovascular. Dados do BRAZPD apontam as soluções de cálcio a 3,5 mEq/L presentes na maioria das prescrições no país, que possui quase 9.000 pacientes em PD. É comum o balanço positivo de cálcio com concentrações a 3,5 mEq/L contribuindo para o desenvolvimento de DOA. Diretrizes atuais recomendam um PTHi na DRC V em diálise entre 2 e 9 vezes (150-500 pg/mL) o valor máximo da normalidade. O objetivo deste estudo foi avaliar a resposta em 6 meses do PTH-i após a conversão para solução de cálcio a 2,5 mEq/L de pacientes que usavam soluções com cálcio a 3,5 mEq/L e com PTH-i basal < 150 pg/mL. **Métodos:** Coorte prospectiva, observacional, na qual todos pacientes prevalentes em PD entre janeiro de 2008 e janeiro de 2009 de um único centro foram incluídos. Critérios de inclusão foram: (1) estar em uso de solução de DP com cálcio a 3,5 mEq/L; (2) PTH sérico < 150 pg/mL. A critério médico, os pacientes poderiam ser convertidos ou não para soluções cálcio a 2,5 mEq/L. **Resultados:** 35 pacientes (idade média 62 ± 17 anos) foram incluídos. Desses, 22 foram convertidos para solução de cálcio 2,5 mEq/L. Nefropatia diabética foi a principal doença de base (36%) seguido por HAS (25%) e GNC (14%). Os grupos apresentavam valores basais semelhantes de PTH, cálcio, fósforo e fosfatase alcalina. No grupo-intervenção, houve aumento significativamente maior de PTH em 6 meses comparado com o grupo-controle ( $\Delta 194$  pg/dL *versus*  $\Delta 92$ /dL;  $p < 0,05$ ). Dos convertidos, 41% atingiram os valores alvo de PTH contra 14% ( $p < 0,05$ ) do

### ABSTRACT

**Introduction/objective:** Adynamic bone disease (ABD) is a common finding in peritoneal dialysis (PD) and is associated with higher risk of developing cardiovascular and bone disease. Data from BRAZPD indicates that 3.5 mEq/L calcium PD solutions represents the majority of PD prescriptions in the country. A positive calcium balance can contribute to ABD development. Currently guidelines suggest that PTH-i levels in end stage renal disease should be kept from 150-300 pg/mL. The purpose of this study is to evaluate 6 month PTH-i response after conversion to 2.5 mEq/L calcium PD solution in patients with baseline PTH-i levels < 150 pg/mL. **Methods:** Prospective, observational study of all prevalent patients (at least 90 days on therapy) on PD of a single Brazilian center from January 2008 to May 2009. Inclusion criteria (1) be in use of a PD solution with 3.5mEq/L of calcium; (2) baseline PTH levels < 150 pg/mL. According to clinical practice patients could be switched to PD solutions with 2.5 mEq/L of calcium. **Results:** 35 patients (age 62 ± 17 years) were included. Of these 22 were converted to 2.5 mEq/L calcium solutions. Diabetic nephropathy (36%) was the main cause of renal disease followed by nephrosclerosis (25%) and glomerulonephritis (14%). Converted group presented a greater increase in PTH levels when compared with the control group ( $\Delta 194$  pg/dL *versus*  $\Delta 92$ /dL;  $p < 0,05$ ). Among patients switched to low calcium solution, 41% reached the target values (PTH 150-300 pg/mL) compared to 14% whose remain with normal calcium solutions ( $p < 0.05$ ). There were no differences between groups regarding calcium, phosphorus and alkaline phosphatase. **Conclusion:** In patients with PTH < 150 pg/mL conversion

grupo-controle. Fósforo, cálcio e fosfatase alcalina foram semelhantes entre os grupos. **Conclusão:** O uso de soluções com cálcio a 2,5 mEq/L para pacientes com PTHi < 150 pg/dL comparado a soluções de cálcio 3,5 mEq/L parece uma estratégia simples e efetiva para trazer os valores de PTHi dentro da faixa atualmente sugerida nas diretrizes.

**Palavras-chave:** diálise peritoneal, soluções para diálise, cálcio, hormônio paratireoideio.

[J Bras Nefrol 2010;32(3):275-280]©Elsevier Editora Ltda.

## INTRODUÇÃO

Distúrbios do metabolismo ósseo mineral são frequentemente observados nos pacientes com doença renal crônica (DRC), mesmo em seus estágios iniciais.<sup>1</sup> Recentemente, sua nomenclatura foi padronizada para Distúrbios da Mineralização Óssea da Doença Renal Crônica (DMO-DRC), um conceito que abrange alterações clínicas, bioquímicas, ósseas e também informações a respeito de calcificação cardiovascular.<sup>2</sup>

A doença óssea adinâmica (DOA) é uma das formas de apresentação desse distúrbio que apresenta alta prevalência em diálise peritoneal e associa-se a um risco elevado de fraturas e doença cardiovascular.<sup>3</sup> Histologicamente, a DOA é caracterizada por uma baixa remodelação óssea, um reduzido número de osteoblastos e osteoclastos, ausência de depósitos de alumínio e espessura osteoide normal ou reduzida.<sup>2,4,5</sup> As causas atualmente implicadas no desenvolvimento da DOA são atribuídas a um balanço positivo contínuo de cálcio com o uso de quelantes orais a base desse íon para o tratamento da hiperfosfatemia, assim como a utilização de soluções de diálise com concentrações suprafisiológicas de cálcio, o uso incorreto e abusivo de vitamina D, hiperglicemia, intoxicação alumínica, idade avançada, inflamação sistêmica e desnutrição.<sup>5-9</sup>

No Brasil, segundo dados do BRAZPD (Brazilian Peritoneal Dialysis Multicenter Study), as soluções de cálcio a 2,5 mEq/L são pouco utilizadas na prática clínica diária. O uso da solução com concentração de cálcio a 3,5 mEq/L, predominante no país, promove um balanço positivo de cálcio na maioria dos pacientes, ao contrário do observado com soluções de cálcio a 2,5 mEq/L.<sup>6</sup> Esse balanço positivo de cálcio pode determinar a supressão da secreção e síntese de PTH, contribuindo para a maior prevalência de doença óssea dinâmica nos pacientes submetidos à diálise peritoneal.

to low calcium solutions (2.5 mEq/L) appears to be a simple and effective strategy to bring PTH levels to the range determined by current guidelines when compared with 3.5mEq/L calcium PD solutions.

**Keywords:** peritoneal dialysis, dialysis solutions, calcium, parathyroid hormone.

Nossa hipótese é a de que a redução na concentração de cálcio das soluções de diálise peritoneal possa induzir uma elevação dos níveis séricos de PTH-i para dentro da faixa preconizada pelas atuais diretrizes.

## OBJETIVOS

Avaliar a resposta do nível sérico de PTH em 6 meses após a redução na concentração de cálcio do dialisato em pacientes em diálise peritoneal.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo prospectivo, observacional, realizado em um único centro brasileiro de terapia renal substitutiva. A população em estudo consistia de todos os pacientes prevalentes (mais de 90 dias) em DP selecionados entre o período de janeiro de 2008 a janeiro de 2009 que preenchessem os seguintes critérios de inclusão: (1) idade maior que 18 anos, (2) PTH sérico inferior a 150pg/mL no mês de sua inclusão e (3) estar em uso de solução de DP com concentração de cálcio a 3,5mEq/L há pelo menos 30 dias. Critérios de exclusão: Não possuir uma segunda análise de PTH sérico 6 meses após o basal. O período de seguimento do último paciente terminou em junho de 2009. Todos os pacientes do estudo assinaram Termo de Consentimento Informado autorizando a utilização do resultado dos seus exames para fins científicos.

Todos os nefrologistas envolvidos no atendimento dos pacientes do estudo tinham total liberdade para, a qualquer momento, optar por converter ou não seus pacientes para as soluções de cálcio a 2,5 mEq/L conforme julgasse necessário. Ao final do período de seguimento, os pacientes foram divididos em dois grupos, um grupo que iniciou e terminou o seguimento utilizando solução de cálcio a 3,5 mEq/L (controle) e um grupo que foi convertido para solução de cálcio a 2,5 mEq/L (intervenção) durante o período de seguimento.

Todos os exames foram coletados conforme a rotina da clínica e de acordo com as normas da Resolução da Diretoria Colegiada nº 154.

### Análise estatística

Variáveis contínuas foram apresentadas como médias  $\pm$  DP. Variáveis categóricas apresentadas como %. Utilizamos teste *t* de Student para comparar médias entre dois grupos distintos. Foi considerado significativo  $p < 0,05$ . Análise de covariância foi realizada com o  $\Delta$ PTH como variável dependente e idade e tempo em diálise como covariáveis.

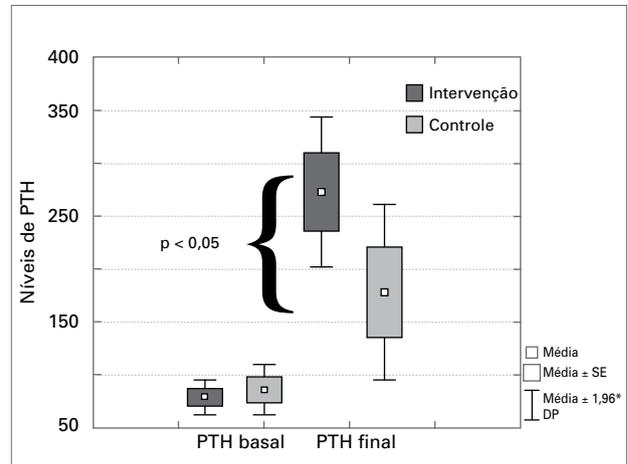
### RESULTADOS

Durante o período de recrutamento, 35 pacientes preencheram os critérios de inclusão. Desses, 22 foram convertidos para solução de cálcio a 2,5 mEq/L e 13 permaneceram utilizando a solução de cálcio a 3,5 mEq/L. Nenhum paciente foi excluído do estudo. A idade média era de  $62 \pm 17$  anos e nefropatia diabética foi a principal doença de base causadora da DRC (36%), seguida por nefrosclerose hipertensiva (25%) e glomerulonefrite crônica (14%). A comparação das características demográficas e laboratoriais entre os dois grupos encontra-se na Tabela 1.

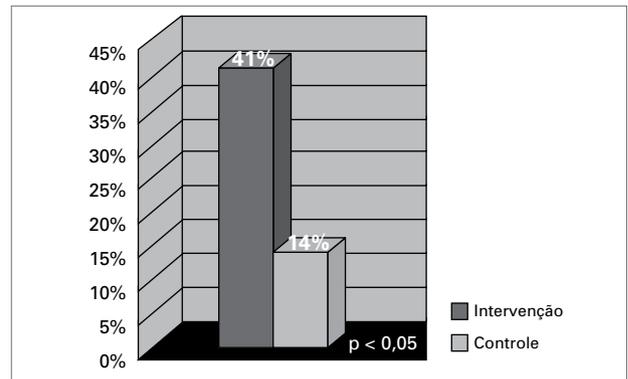
O grupo-controle apresentou maior prevalência de diabetes como doença de base comparada ao grupo-intervenção (54% versus 30%, NS). No entanto, não houve diferença estatística significativa entre diabéticos e não diabéticos quando comparados em relação à idade (61,4 versus 61,5 anos;  $p = 0,99$ ), valores basais de PTH (79 versus 85pg/dL;  $p = 0,69$ ), cálcio (9,4 versus 9,8 mg/dL;  $p = 0,34$ ) e fósforo (4,7 versus 4,8 mg/dL;  $p = 0,78$ ).

Embora os valores de PTH tenham aumentado significativamente em ambos os grupos, o aumento foi significativamente maior no grupo-intervenção quando comparado com o grupo-controle após 6 meses de seguimento ( $\Delta$  PTH 194 versus 92 pg/dL;  $p < 0,05$ ) Figura 1. No grupo-intervenção 41% dos pacientes atingiram níveis de PTH em 6 meses dentro do alvo preconizado pelas diretrizes atuais (2 a 9 vezes o limite superior da normalidade ou 150-500 pg/dL) versus 14% do grupo-controle ( $p < 0,05$ ) Figura 2.

**Figura 1.** Valores de PTH.



**Figura 2.** Níveis de PTH em 6 meses.



**Tabela 1** COMPARAÇÃO DAS VARIAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS DENTRO DOS GRUPOS NO TEMPO BASAL E DE 6 MESES

Variável	Grupo		p
	Controle	Intervenção	
Idade	66 $\pm$ 1	60 $\pm$ 1	0,51
Sexo feminino	38%	30%	0,62
Diabetes	54%	30%	0,16
Dose inicial CaCO <sup>3</sup> (mg)	1807 $\pm$ 1601	1477 $\pm$ 1577	0,55
Tempo de diálise (meses)	30 $\pm$ 28	17 $\pm$ 23	0,12
PTH basal	86 $\pm$ 44 pg/mL	79 $\pm$ 38 pg/mL	0,51
Cálcio basal	9,7 $\pm$ 0,9 mg/dL	9,5 $\pm$ 0,9 mg/dL	0,85
Fósforo basal	4,8 $\pm$ 1,5 mg/dL	4,8 $\pm$ 1,0 mg/dL	0,82
Fosfatase alcalina basal	191 $\pm$ 157 mg/dL	141 $\pm$ 70 mg/dL	0,003

*t* test (independent samples): CaCO<sup>3</sup> = carbonato de cálcio.

**Tabela 2** COMPARAÇÃO DAS VARIAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS DENTRO DOS GRUPOS NO TEMPO BASAL E DE 6 MESES

Variável	Tempo		p
	Basal	6 meses	
PTH			
Intervenção	79 ± 38 pg/dL	273 ± 170 pg/dL	p < 0,001
Controle	86 ± 44 pg/dL	178 ± 152 pg/dL	p < 0,05
Cálcio			
Intervenção	9,5 ± 0,9 mg/dL	9,0 ± 0,9 mg/dL	p = 0,14
Controle	9,7 ± 0,9 mg/dL	9,3 ± 0,6 mg/dL	p = 0,12
Fósforo			
Intervenção	4,8 ± 1,0 mg/dL	5,4 ± 1,1 mg/dL	p = 0,13
Controle	4,8 ± 1,5 mg/dL	4,5 ± 1,2 mg/dL	p = 0,5
Fosfatase alcalina			
Intervenção	141 ± 70 mg/dL	123 ± 77 mg/dL	p = 0,38
Controle	191 ± 157 mg/dL	131 ± 92 mg/dL	p = 0,44

t test (dependent samples).

Não houve alteração significativa dos valores de fósforo, cálcio e fosfatase alcalina após a conversão para solução de baixa concentração de cálcio (Tabela 2).

O grupo-controle apresentou um tempo em diálise superior ao grupo-intervenção embora sem diferença estatística ( $30 \pm 28$  versus  $17 \pm 23$ ; p 0,12). Devido à associação conhecida entre idade e DOA, dividimos e avaliamos os pacientes em dois grupos, maiores e menores de 65 anos. Não houve diferença significativa entre esses subgrupos em relação aos valores basais e de 6 meses de PTH, cálcio, fósforo e fosfatase alcalina.

A análise de covariância utilizando idade e tempo de diálise como possíveis fatores de confusão teve médias estimadas do  $\Delta$ PTH de  $189 \pm 44$  para o grupo de cálcio 2,5 mEq/L e  $94 \pm 49$  para o grupo-controle (p < 0,05).

## DISCUSSÃO

O balanço de cálcio na diálise peritoneal está intimamente relacionado com a concentração desse íon nas soluções de diálise.<sup>6</sup> Um balanço positivo de cálcio pode induzir hipercalcemia, inibição da secreção de PTH e estímulo para o desenvolvimento de doença óssea adinâmica em pacientes em DP.

As causas de baixo remodelamento ósseo na doença renal crônica são múltiplas, dentre as quais podemos citar baixos níveis de 1,25 di-hidroxitamina D, acidose metabólica, sobrecarga de cálcio (na forma de quelantes de fósforo ou oferecido no banho da diálise), além de baixos níveis de estrógeno e progesterona, inflamação sistêmica e ampla utilização de vitamina D de forma inadvertida. Três importantes condições clínicas associadas a DOA e que, frequentemente, são

observadas em pacientes em diálise peritoneal incluem *Diabetes Mellitus*, idade avançada e desnutrição.<sup>7</sup>

Os dois principais determinantes de um balanço positivo de cálcio, além da sua concentração na solução de diálise, foram determinados por Montenegro *et al.* que encontraram uma importante correlação negativa do balanço de cálcio (em pacientes de CAPD) entre os valores de ultrafiltração total (r = -0,7, p < 0,00001) e concentração sérica de cálcio (r = -0,49, p < 0,0001). Embora existam alguns poucos estudos em que os níveis séricos de PTH não se elevaram com o uso de soluções de cálcio 2,5 mEq/L, a maioria deles mostra ser essa uma resposta frequente à diminuição do cálcio no banho.<sup>8-13</sup> Pagliari *et al.*, no início dos anos 1990, foi um dos primeiros a verificar o aumento dos níveis séricos de PTHi em 10 pacientes de CAPD logo após 48 horas da troca para solução de diálise com cálcio 2,5 mEq/L.<sup>13</sup> Johnson *et al.* compararam parâmetros clínicos, bioquímicos e radiológicos em 45 pacientes randomizados para soluções com diferentes concentrações de cálcio.<sup>9</sup> Os valores de PTH se elevaram de maneira significativa nos primeiros 6 meses de seguimento, elevação que não se manteve após 1 ano, provavelmente devido ao aumento da utilização de quelantes de fósforo à base de cálcio e de calcitriol. O impacto do aumento do PTH ocasionado pelo uso de soluções de cálcio 2,5 mEq/L não havia sido avaliado até que Sanchez *et al.* randomizaram 44 pacientes para solução de cálcio a 2,5 mEq/L ou 3,5 mEq/L e avaliaram a histologia óssea desses doentes no início e após 1 ano de seguimento.<sup>12</sup> Embora tenha encontrado um aumento significativo nos níveis de PTH do grupo submetido a cálcio 2,5 mEq/L em 3, 6, 9 e 12 meses, não houve alteração do

padrão histológico entre os grupos. Ao contrário, Haris *et al.* reportaram normalização da histologia óssea em pacientes com doença óssea adinâmica após a conversão para solução de cálcio 2,5 mEq/L em 16 meses.<sup>8</sup>

No presente estudo avaliamos o impacto da utilização de solução com concentração de cálcio a 2,5 mEq/L nos valores de PTH em pacientes de DP. Os dois grupos avaliados (intervenção e controle) apresentaram um significativo aumento dos níveis de PTH após 6 meses de observação. A elevação nos valores de PTH do grupo-intervenção foi maior e mais significativa do que no grupo-controle. Entretanto não existem evidências na literatura sobre o risco de desenvolver um hiperparatireoidismo com o uso crônico de soluções de cálcio 2,5 mEq/L e sua utilização deve ser avaliada individualmente em cada caso.

Os demais exames bioquímicos relacionados ao metabolismo mineral (cálcio total, fósforo e fosfatase alcalina) não foram diferentes entre os grupos. Nenhum paciente incluído no estudo utilizava ou utilizou calcitriol ou vitamina D durante o período de seguimento. Da mesma maneira não houve diferença na dose de quelantes de fósforo utilizada pelos grupos tanto na avaliação inicial quanto após os 6 meses de estudo.

Fatores de confusão conhecidos e que podem interferir nos valores de PTH foram avaliados. A idade, um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença óssea adinâmica,<sup>4,11,14</sup> não interferiu nas variáveis do metabolismo mineral neste estudo. De maneira semelhante, o tempo em diálise não foi um fator significativamente associado à variação de PTH entre os grupos e no geral (dados não mostrados). Em relação ao metabolismo de carboidratos, apesar do conhecimento de que a hiperglicemia e a deficiência insulínica inibem a secreção de PTH, assim como os produtos da degradação avançada de glicose alteram a responsividade de osteoblastos a hormônios regulatórios e citoquinas,<sup>15</sup> a presença de diabetes não foi um fator determinante nos níveis de PTH nos tempos basal e de 6 meses.

Entre as várias limitações deste estudo, podemos citar o fato de ter sido realizado em um único centro; o número da amostra pequeno; a ausência da análise da albumina sérica dos pacientes, um fator recentemente associado ao baixo remodelamento ósseo;<sup>16</sup> a não mensuração da diurese residual dos pacientes, cuja presença é de fundamental importância na excreção de fósforo, assim como dados sobre a ultrafiltração. Por não ser um estudo randomizado e devido a autonomia dos médicos em optar ou não pela utilização da solução de cálcio 2,5 mEq/L não é possível

afastar que a conversão para essa solução tenha sido influenciada por variáveis não analisadas como hipercalcemia prévia e dificuldade na administração de quelantes

Em conclusão, a utilização de solução de cálcio 2,5 mEq/L é uma opção efetiva para elevar o PTH de pacientes que apresentam valores desse hormônio abaixo dos limites preconizados nas diretrizes no curto prazo. A individualização da prescrição conforme as necessidades e resposta de cada paciente às diferentes soluções de PD ainda é a abordagem mais sensata até o surgimento de evidências que estabeleçam a melhor estratégia de abordagem dos distúrbios minerais no paciente em PD.

## REFERÊNCIAS

1. Levin A, Bakris GL, Molitch M *et al.* Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71:31-8.
2. Diretrizes brasileiras de prática clínica para o distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2008; 30(Supl2):2-3.
3. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:1115-21.
4. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y *et al.* The spectrum of bone disease in end-stage renal failure: an evolving disorder. *Kidney Int* 1993; 43:436-42.
5. KDIGO. *Kidney Int* 2009; 76:S1-130.
6. Bender FH, Bernardini J, Piraino B. Calcium mass transfer with dialysate containing 1.25 and 1.75 mmol/L calcium in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:367-71.
7. Andress DL. Adynamic bone in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73:1345-54.
8. Haris A, Sherrard DJ, Hercz G. Reversal of adynamic bone disease by lowering of dialysate calcium. *Kidney Int* 2006; 70:931-7.
9. Johnson DW, Rigby RJ, McIntyre HD, Brown A, Freeman J. A randomized trial comparing 1.25 mmol/l calcium dialysate to 1.75 mmol/l calcium dialysate in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:88-93.
10. Weinreich T, Passlick-Deetjen J, Ritz E. Low dialysate calcium in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a randomized controlled multicenter trial. The Peritoneal Dialysis Multicenter Study Group. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:452-60.
11. Carmen Sanchez M, Auxiliadora Bajo M *et al.* Parathormone secretion in peritoneal dialysis patients with adynamic bone disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:953-61.
12. Sanchez C, Lopez-Barea F, Sanchez-Cabezudo J *et al.* Low vs. standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: differences in treatment, biochemistry and bone histomorphometry. A randomized multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1587-93.

13. Pagliari B, Baretta A, de Cristofaro V *et al.* Short-term effects of low-calcium dialysis solutions on calcium mass transfer, ionized calcium, and parathyroid hormone in CAPD patients. *Perit Dial Int* 1991; 11:326-9.
14. Torres A, Lorenzo V, Hernandez D *et al.* Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 1995; 47:1434-42.
15. Weinreich T. Prevention of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1998; 54:2226-33.
16. Sanchez-Gonzalez MC, Lopez-Barea F, Bajo MA, Selgas R. Serum albumin levels, an additional factor implicated in hyperparathyroidism outcome in peritoneal dialysis: a prospective study with paired bone biopsies. *Adv Perit Dial* 2006; 22:198-202.