

MARIA CLARA TEIXEIRA PIRACIABA

**Redução do conteúdo de cálcio no dialisato: impacto no miocárdio e nos
marcadores do metabolismo mineral e ósseo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutora em Ciências

Programa de Nefrologia

Orientadora: Prof. Dra. Rosilene Motta Elias

**São Paulo
2022**

MARIA CLARA TEIXEIRA PIRACIABA

**Redução do conteúdo de cálcio no dialisato: impacto no miocárdio e nos
marcadores do metabolismo mineral e ósseo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutora em Ciências

Programa de Nefrologia

Orientadora: Prof. Dra. Rosilene Motta Elias

São Paulo
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Piraciaba, Maria Clara Teixeira
Redução do conteúdo de cálcio no dialisato :
impacto no miocárdio e nos marcadores do
metabolismo mineral e ósseo / Maria Clara Teixeira
Piraciaba. -- São Paulo, 2022.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Nefrologia.
Orientadora: Rosilene Motta Elias.

Descritores: 1.Diálise peritoneal 2.Soluções para
diálise/química 3.Cálcio/análise 4.Doença mineral
óssea 5.Ecocardiografia 6.Testes de função cardíaca
7.Diástole

USP/FM/DBD-137/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

A tarefa de escrever uma tese e de literalmente mergulhar nesse trabalho e apresentá-lo ao mundo é, às vezes, difícil. Mas que bom que não estava sozinha. Trabalhei com pessoas sensacionais que me impulsionaram e incentivaram e dividem comigo agora a alegria de vermos o trabalho concretizado. A dedicação dada a este propósito me deixa orgulhosa, pois a construção do trabalho é tão ou mais importante que o seu produto. Então, deixo meus agradecimentos a todos que me apoiaram nesta jornada.

Agradeço primeiramente a Deus, por ser meu amigo em todas as horas.

Aos meus amados pais, Vera e João. Minhas conquistas sempre foram e sempre serão divididas com vocês que me instrumentalizaram para que eu possa chegar aonde desejo de modo seguro e amparado.

As minhas irmãs, Tamires, Bruna e Giovana pela nossa união e partilha de diversos momentos da vida.

A minha orientadora, Dra. Rosilene, por dividir seu conhecimento, sempre me incentivando e dando um estímulo extra nos momentos de desânimo, acreditando que este trabalho poderia ser realizado e que seria útil para ampliação do conhecimento. Obrigada por sua ética e sua humildade em todos esses anos em que estivemos juntas pesquisando, refletindo, compartilhando, e principalmente, nos divertindo.

A Erica e a Nilze, sem vocês, nada seria possível. Desde o abraço carinhoso na entrada da diálise, ao momento cafezinho e na ajuda no recrutamento dos pacientes.

A Dra. Rosa e Dra. Vanda, que me acolheram em diversas etapas de todo o processo, desde os rápidos encontros no LIM até nos e-mails me fazendo refletir sobre minha pesquisa.

A toda equipe do LIM-16, por aceitarem me receber. Em especial a Ivone, o Wagner e a Cláudia.

Ao Programa de Pós-Graduação da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela oportunidade e suporte acadêmico.

Aos pacientes que encontrei na minha jornada, em especial, aqueles que colaboraram com o estudo. Eles foram motivação diária para perseverar neste projeto.

Aos meus colegas da pós-graduação que dividiram sonhos e angústias nessa tarefa desafiante. Obrigada por serem responsáveis pelos momentos coloridos dos meus dias.

Minha gratidão a todos que puderam contribuir para a concretização deste trabalho e meu crescimento.

RESUMO

Piraciaba MCT. *Redução do conteúdo de cálcio no dialisato: impacto no miocárdio e nos marcadores do metabolismo mineral e ósseo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: As altas taxas de mortalidade cardiovascular são um desafio para nefrologistas na prática clínica, no cuidado de pacientes com doença renal crônica (DRC) em diálise, incluindo naqueles em diálise peritoneal (DP). Conhecer os fatores de risco associados e minimizá-los é de suma importância. Neste contexto, o papel da concentração de cálcio no dialisato [DCa] é subestimado. Pacientes em DP geralmente são expostos a uma alta [DCa], que está associada a efeitos indesejáveis e relacionados à calcificação do sistema cardiovascular, parte da complicação denominada distúrbios do metabolismo mineral e ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC). Além disso, sabe-se que o cálcio é importante determinante na condução e contratilidade cardíacas. Poucos estudos foram conduzidos até o momento que tenham avaliado o impacto da redução da [DCa] nos marcadores do DMO-DRC e na função cardíaca, utilizando ecocardiograma, que é um método de fácil acesso e amplamente disponível. Tendo em vista que novos medicamentos para o tratamento do DMO-DRC foram incorporados na prática clínica e que a maior parte dos nossos pacientes se encontra em DP automática, modalidade com pouca representatividade em estudos anteriores, acreditamos que estes dados devam ser revisitados. **Métodos:** Estudo prospectivo, onde a [DCa] foi reduzida de 3,5 mEq/L para 2,5 mEq/L por um ano em pacientes prevalentes em DP. Parâmetros demográficos, clínicos e bioquímicos foram avaliados no início, 3, 6 e 12 meses de acompanhamento. O ecocardiograma foi realizado no momento da inclusão e após três meses da intervenção, por um único cardiologista com experiência no método. Função diastólica foi classificada em normal, relaxamento ventricular prejudicado e padrão restritivo, de acordo com diretrizes estabelecidas. Dois desfechos foram avaliados: 1. função diastólica em 3 meses e 2. marcadores e manejo do DMO-DRC em 1 ano. **Resultados:** Foram incluídos inicialmente 32 pacientes, com saída de 3 pacientes durante o seguimento. O desfecho função diastólica foi avaliado em 19 pacientes (55 ± 17 anos, 57,9% mulheres, 21,1% diabéticos, 84,2% em DP automática). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo permaneceu estável em 3 meses (58,4 ± 7,7 vs. 56,5 ± 8,1, p=0,192). Houve melhora da função diastólica e pacientes classificados com função diastólica normal, relaxamento ventricular prejudicado e padrão restritivo passou de 21,1%, 52,6% e 26,3% para 31,6%, 47,4% e 21,1%, em 3 meses (p=0,001). O aumento da pressão de enchimento passou de 21,1% para 5,3% dos pacientes (p=0,051), também refletindo melhora da função diastólica. Na avaliação do desfecho DMO-DRC em 29 pacientes (56 ± 16 anos, 50% do sexo masculino, 25% diabéticos), tendo 20 completado 1 ano de seguimento, não observamos alteração significativa no cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, fator de crescimento de fibroblasto-23, 25(OH)-vitamina D ou paratormônio ao longo do tempo. Ajustes de

medicação necessários foram aumento da dose de calcitriol e de sevelamer. Em 1 ano, as alterações absolutas e percentuais no paratormônio foram 36(-58, 139) pg/ml e 20%(-28, 45), respectivamente. A proporção de pacientes com paratormônio > 300pg/ml não se alterou durante o seguimento (p=0,173). **Conclusões:** reduzir a [DCa] deve ser uma medida a ser considerada em pacientes em DP com impacto benéfico na função diastólica em curto prazo. Estudos adicionais são necessários para definir se uma [DCa] de 2,5 mEq/L é capaz de deter o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e reduzir o risco cardiovascular nesta população. Além disso, nossos resultados mostraram que o uso de [DCa] de 2,5 mEq/L é seguro e não piorou os marcadores do DMO-DRC, embora um ajuste de medicação tenha sido necessário. Esse resultado pode estar relacionado a um novo ponto de ajuste da homeostase do cálcio miocárdico nesses pacientes.

Descritores: Diálise peritoneal; Soluções para diálise/química; Cálcio/análise; Doença mineral óssea; Ecocardiografia; Testes de função cardíaca; Diástole.

ABSTRACT

Piraciaba MCT. *The impact of a reduction of dialysate calcium on the myocardium and on markers of mineral and bone disease* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Introduction: High cardiovascular mortality rate is a challenge for nephrologists in the clinical practice while taking care of patients on dialysis, including those on peritoneal dialysis (PD). It is important to recognize cardiovascular risk factors and minimize them. In this context, the role of the dialysate calcium -[DCa]- concentration is overlooked. Patients on PD are usually exposed to a high [DCa], which is associated with undesirable effects, including calcification of the cardiovascular system. Calcification and a combination of abnormalities of phosphorus, parathormone and vitamin D comprise a systemic disorder of mineral and bone metabolism due to CKD (CKD-MBD). It is known that calcium is an important determinant of cardiac conduction and contractility. Few studies have been conducted so far to evaluate the impact of a reduction in [DCa] on CKD-MBD biomarkers and on the cardiac function. Considering that new drugs for the treatment of CKD-MBD have been incorporated into clinical practice and that most of our patients are in automatic PD, a modality with little representation in previous studies, we believe that these data should be revisited. **Methods:** this is a prospective study that evaluated the reduction of [DCa] from 3.5 mEq/L to 2.5 mEq/L for one year in prevalent patients on PD. Demographic, clinical, and biochemical parameters were assessed at baseline, 3, 6, and 12 months of follow-up. Two outcomes were evaluated 1. cardiac function in 3 months and 2. CKD-MBD management and biomarkers in 1 year. Echocardiogram was performed three months after the intervention by one observer. Diastolic function was classified as normal (without dysfunction), alteration of left ventricular relaxation, and restrictive pattern, according to guidelines established guidelines. **Results:** Out of the 34 patients eligible to participate, one refused, and one underwent kidney transplantation before the intervention. Therefore, 32 patients were included. During follow-up, three participants dropped out (1 changed to hemodialysis due to liver abscess, and 2 were hypervolemic). Out of the 29 patients, 10 did not undergo the echocardiogram. Thus, for the analysis of the cardiac function outcome, we included 19 patients and for the assessment of changes in bone metabolism, we included 29, with 20 having completed the 12-month follow-up. Analyzing the cardiac function (55 ± 17 years old, 57.9% were women, 21.1% were diabetics, 84.2% were on automatic PD), from baseline to 3 months, there was no change in any biochemical parameter. Left ventricular ejection fraction remained stable (from 58.4 ± 7.7 to 56.5 ± 8.1, p=0.192) and diastolic function classified at baseline as normal, impaired ventricular relaxation and restrictive pattern changed from 21.1%, 52.6% and 26.3% to 31.6%, 47.4% and 21.1%, respectively (p=0.001). The filling pressure increased from 21.1% to 5.3% of patients (p=0.051). Analyzing CKD-MBD outcome (56 ± 16 years old, 50% male, 25% diabetic), we found no significant change in calcium, phosphate,

alkaline phosphatase, 25(OH)-vitamin D or PTH over time. Medication adjustments included an increase in calcitriol and sevelamer dosage. After 1 year, the absolute and percentage changes in PTH levels were 36 (-58, 139) pg/ml and 20% (-28, 45), respectively. The proportion of patients with PTH > 300 pg/ml did not change during follow-up (p=0.173). **Conclusions:** Reducing the [DCa]_c should be considered for PD patients as a valuable and safe option. Medication adjustments to halt the rise in PTH, however, are advised. Furthermore, reducing [DCa] could improve DD in this population. This result may be related to a new set point of myocardial calcium homeostasis in these patients. Whether a [DCa] of 2.5 mEq/L can halt the development of heart failure and reduce cardiovascular risk in this population deserves further investigation.

Descriptors: Peritoneal dialysis; Dialysis solutions/chemistry; Calcium/analysis; Bone mineral disease; Echocardiography; Heart function tests; Diastole.

Sumário

	Lista de figuras	
	Lista de tabelas	
	Lista de abreviaturas, símbolos e siglas	
1.	INTRODUÇÃO	4
1.1	Doença mineral e óssea e diálise peritoneal	9
1.2	Importância da concentração de cálcio no dialisato	10
1.3	Doença cardiovascular e diálise peritoneal	15
1.3.1	Avaliação da função cardíaca	17
1.4	Justificativa e interesse científico	20
2.	OBJETIVOS	21
2.1	Objetivos específicos	22
3.	CASUÍSTICA E MÉTODOS	23
3.1	Delineamento e população do estudo	24
3.2	Critérios de inclusão	24
3.3	Critérios de exclusão	24
3.4	Protocolo de pesquisa	25
3.4.1	Coleta dos dados clínicos antes e após a intervenção	25
3.4.2	Avaliação laboratorial	26
3.4.3	Realização de Bioimpedância	26
3.4.4	Realização de Ecocardiograma	27
3.5	Estatística	29
3.5.1	Amostragem e poder de cálculo	29
3.6	Parâmetros técnicos	30

3.6.1	Ética	30
3.6.2	Fonte financiadora	30
4.	RESULTADOS	31
4.1	Características da população do estudo	33
4.2	Efeitos da mudança da [DCa] nos parâmetros ecocardiográficos	34
4.3	Efeitos da mudança da [DCa] no DMO-DRC	38
5.	DISCUSSÃO	45
5.1	Desfecho função cardíaca	48
5.2	Desfecho DMO-DRC	50
6.	CONCLUSÃO	52
7.	REFERÊNCIAS	54
8.	ANEXOS	62

Listas

FIGURAS

Figura 1	Importância da função renal residual	8
Figura 2	Desenho esquemático do transporte de cálcio na membrana peritoneal.	13
Figura 3	Desenho esquemático do estudo	25
Figura 4	Cálculo amostral	30
Figura 5	Fluxograma do estudo	32
Figura 6	Alterações ecocardiográficas na disfunção diastólica como medida direta e como medida de pressão de enchimento.	38
Figura 7	Variação do cálcio ionizado (CaI) e do paratormônio (PTH) durante o estudo.	40
Figura 8	Percentual de pacientes com paratormônio (PTH) nas faixas < 150, 150-300 e >300 pg/mL durante 1 ano de estudo.	41
Figura 9	Variação individual do paratormônio (PTH) em 1 ano de acordo com concentração no momento da inclusão.	42

TABELAS

Tabela 1	Principais estudos que avaliaram o papel da [DCa] em pacientes em DP, comparando 2,5 e 3,5 mEq/L.	15
Tabela 2	Características dos pacientes incluídos no estudo.	33
Tabela 3	A composição laboratorial e corporal antes e pós-intervenção.	35
Tabela 4	Alterações ecocardiográficas antes e após redução da [DCa] para 2,5 mEq/L.	36
Tabela 5	Alterações laboratoriais durante o acompanhamento.	43
Tabela 6	Medicamentos relacionados ao metabolismo mineral e ósseo: alterações durante o estudo.	44

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

ACT	Água corporal total
AEC	Água extracelular
AIC	Água intracelular
BIA	Bioimpedância
BNP	Peptídeo natriurético atrial tipo B
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina
Ca	Cálcio
CaI	Cálcio ionizado
CaT	Cálcio total
CAPD	Diálise peritoneal ambulatorial contínua
CV	Cardiovascular
CCPD	Diálise peritoneal cíclica contínua
Cols	Colaboradores
DD	Disfunção diastólica
DDVE	Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo
DCV	Doença cardiovascular
DMO-DRC	Distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica
DP	Diálise peritoneal
DPA	Diálise peritoneal automatizada
DOPPS	Estudo de resultados em diálise e padrões de prática
DRC	Doença renal crônica
FA	Fosfatase alcalina
FE	Fração de ejeção
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FGF-23	Fator de crescimento de fibroblastos

FRR	Função renal residual
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HD	Hemodiálise
HVE	Hipertrofia do ventrículo esquerdo
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IMC	Índice de massa corpórea
IMVE	Índice de massa de ventrículo esquerdo
KDIGO	Melhoria dos resultados globais de doenças renais
KDOQI	Iniciativa de qualidade dos resultados de doenças renais
LIM-16	Laboratório de investigação médica
NIPD	Diálise peritoneal intermitente noturna
P	Fósforo
PTH	Paratormônio
TRS	Terapia renal substitutiva
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
VE	Ventrículo esquerdo
VR	Valor de referência

1 INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma importante condição de saúde pública que afeta 10-15% da população global (1-3). No cenário de terapia renal de substituição (TRS), que engloba hemodiálise (HD), diálise peritoneal (DP) e transplante renal, a prevalência estimada foi de 785.883 pessoas nos Estados Unidos no último relatório do *The United States Renal Data System* (USRDS) de 2018 (4). Atualmente, o Brasil é o terceiro país com maior número de pacientes dialíticos no mundo, com a estimativa de 144.779 pessoas pelos dados do Inquérito Brasileiro de Diálise de 2020, promovido pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (5).

A DP é uma modalidade pouco utilizada. Estima-se que apenas 7,4% dos pacientes em TRS estão neste método no Brasil (5). Possíveis explicações para sua pouca utilização são: a percepção de que DP seja inferior à HD, uma vez que a HD é vista como um tratamento tecnologicamente mais desenvolvido, o risco de infecção, de complicações metabólicas e mecânicas, problemas no implante do cateter peritoneal e menor reembolso pago pelas organizações de saúde (6, 7).

O uso da DP como modalidade de TRS inicial é provavelmente vantajosa para mais pacientes do que os que a estão atualmente utilizando, por ter melhor sobrevida nos primeiros 2 anos, flexibilidade de horário, menos idas ao hospital e a conveniência de fazer diálise na própria casa (7). O risco de sepse, hospitalização e morte é maior em pacientes em HD (8). É provável que os receptores de transplante que realizavam anteriormente DP tenham um declínio mais rápido da creatinina plasmática, sejam menos propensos a desenvolver função tardia do enxerto (9) e tenham menor risco de morte e falha do enxerto (10), tornando a DP a modalidade preferida pré transplante.

A DP utiliza a membrana peritoneal para realizar trocas entre o sangue e a solução de diálise. Os princípios fundamentais deste método dialítico são a difusão, por onde são retirados os solutos, a ultrafiltração, por onde é retirado o excesso de volume e a convecção, que ocorre simultaneamente à ultrafiltração, quando solutos são arrastados junto ao líquido ultrafiltrado (11).

A superfície média de troca do peritônio é de 1 a 1,3 m² em adultos e o peritônio parietal é o mais importante no transporte de solutos, pois apenas um terço do peritônio visceral se encontra em contato com a solução de diálise infundida (12). A área de superfície vascular e o trajeto entre o endotélio e o mesotélio, que deve ser percorrido pelos solutos, são de importância fundamental nas características de transporte peritoneal. Há três barreiras que separam o dialisato e o sangue capilar: a parede capilar, o interstício e a camada de células mesoteliais.

A membrana peritoneal possui um transporte de solutos que consiste em um sistema de poros de três tamanhos que apresentam seletividade diferente no transporte de solutos. De acordo com o modelo de poros, desenvolvido por Rippe e cols. (12), existem 3 tipos de poros na membrana peritoneal:

- Poros grandes, com 250 Å, que constituem menos de 0,01% do total de poros e permitem a passagem de moléculas com maior peso molecular, como as proteínas;
- Poros pequenos com raio entre 40 e 50 Å, que são abundantes e fundamentais no transporte de eletrólitos e solutos de baixo peso molecular;
- Poros ultrapequenos que são os canais de água denominados aquaporinas-1, com raio de 3 a 5 Å, que permitem a passagem exclusiva de moléculas de água e respondem por cerca de 40% da ultrafiltração.

Os parâmetros envolvidos nas trocas na DP são muito variáveis e pouco previsíveis, já que a membrana peritoneal é um sistema biológico e, como tal, apresenta variabilidade de características e pode sofrer mudanças ao longo do tempo de acordo com os processos de lesão e reparação que sofre.

Existem duas grandes modalidades de DP: o método manual conhecido como diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD – do inglês *continuous ambulatory peritoneal dialysis*) e o realizado com máquina cicladora, que é a diálise peritoneal automática (DPA). Quando a DPA é realizada somente à noite e o paciente fica com a cavidade peritoneal seca durante o dia, chamamos de diálise peritoneal intermitente noturna (NIPD – do inglês *nocturnal intermittent peritoneal dialysis*). Geralmente, quando o paciente perde a função renal residual e necessita de um aumento da dose de diálise, a modalidade prescrita é a diálise peritoneal contínua por cicladora (CCPD – do inglês *continuous cyclic peritoneal dialysis*), onde o paciente faz os ciclos à noite e permanece durante o dia com a cavidade úmida (11).

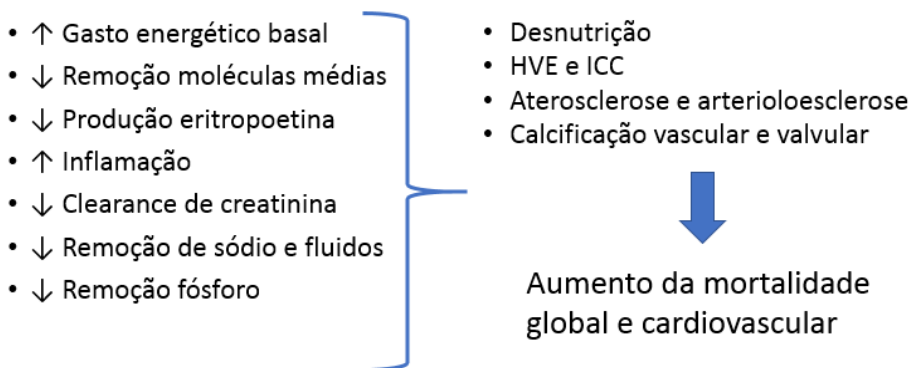
Em pacientes submetidos à DP, a função renal residual (FRR) é de suma importância, pois desempenha um papel na adequação da diálise, na depuração da molécula média, no controle de volume e no estado nutricional (13, 14). A manutenção de uma FRR relativamente pequena pode contribuir para uma melhor sobrevivência cardiovascular (15, 16) e melhor qualidade de vida (17). A Figura 1 sumariza a importância da FRR.

A reanálise do estudo CANUSA comprovou a importância da FRR, pois mostrou que a FRR, mas não a depuração peritoneal da creatinina, está associada à menor mortalidade e morbidade (18). O estudo demonstrou que para cada aumento de 250 ml no volume de urina ocorre redução do risco de mortalidade de 36%. A contribuição da FRR pode ser biologicamente mais importante em comparação à depuração peritoneal, em parte devido à melhor depuração de

toxinas urêmicas de peso molecular médio. Estudos sugerem que a taxa de perda de FRR na DP varia entre 1 e 4 ml/min/1,73m²/ano (19, 20) e que este método, em comparação com a HD, está associado a um declínio mais lento, um fator que se sabe estar associado com melhor sobrevida (21, 22). Portanto, é razoável sua monitorização pelo menos a cada 6 meses, antecipando suas alterações.

Figura 1. Importância da função renal residual

Redução da função renal residual



Fonte: Adaptado de Wang Ay-M, The importance of residual renal function in dialysis patients, *Kidney International* (2006) 69, 1726–1732.

Vários estudos compararam os desfechos clínicos de pacientes tratados com DP e HD e nenhuma evidência de superioridade de um método sobre o outro foi relatada em termos de mortalidade geral nos primeiros dois anos de terapia (7, 23). Atualmente, existe uma aceitação geral de que a sobrevivência do paciente é amplamente equivalente entre as duas modalidades de diálise (7, 24). Os mecanismos que conduzem a resultados adversos são significantes em cada método e isso inclui as complicações da própria DRC assim como a doença mineral e óssea.

1.1 Doença mineral e óssea e diálise peritoneal

Pacientes com DRC desenvolvem anormalidades nas concentrações séricas de cálcio (Ca), fósforo (P), vitamina D, fosfatase alcalina (FA) e paratormônio (PTH), resultando no chamado distúrbio mineral e ósseo da DRC (DMO-DRC). Este é um distúrbio sistêmico causado por alterações ósseas e hormonais e subsequente doença cardiovascular (DCV) e mortalidade. Ela é caracterizada por uma interrupção na homeostase dos sistemas renal, esquelético e cardiovascular (CV). Ao acelerar a mineralização ectópica, particularmente a calcificação vascular, a DMO-DRC vai além dos distúrbios ósseos relacionados à DRC, aumentando o risco e a mortalidade CV, agravando ainda mais a rigidez vascular e promovendo o desenvolvimento da hipertrofia ventricular. Estudos observacionais descreveram a associação entre metabolismo mineral alterado e mortalidade entre pacientes em diálise (25, 26).

Devido às diferenças entre os métodos dialíticos, as manifestações do DMO-DRC nos pacientes tratados com cada método podem ser distintas. Comparados à HD, os pacientes submetidos à DP parecem ter uma prevalência aumentada de doença óssea de baixa remodelação (27). Os fatores de risco mais importantes para doença óssea de baixa remodelação são idade, supressão do PTH com vitamina D, diabetes, fragmentos de PTH antagonista circulante e possivelmente sobrecarga de cálcio por sais de cálcio ou dialisato de cálcio elevado. Uma das muitas razões para explicar esse fenômeno é a presença frequente de um balanço positivo de cálcio, o que pode resultar em uma supressão do PTH e na perda do seu padrão normal de secreção oscilatória (28).

A importância do balanço positivo de Ca na supressão do PTH é reforçada pela obtenção de aumento do PTH em pacientes tratados com concentração de Ca no dialisato [DCa] mais baixa (29). Além do balanço positivo de Ca suprimir a secreção de PTH, a remoção de PTH

circulante pelo dialisato peritoneal (30) pode contribuir ainda mais para um estado relativo de hipoparatiroidismo. As sequelas em longo prazo da supressão prolongada de PTH são um risco aumentado de fraturas (31) e um potencial para aumento da mineralização extracelular devido à incapacidade do osso de manejar uma carga de cálcio (32), embora esses dados não tenham sido confirmados em pacientes tratados em DP.

Além disso, há evidências crescentes de que P e o produto Ca x P elevados podem levar à calcificação extra esquelética e aumento da morbimortalidade (33). Isso levou a uma redução da concentração sérica de cálcio alvo em pacientes em diálise proposta pelas diretrizes da Iniciativa de Qualidade dos Resultados de Doenças Renais (K/DOQI) (34).

Apesar da importância do balanço de cálcio e suas consequências, a maioria dos estudos enfocando DMO-DRC em pacientes em diálise incluem pacientes em HD e há relativamente poucos estudos envolvendo pacientes em DP (35, 36). A quantidade de evidências, portanto, que apoiam o manejo do DMO-DRC em pacientes em DP, permanece relativamente baixa.

1.2 Importância da concentração de cálcio no dialisato

Quando analisamos os distúrbios de Ca e P, faz-se necessária uma discussão sobre o papel da [DCa] usada nos pacientes em DP, já que sua concentração influencia a do PTH. Enquanto uma maior [DCa] pode inibir sua secreção e induzir à hipercalemia, uma menor [DCa] pode fazer exatamente o oposto e, dessa forma, aumentar a produção de PTH e, conseqüentemente, o remodelamento ósseo. Como já dito, o DMO-DRC é comum em pacientes em diálise e tem sido associado à calcificação vascular, disfunção arterial e aumento da morbimortalidade (37, 38). Independentemente de níveis séricos de P ou PTH, concentrações ajustadas de Ca mais elevadas estão associadas a um aumento do risco de mortalidade por todas as causas (38).

O Ca desempenha um papel crítico em muitos processos biológicos, incluindo condução e contratilidade cardíacas, regulação do tônus do músculo liso vascular e condução nervosa e, por isso, é regulado e em constante fluxo com o *pool* de Ca no osso.

A homeostase do Ca é mantida por ações de hormônios que regulam o transporte de Ca no intestino, rins e osso (39). A concentração de Ca é regulada por várias vias hormonais, incluindo PTH, calcitriol, fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23), calcitonina e estrogênio. Sua absorção ocorre a partir do intestino por vias passivas e ativas dependentes da vitamina D. Assim, a ingestão nem sempre é equivalente à quantidade absorvida pelo intestino. O Ca absorvido entra no espaço extracelular e é distribuído em três compartimentos: sangue, tecido mole e osso (39). O osso é seu principal compartimento corporal, contendo 99% do total e inclui um pool de Ca rapidamente trocável e locais ósseos mineralizados. A regulação deste pool trocável pode ser parcialmente mediada por PTH e estar alterada na DRC (39, 40).

A avaliação do equilíbrio de cálcio em pacientes em DP é extremamente complexa. Devemos considerar diversas variáveis como a ingestão de cálcio na dieta, a dose de suplemento de cálcio, a ingestão de análogos da vitamina D (que aumentam a absorção intestinal de cálcio), a produção de cálcio nas fezes, a absorção de cálcio pelos tecidos moles, a excreção urinária, o pool ósseo de cálcio e a remodelação óssea (ou *turnover*), o influxo e efluxo pelo fluido de DP, dependendo da [DCa] e da quantidade de cálcio removida com a ultrafiltração da diálise (41, 42).

As [DCa]s disponíveis no nosso meio para serem utilizados são de 3,5 mEq/L e de 2,5 mEq/L. A concentração mais apropriada para cada paciente requer ponderação entre os benefícios de uma [DCa] mais alta (para inibir o PTH) contra os seus riscos potenciais, tais como: calcificações vasculares e doença óssea de baixa remodelação. Em longo prazo, o uso de uma maior [DCa] resultará em um balanço de Ca positivo, o que pode afetar o desenvolvimento

de calcificação cardiovascular e doença óssea. Uma [DCa] de 3,5 mEq/L pode levar a diminuição da concentração de PTH, mas também hipercalcemia e calcificação metastática.

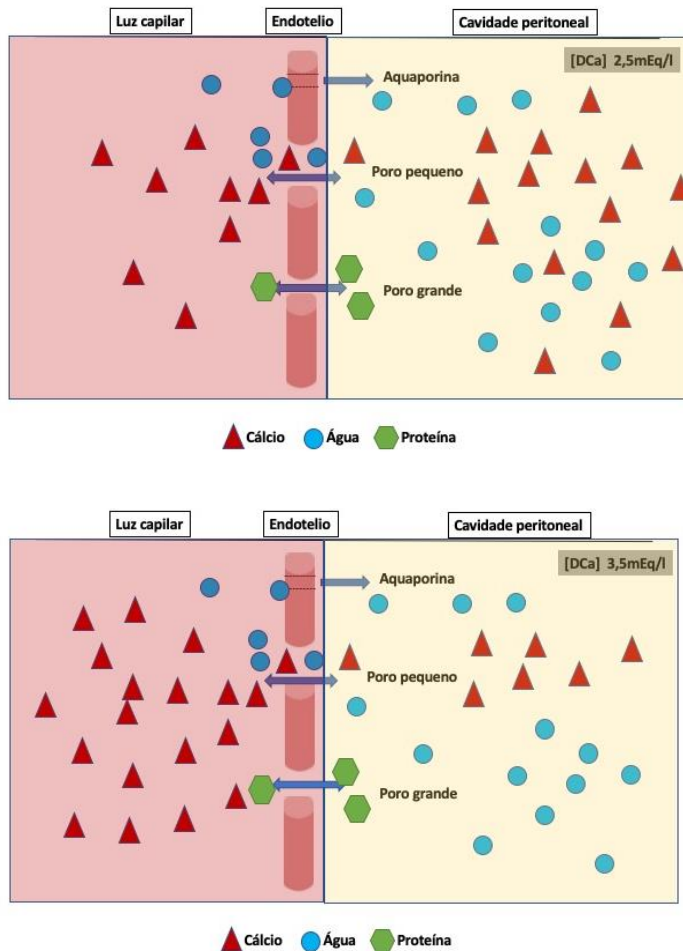
O estudo DOPPS (Estudo de Resultados de Diálise e Padrões de Prática) observou que mais de 50% dos pacientes com hipercalcemia estavam sendo tratados com uma [DCa] maior que 2,5 mEq/L e que, uma [DCa] mais alta estava associada à aumento de mortalidade (43).

Alguns fatores influenciam a remoção de cálcio durante a diálise:

- (1) Taxa de ultrafiltração,
- (2) Concentração sérica de Ca ionizado e de P no início da diálise,
- (3) [DCa] (40).

Nos pacientes em DP, a entrada de cálcio na circulação sanguínea resulta da sua absorção intestinal e da sua absorção proveniente do dialisato. O transporte transperitoneal de cálcio (Figura 2) é regulado por dois mecanismos diferentes, conhecidos como difusão e convecção. Esses processos dependem do Ca sérico, da [DCa] e da concentração de dextrose na diálise. Assim, para mantermos o balanço de cálcio, maior concentração de glicose é necessária quando se usa banho de diálise com uma maior [DCa] (44). Isto reduz o potencial do transporte difusivo e, portanto, a troca destes íons é altamente dependente do transporte convectivo por "ultrafiltração" (isto é, por osmose induzida pela glicose). O Ca também se difunde através da membrana peritoneal como resultado do gradiente de concentração entre o fluido extracelular e o fluido da DP. Quando há maior concentração de cálcio, ocorre transferência desse eletrólito, do dialisato à circulação, por difusão.

Figura 2. Desenho esquemático do transporte de cálcio na membrana peritoneal.



A figura mostra a passagem de moléculas da luz capilar para a cavidade peritoneal através de poros pequenos, ultrapequenos (aquaporinas) e grandes. Moléculas de cálcio (triângulo vermelho), água (circunferência azul) e proteína (trapézio verde) foram esquematicamente representadas.

Vários estudos (45-47) avaliaram os efeitos de diferentes [DCa]s em pacientes em DP e relataram resultados inconsistentes. Uma meta-análise de 2015 analisando [DCa] 2,5 mEq/L versus 3,5 mEq/L (48) constatou que a primeira foi superior na diminuição do Ca sérico total, enquanto os efeitos sobre o PTH e episódios de peritonite permaneceram indefinidos. Não se observou diferença significativa no P sérico.

Uma nova meta-análise publicada em 2019 (49) com inclusão de quatro novos estudos (45-47, 50) avaliou o uso de [DCa] de 3,5 mEq/L e de 2,5 mEq/L e seus efeitos no PTH e no

DMO-DRC em pacientes em DP. Os principais achados foram que a [DCa] de 3,5 mEq/L poderia reduzir significativamente a concentração de PTH em comparação com a [DCa] de 2,5 mEq/L e que mais baixa [DCa] levou a maior diminuição do Ca sérico total e ionizado. Não houve diferença no P sérico, embora a ocorrência de hiperfosfatemia tenha sido comum nestes pacientes.

As diretrizes do KDIGO advertiram que o uso de [DCa] de 3,5 mEq/L deve ser evitado para impedir sobrecarga de Ca e doença de baixa remodelação, e recomenda que o uso de solução de DP contendo 2,5 mEq/L para evitar balanço positivo de cálcio ou hipercalcemia, com nível de evidência 2C. Esses estudos, porém, foram realizados em grande parte em pacientes em HD (51).

Evidências limitadas sugerem que soluções de DP com [DCa] de 2,5 mEq/L podem facilitar o uso de quelantes de P à base de Ca e/ou terapia com vitamina D ativa e, ao mesmo tempo, reduzir o risco de balanço positivo de Ca e hipercalcemia (52, 53). Ainda não se sabe se a redução destes riscos com o uso de baixa [DCa] pode reduzir o risco cardiovascular nestes pacientes. Em relação à calcificação vascular, alguns estudos sugerem uma relação positiva entre a [DCa] e o enrijecimento vascular tanto em pacientes em HD quanto em DP (54, 55). No entanto, estudos clínicos randomizados são necessários para determinar se uma menor [DCa] poderia reduzir a progressão da calcificação vascular em pacientes em DP.

Um resumo dos principais estudos que avaliaram o papel da [DCa] em DP encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Principais estudos que avaliaram o papel da [DCa] em pacientes em DP, comparando 2,5 e 3,5 mEq/L.

Autor (ano)	Desenho do estudo Modalidade de DP	Tempo de seguimento N	Metodologia	Conclusão – efeitos da [DCa] 2,5 mEq/L
Stein (1995)	Randomizado CAPD	12 meses N=55	CaT, PTH, Kt/V, Clcreat, taxa de peritonite	Não aumentou incidência de peritonite.
Johnson (1996)	Randomizado CAPD	12 meses N=22	CaT, CaI, P, PTH, DEXA	Reduziu calcemia e piorou o hiperparatireoidismo.
Sanchez (2004)	Randomizado CAPD	12 meses N=24	CaT, CaI, P, PTH, FA, FRR, biópsia óssea	Aumentou PTH, porém sem alterações histológicas ósseas em relação à [DCa] 3,5 mEq/L.
Sun (2009)	Randomizado CAPD	12 meses N= 53	Ca, P, PTH, FRR, UF, Kt/V	Diminuiu a supressão do PTH nos pacientes com doença de baixa remodelação óssea.
Kang (2012)	Coorte retrospectiva CAPD	24 meses N=236	Ca, P, PTH, FA, vitD, Kt/V, DEXA	Maior redução do conteúdo mineral ósseo e maior PTH.
Liang (2014)	Randomizado CAPD	12 meses N=40	Ca, P, PTH, fetuína A, USG carótidas	Diminuição da concentração de fetuína A e do produto Ca x P.
Wang (2016)	Coorte prospectiva CAPD	12 meses N=60	Ca, P, PTH, FRR, Kt/V, Clcreat, ecocardiograma	Melhora da função diastólica.

CAPD: diálise peritoneal ambulatorial contínua, CaT: cálcio total, CaI: cálcio ionizado; PTH: hormônio paratireoidiano, Clcreat: clearance de creatinina P: fósforo, FRR: função renal residual, FA: fosfatase alcalina, USG: ultrassonografia.

1.3 Doença cardiovascular e diálise peritoneal

A principal causa de mortalidade em pacientes com DRC é a doença cardiovascular (4, 56). Estima-se que esta mortalidade CV em diálise é 10 a 20 vezes maior que na população em geral (57). Pessoas em DP apresentam menores taxas de mortalidade durante os primeiros 2 anos

de tratamento, comparados àqueles que fazem HD; entretanto as taxas sobem nos anos subsequentes (58).

Vários fatores estão envolvidos na patogênese da aterosclerose e da DCV tais como estresse oxidativo, síndrome inflamatória, desnutrição, hipertensão arterial, disfunção endotelial, calcificação vascular e dislipidemia (59). Os fatores de risco clássicos de Framingham permanecem importantes, mas há evidências crescentes para apoiar distúrbios renais específicos, como balanço de sódio/líquido, hiperuricemia, inflamação, calcificação vascular e metabolismo mineral ósseo anormal (60). A interação complexa entre esses fatores de risco resulta em uma alta prevalência de anormalidades da estrutura e função cardíacas em pacientes com DRC (61) e limita a capacidade de extrapolar dados da população geral.

O aumento dos eventos cardiovasculares tem sido extensivamente documentado em pacientes com doença renal em estágio V, incluindo aqueles em DP e HD (62, 63). Estes pacientes devem ser tratados como grupo de maior risco para DCV, independentemente da presença de fatores de risco típicos (64, 65) e a investigação das causas do seu comprometimento é objeto de pesquisas atuais e já existem explicações consideráveis sobre seus mecanismos (66, 67).

Os pacientes em diálise são mais susceptíveis à isquemia miocárdica, pois sofrem alterações progressivas na composição e na função do miocárdio, alimentadas por sobrecarga de pressão e volume, isquemia e anormalidades bioquímicas relacionadas à própria doença (68).

Fatores de risco relacionados exclusivamente a DP incluem exposição prolongada à glicose (69), absorção sistêmica de seus produtos de degradação (alguns dos quais são diretamente tóxicos para miócitos in vitro) (70) e elevados produtos de glicosilação avançada que têm efeitos subsequentes sobre a função vascular (71). A hipervolemia também pode

predispor a níveis elevados de endotoxina devido à translocação de bactérias intestinais, o que leva à inflamação sistêmica (72). No entanto, DCV *de novo*, hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) e insuficiência cardíaca parecem se desenvolver em taxas semelhantes em ambas as modalidades de diálise (73, 74). O desenvolvimento de insuficiência cardíaca é um fator de risco de mortalidade por todas as causas em pacientes em DP (75).

1.3.1 Avaliação da função cardíaca

Na prática clínica são necessários métodos diagnósticos não invasivos e sem contraste que possam detectar anormalidades miocárdicas estruturais e funcionais precoces e que identifiquem os pacientes em risco de DCV para que medidas diagnósticas, preventivas e terapêuticas possam ser iniciadas.

A estrutura e a função miocárdicas podem ser avaliadas de forma confiável pelo ecocardiograma. As alterações ecocardiográficas mais estudadas em pacientes com DRC são a HVE e a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE), ambas comprovadamente associadas a pior prognóstico (76, 77).

A função sistólica do VE é um dos marcadores prognósticos mais importantes em pacientes com DCV (78). A fração de ejeção (FE) medida a partir de ecocardiograma é atualmente o método padrão para sua avaliação. FE reduzida (< 45%) é um importante marcador prognóstico e informa a disfunção sistólica global (79). Entretanto, a maioria dos pacientes com DRC apresenta uma carga substancial de sintomas de insuficiência cardíaca, mas a FE permanece amplamente preservada (80).

A FE do ventrículo esquerdo (FEVE) é calculada com ecocardiografia bidimensional, por mensuração dos volumes sistólico e diastólico final do VE de acordo com o método biplano de Simpson (81). Seu cálculo depende muito da qualidade da imagem, carga, orientação e

experiência do avaliador (82). A introdução de meios de contraste ecocardiográficos e ecocardiograma tridimensional em tempo real melhorou a precisão na avaliação ecocardiográfica.

A função diastólica vem ganhando atenção em cada vez mais estudos porque a disfunção diastólica parece ocorrer mais cedo do que a disfunção sistólica em pacientes em DP. E a função diastólica do VE prejudicada foi considerada o principal determinante dos sintomas relacionados a eventos cardiovasculares e, portanto, a incidência de morte cardíaca súbita, arritmia e insuficiência cardíaca congestiva tende a ser maior em pacientes com disfunção diastólica do VE do que naqueles sem (83, 84).

A disfunção diastólica ventricular esquerda (DDVE) é caracterizada por anormalidades no relaxamento miocárdico e complacência ventricular levando a um aumento da pressão de enchimento. Apresenta risco significativo de insuficiência cardíaca e redução da sobrevida em diferentes contextos clínicos (85). A imagem Doppler do influxo mitral utilizada para avaliar o enchimento diastólico do VE é o método de escolha para seu diagnóstico. No entanto, como as entidades de enchimento normal e pseudonormal não podem ser distinguidas com base apenas no fluxo transmitral, é comum recorrer a outros parâmetros ecocardiográficos, como velocidade precoce do anel mitral, volume do átrio esquerdo e fluxo da veia pulmonar para definir DDVE.

As alterações fisiopatológicas que levam à DD têm impacto deletério na função cardíaca. Hipertensão, obesidade, hipercolesterolemia e diabetes estão associados à inflamação sistêmica, estresse oxidativo miocárdico e disfunção microvascular coronariana, fatores de risco comuns para doenças cardiovasculares, contribuem para o enrijecimento do miocárdio e DDVE (86). Conforme explicado por Ogawa e Nitta (87), o mecanismo central da DDVE é a HVE com fibrose intersticial miocárdica, que induz rigidez miocárdica e prejudica a função cardíaca

durante a diástole. Em pacientes com DRC, a insuficiência cardíaca congestiva é causada por HVE devido à hipertensão arterial e anemia crônica. A DDVE causa aumento da pressão de enchimento do VE, o que pode levar à congestão pulmonar. A gravidade da DRC é o preditor mais independente de pressão de enchimento ventricular esquerda elevada e pode ser responsável pela disfunção sistólica e diastólica em pacientes com DRC não dialítica (88). A prevalência e gravidade da HVE aumentam à medida que a DRC progride, de acordo com Levin et al. (89). As alterações estruturais combinadas com anemia e hiperparatireoidismo promovem HVE mal-adaptativa, levando a disfunção sistólica e DD (90).

Uma vez que DD implica que as miofibrilas não retornam rápida ou inteiramente ao seu comprimento de repouso, o ventrículo não pode aceitar sangue em baixas pressões (90). Nessa situação, o enchimento ventricular é lento ou inadequado, a menos que haja aumento da pressão atrial (91). Conseqüentemente, há uma maior dependência do enchimento por meio da contração atrial e pressões atriais mais altas para manter o enchimento ou o débito cardíaco (91).

Sabe-se que a principal causa de morte em pacientes com DRC em diálise é cardiovascular e isso não é diferente nos pacientes que fazem DP. Neste método de diálise os pacientes são expostos a maior [DCa], que, apesar de ser um fator modificável, usualmente não é alterado. O Ca participa de funções importantes na contração de células musculares esqueléticas e da musculatura lisa dos vasos e isso pode influenciar na função miocárdica. O Ca também é um eletrólito chave no manejo do DMO-DRC e suas oscilações acarretam alterações do PTH.

Diante da escassez de dados na literatura, este estudo tenta elucidar as alterações decorrentes da mudança da [DCa] no miocárdio e no DMO-DRC.

1.4 Justificativa

As altas taxas de mortalidade cardiovascular são um desafio para nefrologistas na prática clínica de pacientes dialíticos, inclusive naqueles que fazem DP. Conhecer os fatores de risco associados e minimizá-los é de suma importância. Neste contexto, o papel da concentração de cálcio no dialisato é subestimado. Sabe-se que ele está associado a DMO-DRC e, além disso, o cálcio tem forte participação na condução e contratilidade cardíacas.

Poucos estudos foram conduzidos até o momento que tenham avaliado o impacto da redução da [DCa] no DMO-DRC, muitos deles conduzidos há mais de 5 anos, quando a disponibilidade de tratamento medicamentoso era menor do que a atual.

A avaliação da função miocárdica com a redução da [DCa] é ainda mais escassa na literatura, tendo incluído pacientes em CAPD. Tendo em vista que a maior parte dos nossos pacientes se encontra em DPA, acreditamos que este dado também deva ser revisitado.

2 OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

O objetivo geral deste estudo é avaliar em pacientes prevalentes em DP o impacto da diminuição da [DCa] nos parâmetros de ecocardiografia em 3 meses e nos marcadores do DMO-DRC em 12 meses.

2.2 Específicos

- Mensurar o impacto da redução da [DCa] nos parâmetros ecocardiográficos após 3 meses de intervenção.
- Mensurar as alterações decorrentes nos marcadores de DMO-DRC: PTH, Ca, P, FA e vitamina D após 3 e 12 meses da alteração do dialisato e o impacto no tratamento medicamentoso dos pacientes.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1 Delineamento e população de estudo

Trata-se de um estudo prospectivo com intervenção na [DCa], que foi mudada de 3,5 mEq/L para 2,5 mEq/L. Os pacientes foram recrutados no ambulatório do programa de DP do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) pessoalmente, pelo próprio pesquisador. Todos os pacientes foram orientados quanto aos objetivos da pesquisa e após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), dados clínicos, demográficos e bioquímicos foram obtidos.

Com a inclusão no estudo, houve alteração na prescrição da [DCa] dos pacientes de 3,5 mEq/L para 2,5 mEq/L. E estes foram acompanhados por 12 meses.

3.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes acima de 18 anos, de ambos os sexos, estáveis em DP, com aceitação manifesta ao assinarem o TCLE.

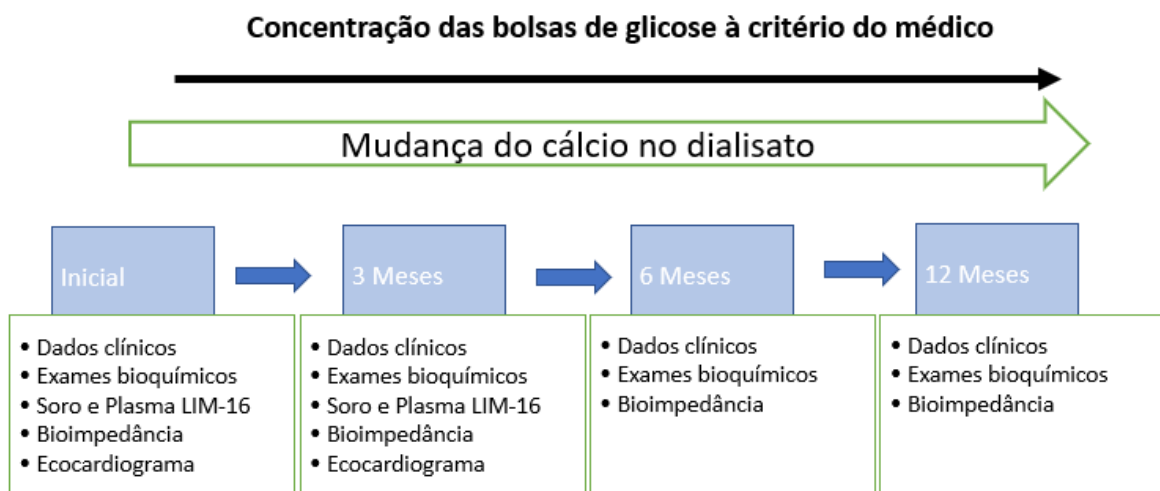
3.3 Critérios de exclusão

Pacientes que não conseguiram compreender ou que se recusaram a assinar o TCLE, com insuficiência cardíaca congestiva descompensada e com hipocalcemia (Ca total menor que 8 mg/dL) no momento da inclusão no estudo.

3.4 Protocolo de pesquisa

Os pacientes incluídos no estudo mantiveram acompanhamento com seu nefrologista, com consultas de rotina e coleta de exames mensais. O médico era livre para adequar as concentrações de glicose das bolsas. Após 3, 6 e 12 meses de uso da [DCa] 2,5 mEq/L, os mesmos dados coletados na inclusão foram avaliados, conforme demonstrado na Figura 3, que ilustra as avaliações realizadas em cada momento.

Figura 3. Desenho esquemático do estudo



3.4.1 Coleta dos dados clínicos antes e após a intervenção

A coleta dos dados clínicos foi realizada a partir do prontuário da Instituição, anotados e arquivados com todas as precauções necessárias para manter o sigilo das informações. Os dados analisados foram: sexo, idade, etiologia da DRC, presença de comorbidades como hipertensão arterial e diabetes *mellitus*, história de doença coronariana e cerebrovascular, uso de medicações e suas doses, tempo e modalidade de DP. Dados antropométricos como peso e pressão arterial também foram coletados.

3.4.2 Avaliação laboratorial

A análise bioquímica foi realizada no momento da inclusão no estudo, após 3, 6 e 12 meses da alteração da [DCa]. Todas as análises bioquímicas foram feitas de acordo com as técnicas padrão e incluíram: hemoglobina (Hb), (faixa de referência – RR: 13,5-17,5 g/dl para homens e 12,0-15,5 g/dl para mulheres), cálcio total (CaT) e P (RR 8,4 - 10,2 mg/dl e 2,7-4,5 mg/dl, respectivamente), cálcio iônico (CaI), (RR 4,73-5,29 mg/dl), FA (RR 35-104 U/L em mulheres e 40-129 U/L em homens), troponina (RR < 0,03 ng/mL), 25OH-vitamina D (RR 30 - 100 ng/ml) e BNP (RR < 70 pg/mL). PTH foi medido por imunoenensaio de quimioluminescência (RR 11–65 pg/mL; analisador de imunoenensaio Roche, Roche Diagnostics, Alemanha). FGF-23 foi medido no Laboratório de Investigação Médica 16 (LIM-16) da Faculdade de Medicina por pessoal especializado, utilizando método Elisa (Immunotopics, San Clemente CA; RR: 11,7 – 48,6 pg/ml).

3.4.3 Realização de bioimpedância (BIA)

A BIA segmentar multifrequência foi realizada usando o equipamento InBody 720® (Biospace Co, Ltd, Seoul, Korea), já disponível em nosso Serviço no início, aos 3, 6 e 12 meses após a intervenção.

Esse aparelho avalia a quantidade de água corporal intra e extracelular nos diversos segmentos do corpo, através da passagem de uma corrente elétrica alternada em diferentes frequências, detectada por eletrodos que são colocados em tornozelos e mãos. Esta técnica foi previamente validada (acurácia de 0,5% e repetibilidade 0,3%) (92) para medidas de fluidos corpóreos e apresenta estreita correlação com o padrão-ouro de avaliação volêmica em pacientes dialíticos, como métodos de diluição de marcadores (Deutério e Brometo de sódio) ou ressonância magnética (93).

O procedimento foi realizado com o paciente em decúbito dorsal. Os eletrodos foram colocados nos tornozelos e nas mãos (primeiro e terceiro quirodáctilos) de acordo com manual do fabricante, com orientação de retirar objetos de metal e se manter em posição confortável e o mais imóvel possível.

Os parâmetros avaliados foram: água corporal total (ACT), água extracelular (AEC), água intracelular (AIC) e relação AEC/ACT. Essa relação é considerada normal, ou seja, indica normovolemia quando o resultado varia de 0,36 a 0,39. Valores maiores ou iguais a 0,40 indicam hipervolemia.

3.4.4 Realização de Ecocardiograma

A ecocardiografia bidimensional foi realizada por um cardiologista treinado no início e após 3 meses da intervenção, com o paciente na posição de decúbito lateral esquerdo. O exame foi realizado em ambas as situações experimentais: [DCa] 3,5 mEq/L e 2,5 mEq/L e imagens apicais com padrão de 2, 3 e 4 câmaras foram obtidas e foram utilizadas as recomendações sugeridas pela Sociedade Americana de Ecocardiografia (94). A FEVE foi calculada pelo método biplano de Simpson. O índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) foi determinado como a razão entre a massa do ventrículo esquerdo e a área de superfície corporal. A HVE estava presente quando a massa índice era $> 116 \text{ g/m}^2$ para homens e $> 96 \text{ g/m}^2$ para mulheres [24]. A avaliação da função diastólica seguiu recomendações específicas das Sociedades Americana e Europeia de Ecocardiografia (81, 95). Foram utilizados os seguintes parâmetros: a) influxo mitral; b) doppler tecidual do anel mitral; c) volume do átrio esquerdo (método biplano) e fluxo da veia pulmonar (S, D e velocidade de reversão atrial).

O padrão de influxo mitral foi analisado com o volume da amostra de doppler pulsado localizada no ventrículo esquerdo, logo acima da abertura das cúspides da valva mitral. As variáveis avaliadas foram velocidade de pico da onda E (cm/s), velocidade de pico da onda A (cm/s), tempo de desaceleração da onda (onda E) e duração da onda A. Velocidade do doppler tecidual e de onda pulsada (cm/s) foi obtida em corte apical de 4 câmaras. Foram analisadas as médias do volume amostral do doppler lateral e septal. O fluxo venoso pulmonar foi avaliado pela amostra de volume do doppler pulsado na janela apical de 4 câmaras, posicionado 2 centímetros na veia pulmonar inferior direita. A velocidade sistólica máxima (onda S), a velocidade diastólica máxima (onda D) e a duração do fluxo reverso durante a contração atrial foram avaliadas.

A função diastólica foi classificada em 1 de 4 categorias: normal, alteração do relaxamento ventricular esquerdo, padrão pseudonormal e padrão restritivo (reversível e irreversível). Quando o influxo mitral por amostra de Doppler pulsátil apresentou relação $E/A < 0,8$ juntamente com velocidade E pico < 50 cm/seg foi considerada disfunção diastólica grau I. A disfunção diastólica grau II foi definida quando $E/A < 0,8$ + velocidade E pico > 50 cm/s ou relação $E/A > 0,8$ e $< 2,0$ associaram-se a 2 ou 3 dos seguintes: a) média $E/e' > 14$; b) velocidade de regurgitação tricúspide $> 2,4$ cm/s; c) volume do átrio esquerdo > 34 mL/m². A manobra de Valsalva foi utilizada para distinguir o enchimento normal do VE do pseudoenchimento normal e se o enchimento restritivo do VE é reversível ou não. Quando esses parâmetros não foram suficientes para definir a função diastólica, utilizou-se a avaliação do fluxo da veia pulmonar (relação entre a velocidade sistólica do pico da veia pulmonar e a velocidade diastólica do pico). Razão < 1 foi sugerida para pressão de enchimento do VE elevada. Os achados de relação $E/A \geq 2$ associados à pressão

atrial esquerda elevada foram compatíveis com disfunção diastólica grau III. Esses padrões de enchimento do VE representam disfunção diastólica progressivamente pior.

3.5 Estatística

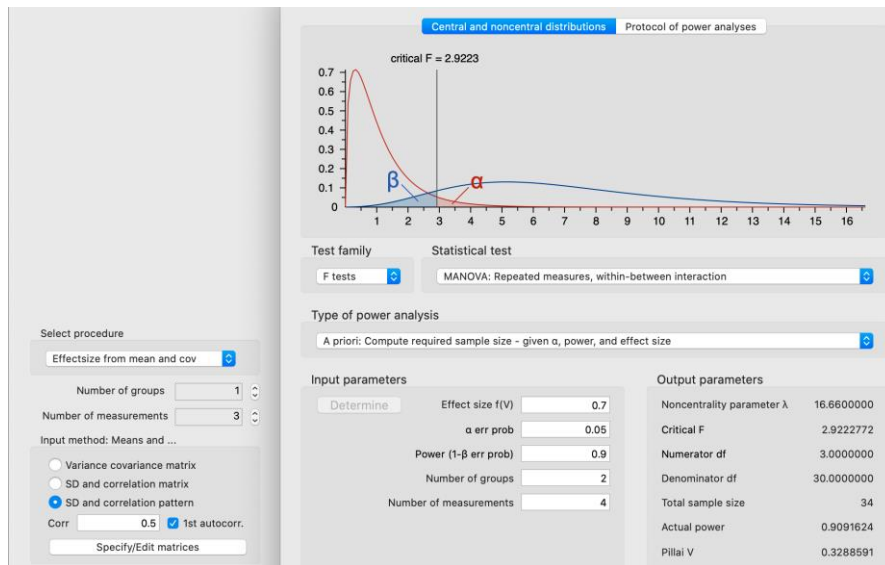
Os resultados são apresentados como média \pm desvio-padrão ou mediana e percentis 25–75, dependendo da normalidade dos dados. Comparações entre variáveis contínuas usando [DCa] 3,5 e [DCa] 2,5 mEq/L foram feitas usando teste t pareado ou teste de Wilcoxon de acordo com a distribuição gaussiana ou não dos dados, respectivamente. Utilizou-se o teste de McNemar para comparar as variáveis categóricas antes e após a intervenção. As correlações entre as variáveis independentes foram testadas pelos coeficientes de Spearman.

Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. As análises foram realizadas com o uso do SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill., EUA) e do *software* GraphPad Prism® versão 9.0 (GraphPad Software, Inc., Califórnia, EUA).

3.5.1 Amostragem e cálculo do poder

Baseando-se em estudo anterior que demonstrou uma redução de 0,5 mg no Ca sérico, em um desenho do tipo medidas repetidas, com 3 observações e admitindo um erro tipo I de 5% e poder de 95%, calculamos uma amostra de 34 pacientes como mostra a Figura 4.

Figura 4. Cálculo amostral



3.6 Parâmetros técnicos

3.6.1 Ética

O presente estudo foi desenvolvido e aplicado em conformidade com os requerimentos do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de São Paulo e da Universidade Federal de São Paulo. Também está de acordo com os fundamentos estabelecidos na Declaração de Helsinki (1964), ementa de Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong Kong (1989).

O protocolo encontra-se aprovado e publicado na Plataforma Brasil sob o número 30284714.0.0000.0068 desde o dia 17 de agosto de 2017.

3.6.2 Fonte Financiadora

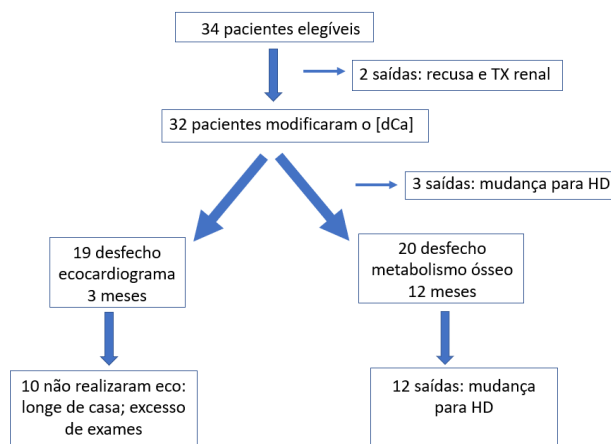
Todos os recursos necessários para realização do projeto já se encontravam disponíveis no Serviço de DP da Universidade de São Paulo.

4 RESULTADOS

4. RESULTADOS

Dos 34 pacientes elegíveis para participar do estudo, um se recusou a participar e um foi submetido à transplante renal antes da intervenção. A Figura 5 ilustra a evolução do estudo, onde 32 pacientes foram incluídos. Durante o seguimento, houve saída de três participantes devido mudança para hemodiálise por abscesso hepático (N=1) e por hipervolemia (N=2). Dos 29 pacientes, 10 não realizaram o ecocardiograma e os motivos foram a distância de sua residência ao hospital, excesso de exames já realizados e incompatibilidade do horário do exame com o seu trabalho. Desta forma, para a análise do desfecho função cardíaca incluímos 19 pacientes e para a avaliação das mudanças no metabolismo ósseo, incluímos 29, com 20 tendo concluído os 12 meses de seguimento. O motivo da exclusão dos pacientes foram mudança de modalidade com transferência para HD devido tempo prolongado em DP e por peritonite. A Figura 5 ilustra o fluxograma do estudo:

Figura 5. Fluxograma do estudo



TX: Transplante, [dCa]: concentração de cálcio no dialisato, HD: hemodiálise.

4.1 Características da população do estudo

A Tabela 2 descreve as características clínicas e laboratoriais. No geral, trata-se de pacientes jovens, sem predominância entre os sexos, metade em DP há pelo menos um ano. DPA foi a modalidade mais utilizada (89,6%).

Tabela 2. Características dos pacientes incluídos no estudo

Características	N = 29
Sexo Feminino, n (%)	15 (51,7)
Idade, anos	56 ± 16
Peso (kg)	71,3 ± 16,5
IMC (kg/m²)	26,2 ± 4,6
Doença de base, n (%)	
Nefroesclerose	3 (10,34)
Diabetes <i>mellitus</i>	8 (27,58)
GNC	9 (31,03)
Doença glomerular	8 (27,58)
DRPA	1 (3,44)
Comorbidades, n (%)	
Hipertensão arterial	20 (68,9)
Diabetes <i>mellitus</i>	8 (27,58)
Eventos CV*	6 (20,68)
Arritmias	2 (6,89)
Tempo em Diálise, meses	12,5 (1,1 - 41,7)
Modalidade DPA, n (%)	26 (89,64)
Diurese (mL)	1189,6 (50 – 2100)

IMC: Índice de Massa Corpórea; GNC: Glomerulonefrite crônica; DRPA: Doença Renal Policística do Adulto; Evento cardiovascular*: Acidente Vascular Cerebral ou Síndrome Coronariana; DPA: Diálise Peritoneal Automatizada.

4.2 Efeitos da mudança da [DCa] nos parâmetros ecocardiográficos

Foram realizados 19 ecocardiogramas, sendo que 16 pacientes estavam em DPA (84,2%) e os demais em CAPD. Eles tinham entre 17 e 55 anos (11 mulheres, 57,9%) e estavam em DP por um tempo mediano de 10,4 (3,7, 17,0) meses. A doença renal primária foi glomerulonefrite crônica em 12 pacientes (63,1%), hipertensão em dois (10,5%), diabetes em quatro (21,1%) e doença renal policística em um (5,3%). Eventos cardiovasculares prévios foram identificados em 3 pacientes (15,8%) e a maioria dos pacientes estava em tratamento para hipertensão arterial sistêmica (68,4%).

A pressão arterial sistólica e diastólica eram de $128,8 \pm 21,3$ mmHg e $76,0 \pm 12,5$ mmHg, respectivamente. A medicação anti-hipertensiva em uso era constituída de β -bloqueador (42,1%), antagonista de cálcio (36,8%) e inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueador do receptor de aldosterona (IECA/BRA) (57,9%). A diurese residual foi de 1.307 ml (de 400 a 2.160 ml), sendo um paciente anúrico. Durante o seguimento, as doses da medicação anti-hipertensiva não se alteraram e a pressão arterial sistólica ($p=0,468$) e diastólica ($p=0,363$) permaneceram estáveis.

A Tabela 3 mostra as alterações laboratoriais e de composição corporal antes e após a alteração da [DCa]. Observamos uma redução do volume da diurese no período estudado.

Tabela 3. A composição laboratorial e corporal antes e pós-intervenção

Variável	3,5 mEq/L d[Ca]	2,5 mEq/L d[Ca]	p
Hemoglobina, g/dl	11,6 ± 1,6	11,2 ± 1,4	0,245
Cálcio total, mg/dl	9,1 ± 0,7	9,1 ± 1,1	1,0
Cálcio ionizado, mg/dl	4,89 ± 0,3	4,75 ± 0,5	0,182
Fósforo, mg/dl	4,7 ± 1,0	5,1 ± 0,6	0,104
PTH, pg/ml	419 (136, 921)	393,4 (145, 843)	0,678
FGF-23, pg/ml	498 (248-1,218)	651 (271-1,096)	0,586
Fosfatase alcalina, U/L	82 (61, 116)	80 (60, 140)	0,477
25 (OH) vitamina D, ng/mL	24,7 ± 7,3	30,7 ± 11,5	0,064
BNP, pg/mL	1,050 (481, 2,216)	1,091 (784, 3,994)	0,198
Troponina, ng/mL	0,029 ± 0,019	0,034 ± 0,019	0,224
Diurese, ml	1,219 ± 601	1,053 ± 716	0,021
Ultrafiltração, mL	809 ± 383	825 ± 410	0,721
AEC, L	14,5 ± 3,0	14,6 ± 3,3	0,767
AEC/ACT, L	0,392 ± 0,023	0,394 ± 0,026	0,699
AIC, L	21,3 ± 4,9	21,5 ± 5,6	0,576
ACT, L	34,3 ± 10,5	34,6 ± 11,2	0,663

Dados expressos como SD médio, mediana (25,75). PTH, hormônio paratireoidiano; FGF-23, fator de crescimento de fibroblasto 23; BNP, peptídeo natriurético cerebral; AEC, água extracelular; ACT, água corporal total; AIC: água intracelular.

Os parâmetros ecocardiográficos são mostrados na Tabela 4. No início do estudo, 10 dos 19 pacientes (52,6%) apresentavam HVE. Após 3 meses, HVE foi detectada em mais 2 (63,2%). A função sistólica estava dentro da normalidade na maioria deles (63,15%).

Tabela 4. Alterações ecocardiográficas antes e após redução da [DCa] para 2,5 mEq/L

Parâmetros	3,5 mEq/L d[Ca]	2,5 mEq/L d[Ca]	p
Estrutura das câmeras esquerdas e função sistólica			
Diâmetro diastólico de VE, mm	48,2 ± 6,5	48,5 ± 5,9	0,753
Diâmetro sistólico de VE, mm	31,7 ± 6,5	31,3 ± 5,7	0,406
Hipertrofia de VE, n (%)	10 (52,6)	12 (63,2)	0,500
Septo interventricular, mm	11,2 ± 2,3	11,0 ± 1,8	0,677
Parede posterior, mm	10,8 ± 1,9	10,9 ± 1,7	0,822
Átrio esquerdo, mm	41,4 ± 6,7	42,6 ± 6,8	0,111
Espessura relativa da parede	0,454 ± 0,068	0,453 ± 0,066	0,942
Índice de massa de VE, mm	116,6 ± 39,5	114,6 ± 27,2	0,841
Fração de ejeção de VE (Simpson), %	58,4 ± 7,7	56,5 ± 8,1	0,192
< 40%, n (%)	1 (5,3)	1 (5,3)	
40-55%, n (%)	4 (21,1)	8 (42,1)	
> 55%, n (%)	14 (73,7)	10 (52,6)	
Função diastólica do ventrículo esquerdo			
TRIV, ms	113,3 ± 22,7	116,1 ± 19,6	0,670
TD, ms	222,4 ± 86,6	216,1 ± 80,1	0,556
Velocidade da onda E (cm/s)	0,663 ± 0,22	0,655 ± 0,18	0,896
Razão E/A	1,174 ± 0,64	1,126 ± 0,55	0,441
Disfunção diastólica, n (%)	4 (21,1)	6 (31,6)	0,001
Sem disfunção	10 (52,6)	9 (47,4)	
Disfunção grau 1	10 (52,6)	9 (47,4)	
Disfunção ≥ 2	5 (26,3)	4 (21,1)	
Pressão de enchimento, n (%)			0,051
Inalterada	9 (36,8)	9 (36,8)	
Aumentada	4 (21,1)	1 (5,3)	
Indeterminada	8 (42,1)	11 (57,9)	

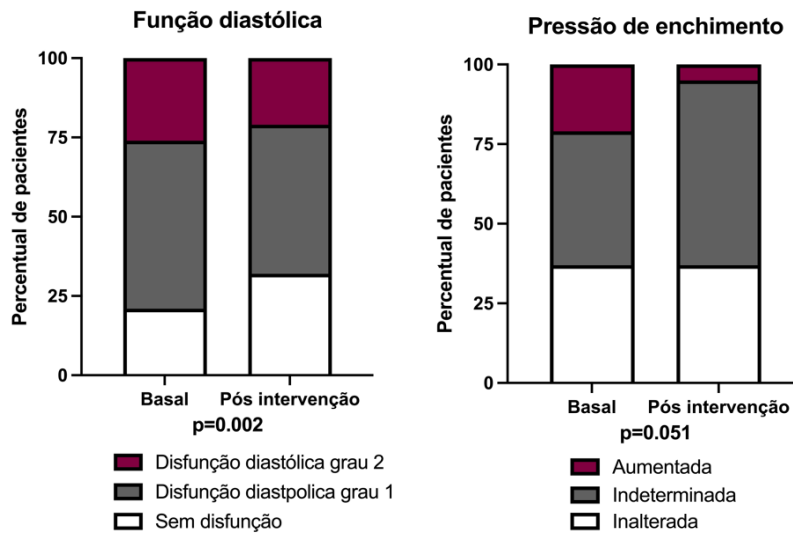
Tabela 4. Alterações ecocardiográficas antes e após redução da [DCa] para 2,5 mEq/L (continuação)

Câmara direita			
Diâmetro diastólico de VD, mm	48,2 ± 6,5	48,5 ± 5,9	0,753
Diâmetro sistólico de VD, mm	31,7 ± 6,5	31,3 ± 5,7	0,406
S'	0,097 ± 0,26	0,105 ± 0,09	0,448
TAPSE, mm	18,89 ± 2,13	18,72 ± 2,65	0,758
Base VD, mm	40,44 ± 5,20	41,39 ± 5,62	0,242
Nível médio VD, mm	30,67 ± 4,47	31,56 ± 5,71	0,130
VD Longitudinal, mm	58,56 ± 6,04	59,94 ± 9,04	0,420
Pressão sistólica de artéria pulmonar	28,0 ± 11,4	25,5 ± 6,4	0,272

Dados expressos como média ± DP, mediana (25, 75), salvo indicação; VE: ventrículo esquerdo; TRIV, tempo de relaxamento isovolumétrico; TD: tempo de desaceleração, razão E/A do tempo de desaceleração: a razão entre as velocidades diastólicas de pico precoce e tardias; AD, átrio direito; S', doppler tecidual da parede lateral livre; TAPSE, excursão sistólica do plano anular tricúspide; VD, ventrículo direito.

Conforme ilustrado na Tabela 4, após a redução da [DCa] não foram detectadas alterações estruturais nas câmaras esquerda e direita assim como na pressão pulmonar. Além disso, a função sistólica do ventrículo esquerdo foi mantida. No entanto, observamos alterações significativas na pressão de enchimento do ventrículo esquerdo em alguns pacientes, o que levou a uma diminuição do percentual e do grau da disfunção diastólica. A Figura 6 mostra o percentual de pacientes com disfunção diastólica antes e após a intervenção.

Figura 6. Alterações ecocardiográficas na disfunção diastólica como medida direta e como medida de pressão de enchimento

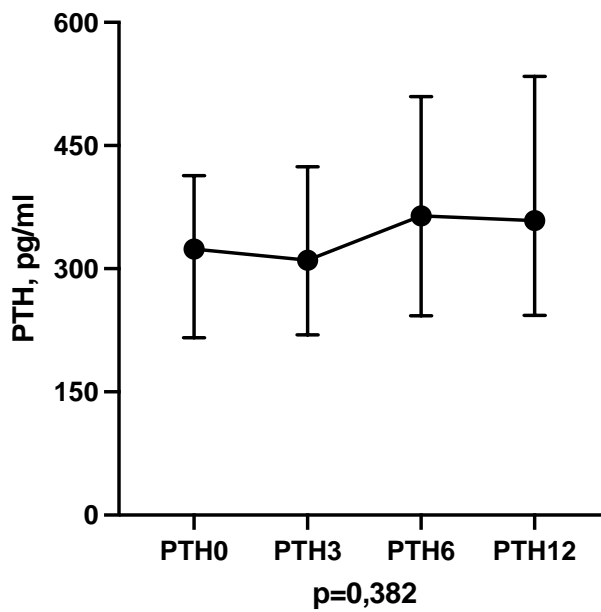
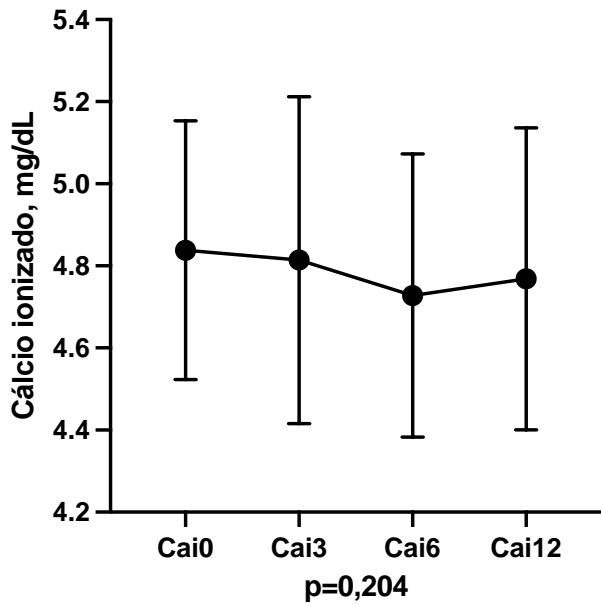


4.3 Efeitos da mudança da [DCa] no DMO-DRC

Para análise dos efeitos da redução da [DCa] no DMO-DRC, 20 pacientes concluíram os 12 meses da intervenção. Eles tinham idade de 16 ± 56 anos, 50% eram homens, 25% com diabetes e estavam em DP por uma mediana de tempo de 7,8 meses (3, 19). O Kt/V renal médio de ureia foi de $1,4 \pm 0,8$. A maioria dos pacientes estava em DPA (95%) e tinha diurese residual (1.287 ± 616 ml), sendo apenas um anúrico. As causas da doença renal incluíram glomerulonefrite crônica em 65% dos pacientes, nefropatia diabética em 25% e nefrosclerose hipertensiva em 15%. O PTH no início do estudo foi < 150 pg/ml, 150-300 pg/ml e > 300 pg/ml em dois (10%), sete (35%) e 11 (55%) pacientes, respectivamente. A maioria com PTH > 300 pg/ml (72,7%) estava em tratamento com cinacalcete ou análogos da vitamina D no início do estudo. Dois apresentaram hipocalcemia leve (5%) e um (2,5%) apresentou hiperfosfatemia.

A Tabela 5 mostra as alterações laboratoriais observadas durante o período de estudo. O FGF-23 não foi analisado para este objetivo uma vez que foi dosado somente com três meses de estudo. Não houve mudança significativa no CaT, CaI, P, FA, albumina, 25(OH)vitamina D ou PTH ao longo do tempo. Houve redução da hemoglobina no sexto mês, retornando aos valores basais após um ano de seguimento. As alterações bioquímicas no Ca, P, Hb e FA não atingiram percentualmente mais de 2% durante o seguimento. Em relação à 25(OH)vitamina D e PTH, observamos aumento de 14% e 20%, respectivamente. Os pacientes que tiveram aumento percentual de pelo menos 20% no PTH não diferiram da amostra restante quanto à idade, sexo, tempo de diálise, presença de diabetes, índice de massa corpórea (IMC), pressão arterial, diurese ou qualquer parâmetro bioquímico (todos os valores de $p > 0,05$). A Figura 7 ilustra a variação do CaI e do PTH em 1 ano. A Figura 8 mostra o percentual de pacientes com PTH $>$ ou \leq 300 pg/ml no mesmo período. A variação individual detalhada do PTH é mostrada na Figura 9.

Figura 7. Variação do cálcio ionizado (CaI) e do paratormônio (PTH) durante o estudo



Cálcio ionizado (Cai) apresentado como média e desvio padrão em cada um dos 4 tempos de observação 0, 3, 6 e 12 meses (Cai0, Cai3, Cai6 e Cai12). Paratormônio (PTH) apresentado como mediana e intervalo interquartil em cada um dos tempos de observação 0, 3, 6 e 12 meses (PTH0, PTH3, PTH6 e PTH12).

Figura 8. Percentual de pacientes com paratormônio (PTH) nas faixas < 150, 150-300 e >300 pg/mL durante 1 ano de estudo

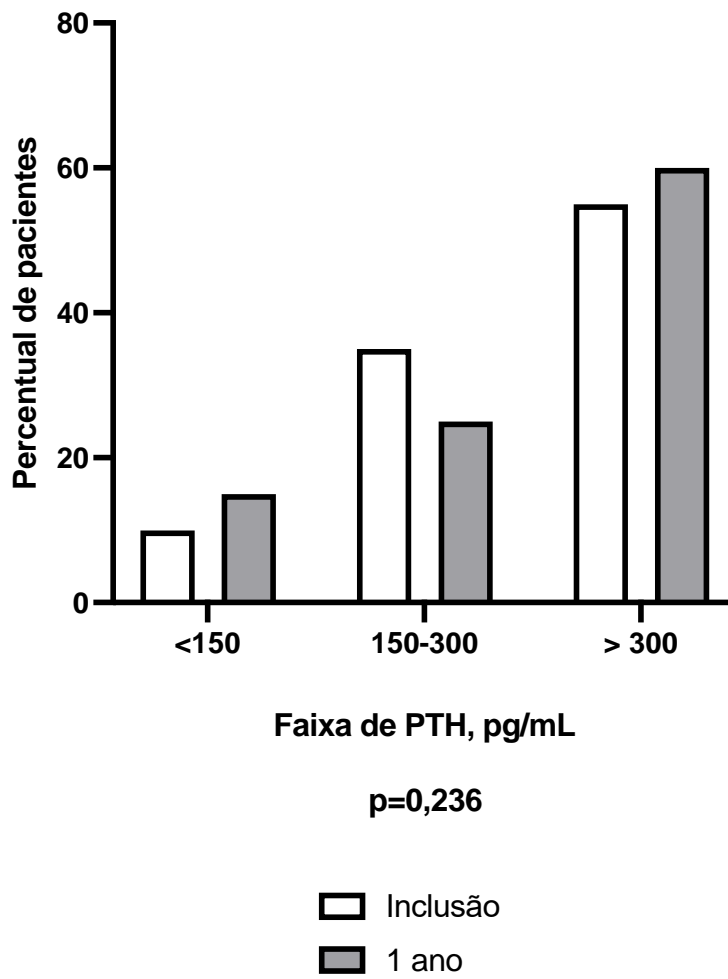


Figura 9. Variação individual do paratormônio (PTH) em 1 ano de acordo com concentração no momento da inclusão

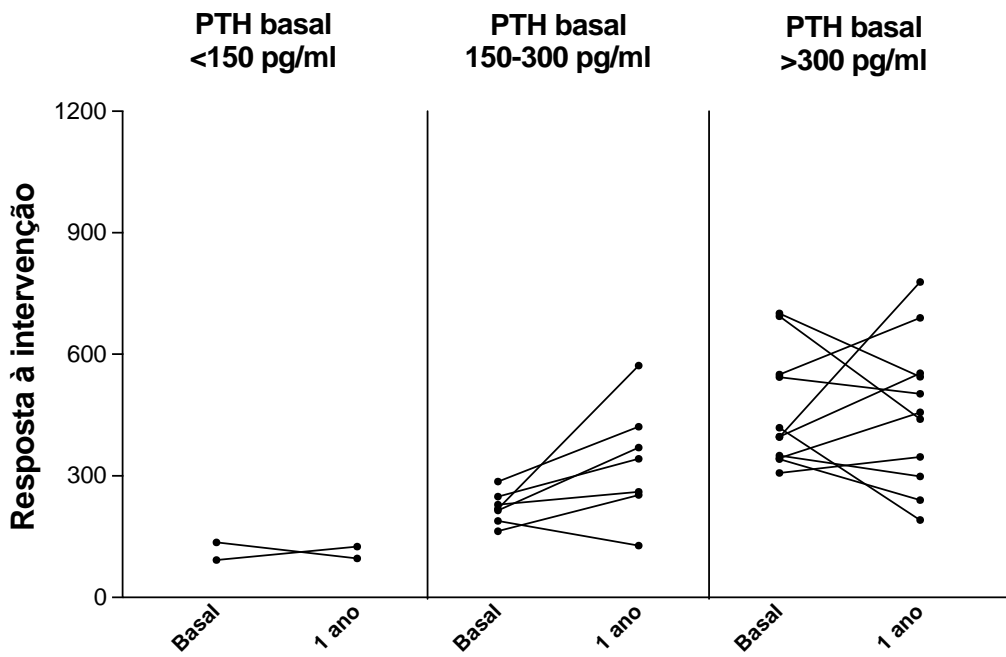


Tabela 5. Alterações laboratoriais durante o acompanhamento

Variáveis					Efeito do tempo	Δ absoluto	Δ percentual	Δ máximo absoluto/percentual
Tempo, meses	0	3	6	12		12	12	
CaT, mg/dl	8,8 ± 0,4	8,9 ± 0,7	8,8 ± 0,5	8,7 ± 0,6	0,545	-0,1(-0,6;0,3)	-1,0(-6,6;3,7)	0,8/9,3
CaT corrigido, mg/dl	9,0 ± 0,6	9,1 ± 0,8	8,9 ± 0,6	9,1 ± 1,0	0,894	-0,1(-0,4;0,4)	-1,1(-4,8;5,3)	3,1/32,7
CaI, mg/dl	4,83 ± 0,31	4,81 ± 0,40	4,72 ± 0,34	4,77 ± 0,37	0,204	-0,05(-0,20;0,08)	-1,07(-4,30;1,54)	0,17/3,29
P, mg/dl	4,5 ± 0,7	4,9 ± 0,7	5,0 ± 0,7	4,8 ± 1,0	0,154	0,1(-0,3;0,5)	2,0(-6,9;15,4)	3,3/75,0
FA, UI/L	90 ± 49	91 ± 44	87 ± 41	92 ± 47	0,162	0(-9,2;20,2)	0,2(-14,7;26,6)	113,0/117,7
25Vit,D, ng/ml	25,5 ± 7,7	30,1 ± 8,7	31,4 ± 10,0	29,3 ± 7,7	0,061	7,8 (3,0;19,1)	14,3(-4,8;40,3)	15,2/113,3
PTH, pg/mL	341 ± 173	347 ± 165	376 ± 170	381 ± 189	0,675	36(-58;139)	20(-28;45)	383,0/113,3
Hb, g/dl	12,0 ± 1,9	11,7 ± 1,4	11,1 ± 1,6 [#]	11,3 ± 2,0	0,020	-0,2(-1,9;0,4)	-1,8(-16,6;2,7)	2,1/20,0

Δ, variação; CaT, cálcio total; Cai, cálcio ionizado; P, fosfato; FA, fosfatase alcalina; 25 Vit,D, 25(OH) vitamina D; PTH, hormônio paratireoidiano; Hb, hemoglobina. Valores expressos como ± SD médio ou mediana (25, 75); Greenhouse-Geisser foi aplicado para análises Cai e P; # p<0,05 vs. basal.

A Tabela 6 mostra os ajustes nas medicações durante o estudo, incluindo o aumento do uso de calcitriol e sevelamer.

Tabela 6. Medicamentos relacionados ao metabolismo mineral e ósseo: alterações durante o estudo

Medicação	Referência	3 m	6 m	12 m	p
Eritropoetina:					
Não usa	9 (45)	6 (30)	6 (30)	4 (20)	0.063
Usa	11 (55)	14 (70)	14 (70)	16 (80)	
Calcitriol:					
Não usa	10 (50)	6 (30)	6 (30)	4 (20)	0.023
Usa	10 (50)	14 (70) [#]	14 (70) [#]	16 (80) [#]	
Colecalciferol:					
Não usa	2 (10)	6 (30)	6 (30)	4 (20)	0.221
Usa	18 (90)	14 (70)	14 (70)	16 (80)	
Cinacalcet:					
Não usa	16 (80)	17 (85)	17 (85)	16 (80)	0.572
Usa	4 (20)	3 (15)	3 (15)	4 (20)	
CaCo₃:					
Não usa	19 (95)	19 (95)	19 (95)	20 (100)	1
Usa	1 (5)	1 (5)	1 (5)	0	
Sevelamer:					
Não usa	7 (35)	5 (25)	5 (25)	1 (5)	0.005
Usa	13 (65)	15 (75)	15 (75)	19 (95)*	
Furosemida:					
Não usa	8 (40)	10 (50)	11 (55)	10 (50)	0.284
Usa	12 (60)	10 (50)	9 (45)	10 (50)	

CaCO₃, carbonato de cálcio. # p<0.05 vs. basal.

5 DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

No presente estudo avaliamos a redução da [DCa] de 3,5 para 2,5 mEq/L em pacientes estáveis em DP. Dois objetivos foram avaliados: 1. Implicações na função cardíaca, avaliada por ecocardiograma após 3 meses da intervenção e 2. Impacto no DMO-DRC, avaliado pela dosagem de marcadores laboratoriais e necessidade de ajuste medicamentoso. Demonstramos uma melhor função cardíaca diastólica em resposta à diminuição da [DCa] de 3,5 para 2,5 mEq/L. Este resultado ocorreu de forma independente da concentração sérica de cálcio, que não se alterou. Com relação ao DMO-DRC, demonstramos que a redução da [DCa] foi segura, embora tenha causado um aumento da concentração de PTH, exigindo um ajuste nas medicações como análogos de vitamina D e quelantes de P. Nossos achados acrescentam à literatura atual dados que sugerem que o uso de uma [DCa] de 2,5 mEq/L deva ser disseminado por permitir melhora da função diastólica em curto período de observação e por sugerir que os calcimiméticos e os análogos da vitamina D sejam capazes de manter o PTH dentro dos valores recomendados em 1 ano de acompanhamento.

Havíamos calculado uma amostra de 34 pacientes, porém tivemos muitos que não realizaram o ecocardiograma (N = 10), reduzindo o tamanho da amostra e reduzindo o poder da análise interpretativa. Podemos elencar alguns motivos para a pequena adesão ao protocolo do estudo. O principal deles foi a falta de flexibilidade para a realização do exame, o que poderia ser feito em apenas um dia da semana, em poucos horários disponíveis. A segunda razão foi a pandemia do COVID-19 que dificultou a inclusão de novos pacientes, uma vez que as consultas, em sua maioria, passaram a ser realizadas de forma virtual e os protocolos de pesquisas ambulatoriais foram suspensos.

Do ponto de vista do desfecho do DMO-DRC, as saídas (N= 12) ocorreram devido às condições inerentes ao método de diálise, incluindo a transferência para HD, por peritonite

ou falha de ultrafiltração. Por ser um período de acompanhamento mais longo, estas saídas não foram uma surpresa e estão de acordo com dados da literatura. Na coorte brasileira de 26 meses (96), ocorreram 33% de saída de pacientes do método durante o período de acompanhamento, principalmente devido a eventos fatais, que foram devidos a causas vasculares na maioria dos casos. Se a morte não for incluída na análise, a peritonite torna-se a causa mais importante de desistência (23% dos casos).

Em relação ao perfil demográfico da amostra, obtivemos dados compatíveis com a literatura tais como IMC, distribuição por sexo e características laboratoriais. Embora tenhamos incluído um número relativamente pequeno de pacientes, as características de nossa amostra refletem aquelas da população brasileira, segundo a coorte BRAZPD, que incluiu 9.905 pacientes, com idade $58,9 \pm 16$ anos, sendo 48% homens (96). Incluímos porcentagem maior de pacientes com glomerulonefrites como etiologia da DRC, provavelmente por tratar-se de estudo realizado em hospital escola que é referência para realização de biópsia renal.

Nos dados clínicos, destaca-se o fato da maioria dos pacientes (89,6%) estarem em DPA, o que reflete a realidade atual desse método dialítico. Estudo brasileiro descreveu que o uso de DPA aumentou substancialmente de 37% para 53%, em 5 anos (96). A prevalência de pacientes diabéticos, no entanto, foi menor em nosso estudo (27,58% vs. 43% nos dados do BRAZPD). A diurese residual média foi de 1.189,6 mL e apenas um paciente era anúrico, o que difere do estudo brasileiro onde somente 63% apresentavam FRR maior do que 100 mL (96).

Quanto ao DMO-DRC, nosso estudo evidenciou que 55% dos pacientes tinham PTH > 300 pg/ml no momento da inclusão e a maioria deles estava em tratamento com cinacalcete ou análogos da vitamina D. Dados da literatura apontam que a doença óssea adinâmica parece ser mais frequente entre os pacientes em DP (97). Um estudo em outro

serviço em São Paulo demonstrou que metade dos pacientes em DP apresentava doença óssea adinâmica, em uma amostra caracterizada por alta prevalência de diabetes (98).

5.1 Desfecho função cardíaca

Do ponto de vista da função cardíaca, foi utilizado o ecocardiograma, que é uma técnica não invasiva e possui boa concordância com a monitorização hemodinâmica invasiva (99). No início do estudo, 10 dos 19 pacientes (52,6%) apresentavam HVE. Após 3 meses, HVE foi detectada em mais 2 (63,2%). A função sistólica estava dentro da normalidade na sua maioria (63,1%). Após a redução da [DCa] não foram detectadas alterações estruturais nas câmaras esquerda e direita assim como na pressão pulmonar. Além disso, a função sistólica do VE foi mantida. No entanto, observamos alterações significativas na pressão de enchimento do ventrículo esquerdo em alguns pacientes, o que levou a uma diminuição do percentual e do grau da disfunção diastólica.

Nos nossos resultados, a pressão de enchimento aumentada reduziu de 21,1% para 5,3% dos pacientes ($p = 0,051$). A DD classificada no início do estudo como normal, DD grau 1 e DD grau 2 mudou de 21,1%, 52,6% e 26,3% para 31,6%, 47,4% e 21,1% após 3 meses respectivamente.

A DD é difícil de caracterizar e refere-se a propriedades mecânicas anormais do miocárdio, incluindo distensibilidade diastólica anormal do VE, enchimento prejudicado e relaxamento lento ou retardado, independentemente de a FE ser normal ou deprimida e independentemente da presença de sintomas (100). Uma vez que DD implica que as miofibrilas não retornam com rapidez ou inteiramente ao seu comprimento de repouso, o ventrículo não pode aceitar sangue em baixas pressões (90). Nessa situação, o enchimento ventricular é lento ou inadequado, a menos que haja aumento da pressão atrial (91). Consequentemente, há uma maior dependência do enchimento através da contração atrial e

pressões atriais mais altas para manter o enchimento ou o débito cardíaco (91). Esses parâmetros foram melhorados em nossos pacientes após uma redução no [Dca], sugerindo que [Dca] mais baixo melhorou a função diastólica em pacientes em DP. Durante a diástole, o ventrículo esquerdo, o átrio esquerdo e as veias pulmonares formam uma câmara comum contínua com o leito capilar pulmonar. No final da diástole, o ventrículo é mais complacente e facilmente distensível, oferecendo resistência mínima ao enchimento ventricular em uma faixa de volume normal.

A importância da [Dca] em diálise e sua correlação com a função cardíaca vem ganhando espaço nos últimos anos. A maioria dos estudos, no entanto, incluiu pacientes em hemodiálise. A influência da [Dca] no risco cardiovascular, bem como na função miocárdica em DP foi previamente demonstrada. Liang et al. demonstraram que uma [Dca] de 2,5 mEq/L estava associada a um número reduzido de eventos cardiovasculares recentes (46). Wang et al. sugeriram que o baixo [Dca] estava associado a uma melhor função cardíaca (47): o padrão de [Dca] de 3,5 mEq/L prejudicou a função cardíaca do VE em pacientes em DP. Se a baixa [Dca] em longo prazo pode melhorar a função cardíaca não se sabe. Tuncer et al. demonstraram uma melhora do relaxamento do VE reduzindo d[Ca] de 3,5 mEq/L para 2,5 mEq/L por apenas um mês em pacientes em CAPD (101).

5.2 Desfecho DMO-DRC

Estudos de biópsia óssea em pacientes em DP que sofreram redução na [DCa] não revelaram alteração no padrão histológico (102). Infelizmente, não temos dados de biópsia óssea para fazer uma comparação justa com os resultados anteriores. No entanto, a maioria de nossos pacientes apresentava hiperparatireoidismo secundário e é improvável que ocorra doença óssea adinâmica nesse cenário.

Um outro estudo que avaliou parâmetros de histomorfometria óssea revelou que a baixa [DCa] melhorou a doença óssea adinâmica apenas em 4 de 10 pacientes em 1 ano. Além disso, os autores observaram que os resultados séricos de Ca, P e histológicos ósseos não diferiram entre [DCa] 3,5 e 2,5 mEq/L (103). Em 2006, um estudo encontrou um aumento de 300% no PTH, associado a um aumento na taxa de formação óssea e uma redução da hipercalcemia após a redução da [DCa] (104). Vale ressaltar que o estudo mencionado reduziu a [DCa] para 1,0 mEq/L, uma solução geralmente não disponível comercialmente, e os pacientes foram acompanhados por um período maior do que no presente estudo.

Nossos resultados mostraram que o aumento de PTH causado pelo uso de [DCa] de 2,5 mEq/L pode ser controlado com um ajuste no uso de calcitriol e sevelamer. A literatura tem mostrado um aumento de PTH pela redução do [DCa] desde o início da década de 1990 (105). Bro et al. (106) revisaram 24 estudos sobre o uso de diferentes [DCa]s em pacientes com CAPD e descobriram que, após tratamento com [DCa] de 2,5 mEq/L, os pacientes com PTH elevado no momento da inclusão no estudo apresentavam maior risco de hiperparatireoidismo secundário. Naquela época, quelantes de fosfato não contendo cálcio e cinacalcete ainda não estavam disponíveis. Hutchinson et al. (105), no entanto, encontraram uma diminuição de PTH após seis meses de tratamento com 2,5 mEq/L [DCa], embora os pacientes estivessem recebendo altas doses de carbonato de cálcio oral.

O uso da solução de DP de 2,5 mEq/L de cálcio não é prescrita com frequência no Brasil, embora seja disponível. Além disso, estudo brasileiro demonstrou que em pacientes em DP com PTH < 150 pg/mL, a conversão para soluções com baixo teor de cálcio (2,5 mEq/L) parece ser uma estratégia simples e eficaz para trazer o PTH para a faixa determinada pelas diretrizes atuais quando comparada com soluções de DP de 3,5 mEq/L de cálcio (107).

Vale salientar que diretrizes internacionais sugerem o uso de [DCa] entre 2,5 e 3,0 mEq/L inclusive para DP (97). Esta recomendação, porém, não parece ser seguida na maioria dos países, segundo dados do DOPPS, o [DCa] de 3,5 mEq/L é prescrito em até 51% na DP (108, 109). No Brasil, isto não é diferente e cerca de 80% dos pacientes fazem uso de soluções contendo 3,5 mEq/L (91).

Apesar de ser um trabalho prospectivo, os resultados deste estudo devem ser interpretados com certas limitações devido, principalmente, ao pequeno tamanho da amostra e ao curto período de seguimento para a observação do desfecho miocárdico. Além disso, a falta de um grupo controle pode reduzir o poder de interpretação dos dados uma vez que não podemos garantir que o efeito observado não pudesse ocorrer sem a necessidade da intervenção.

6 CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

A redução da [DCa] de 3,5 para 2,5 mEq/L em pacientes estáveis em DP foi capaz de melhorar a função diastólica do miocárdio, avaliada por ecocardiograma, em 3 meses de observação. Além disso, esta intervenção não alterou de forma significativa os marcadores do DMO-DRC avaliados, com exceção do PTH, cujo aumento foi controlado com ajuste de medicamentos tais como análogos de vitamina D e quelantes de P.

Desta forma, podemos concluir que a redução da [DCa] de 3,5 para 2,5 mEq/L em pacientes estáveis em DP deva ser incentivada, como preconizam as diretrizes na área, trazendo inclusive, benefícios à função miocárdica. Diante do maior arsenal terapêutico para tratamento de hiperparatireoidismo e da maior disponibilidade destas drogas, é crucial que se divulgue a segurança do uso de [DCa] de 2,5 mEq/L em nosso meio.

7 REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

1. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015;88(5):950-7.
2. 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.
3. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA.* 2019;322(13):1294-304.
4. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(4 Suppl 1):A7-A8.
5. Nerbass FB, Lima HDN, Thome FS, Vieira Neto OM, Lugon JR, Sesso R. Brazilian Dialysis Survey 2020. *J Bras Nefrol.* 2022.
6. Korevaar JC, Feith GW, Dekker FW, van Manen JG, Boeschoten EW, Bossuyt PM, et al. Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: a randomized controlled trial. *Kidney international.* 2003;64(6):2222-8.
7. Chaudhary K, Sangha H, Khanna R. Peritoneal dialysis first: rationale. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2011;6(2):447-56.
8. Powe NR, Jaar B, Furth SL, Hermann J, Briggs W. Septicemia in dialysis patients: incidence, risk factors, and prognosis. *Kidney international.* 1999;55(3):1081-90.
9. Vanholder R, Heering P, Loo AV, Biesen WV, Lambert MC, Hesse U, et al. Reduced incidence of acute renal graft failure in patients treated with peritoneal dialysis compared with hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 1999;33(5):934-40.
10. Goldfarb-Rumyantzev AS, Hurdle JF, Scandling JD, Baird BC, Cheung AK. The role of pretransplantation renal replacement therapy modality in kidney allograft and recipient survival. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2005;46(3):537-49.
11. Abensur H.; Vieira Neto OM. *Dialise Peritoneal: Manual Pratico: Uso diário ambulatorial e hospitalar.* 2 ed. São Paulo: Livraria Balieiro; 2016.
12. Rippe B, Venturoli D, Simonsen O, de Arteaga J. Fluid and electrolyte transport across the peritoneal membrane during CAPD according to the three-pore model. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis.* 2004;24(1):10-27.
13. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(6):1212-8.
14. Wang AY, Sea MM, Ho ZS, Lui SF, Li PK, Woo J. Evaluation of handgrip strength as a nutritional marker and prognostic indicator in peritoneal dialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(1):79-86.
15. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(10):2158-62.
16. Liao CT, Chen YM, Shiao CC, Hu FC, Huang JW, Kao TW, et al. Rate of decline of residual renal function is associated with all-cause mortality and technique failure in patients on long-term peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(9):2909-14.
17. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT, et al. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(6):1293-302.

18. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN, Group CPDS. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2001;12(10):2158-62.
19. Fan SL, Pile T, Punzalan S, Raftery MJ, Yaqoob MM. Randomized controlled study of biocompatible peritoneal dialysis solutions: effect on residual renal function. *Kidney international*. 2008;73(2):200-6.
20. Haag-Weber M, Kramer R, Haake R, Islam MS, Prischl F, Haug U, et al. Low-GDP fluid (Gambrosol trio) attenuates decline of residual renal function in PD patients: a prospective randomized study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(7):2288-96.
21. Bettari L, Fiuzat M, Felker GM, O'Connor CM. Significance of hyponatremia in heart failure. *Heart failure reviews*. 2012;17(1):17-26.
22. Bavishi C, Ather S, Bambhroliya A, Jneid H, Virani SS, Bozkurt B, et al. Prognostic significance of hyponatremia among ambulatory patients with heart failure and preserved and reduced ejection fractions. *The American journal of cardiology*. 2014;113(11):1834-8.
23. Longenecker JC, Coresh J, Klag MJ, Levey AS, Martin AA, Fink NE, et al. Validation of comorbid conditions on the end-stage renal disease medical evidence report: the CHOICE study. *Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD*. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2000;11(3):520-9.
24. Trinh E, Chan CT, Perl J. Dialysis modality and survival: Done to death. *Semin Dial*. 2018;31(4):315-24.
25. Noordzij M, Korevaar JC, Bos WJ, Boeschoten EW, Dekker FW, Bossuyt PM, et al. Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk: peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(9):2513-20.
26. 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.
27. Moe SM. Management of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2004;24(3):209-16.
28. Schmitt CP, Schaefer F, Huber D, Zahn I, Veldhuis JD, Ritz E, et al. 1,25(OH)₂-vitamin D₃ reduces spontaneous and hypocalcemia-stimulated pulsatile component of parathyroid hormone secretion. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(1):54-62.
29. Montenegro J, Saracho R, Gonzalez O, Moina I, Martinez I. Reversibility of parathyroid gland suppression in CAPD patients with low i-PTH levels. *Clinical nephrology*. 1997;48(6):359-63.
30. Rodriguez-Carmona A, Selgas R, Martinez ME, Orti F, Miguel JL, Salinas M, et al. Characteristics of the peritoneal mass transfer of parathormone in patients under continuous ambulatory peritoneal dialysis therapy. *Nephron*. 1984;37(1):21-4.
31. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2000;36(6):1115-21.
32. Kurz P, Monier-Faugere MC, Bognar B, Werner E, Roth P, Vlachoianis J, et al. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney international*. 1994;46(3):855-61.
33. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PK, Lui SF, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2003;14(1):159-68.
34. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
35. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality:

evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(3):770-9.

36. 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. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;46(5):925-32.

37. London GM, Guerin AP, Verbeke FH, Pannier B, Boutouyrie P, Marchais SJ, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(2):613-20.

38. 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.

39. van der Sande FM, Ter Meulen KJA, Kotanko P, Kooman JP. Dialysate Calcium Levels: Do They Matter? *Blood Purif*. 2019;47(1-3):230-5.

40. Wang AY. Calcium balance and negative impact of calcium load in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2014;34(4):345-52.

41. Bushinsky DA. Contribution of intestine, bone, kidney, and dialysis to extracellular fluid calcium content. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5 Suppl 1:S12-22.

42. Moe SM. Confusion on the complexity of calcium balance. *Semin Dial*. 2010;23(5):492-7.

43. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney international*. 2005;67(3):1179-87.

44. Simonsen O, Venturoli D, Wieslander A, Carlsson O, Rippe B. Mass transfer of calcium across the peritoneum at three different peritoneal dialysis fluid Ca²⁺ and glucose concentrations. *Kidney Int*. 2003;64(1):208-15.

45. Sun J WR, Yu K, Wang Q, Wang X. The Effect of Low Calcium Dialysate on Calcium - Phosphate Metabolism and Its Correlation With Other Coefficient Factors in CAPD

Dialysis & Transplantation. 2009;38(8):320-3.

46. Liang J, Wang Z, Liu G, Zhan J, Jiang L, Jiang Z. Association of dialysate calcium concentration with fetuin A level and carotid intima-media thickness in peritoneal dialysis patients. *Renal failure*. 2014;36(1):65-8.

47. Wang Z, Wen Y, Liang J, Liang X, Shi W. The influence of low calcium dialysate on left ventricular diastolic function in peritoneal dialysis patients. *Renal failure*. 2016;38(10):1665-71.

48. Cao XY, Zhou JH, Cai GY, Ding R, Tang L, Wu D, et al. Long term effects on mineral and bone metabolism by low versus standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(2):2031-7.

49. Jin L, Zhou J, Shao F, Yang F. Long-term effects on PTH and mineral metabolism of 1.25 versus 1.75 mmol/L dialysate calcium in peritoneal dialysis patients: a meta-analysis. *BMC nephrology*. 2019;20(1):213.

50. Stein A, Baker F, Moorhouse J, Walls J. Peritonitis rate: traditional versus low calcium dialysate. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1995;26(4):632-3.

51. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2011;305(11):1119-27.

52. 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. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1995;25(3):452-60.

53. Weinreich T, Ritz E, Passlick-Deetjen J. Long-term dialysis with low-calcium solution (1.0 mmol/L) in CAPD: effects on bone mineral metabolism. Collaborators of the Multicenter Study

Group. Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis. 1996;16(3):260-8.

54. LeBoeuf A, Mac-Way F, Utescu MS, De Serres SA, Douville P, Desmeules S, et al. Impact of dialysate calcium concentration on the progression of aortic stiffness in patients on haemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(11):3695-701.

55. Demirci MS, Ozkahya M, Asci G, Sevinc E, Yilmaz M, Demirci C, et al. The influence of dialysate calcium on progression of arterial stiffness in peritoneal dialysis patients. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2009;29 Suppl 2:S15-7.

56. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int*. 2014;85(1):49-61.

57. Ortiz A, Covic A, Fliser D, Fouque D, Goldsmith D, Kanbay M, et al. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet*. 2014;383(9931):1831-43.

58. Lukowsky LR, Mehrotra R, Kheifets L, Arah OA, Nissenson AR, Kalantar-Zadeh K. Comparing mortality of peritoneal and hemodialysis patients in the first 2 years of dialysis therapy: a marginal structural model analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):619-28.

59. Moradi H, Vaziri ND, Kashyap ML, Said HM, Kalantar-Zadeh K. Role of HDL dysfunction in end-stage renal disease: a double-edged sword. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2013;23(3):203-6.

60. Hage FG, Venkataraman R, Zoghbi GJ, Perry GJ, DeMattos AM, Iskandrian AE. The scope of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(23):2129-40.

61. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.

62. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, Kurth T, Levey AS, Salem D, et al. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Archives of internal medicine*. 2007;167(11):1130-6.

63. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*. 2003;42(5):1050-65.

64. Zhan X, Chen Y, Yan C, Liu S, Deng L, Yang Y, et al. Apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio and mortality among incident peritoneal dialysis patients. *Lipids in health and disease*. 2018;17(1):117.

65. Sato Y, Fujimoto S, Toida T, Nakagawa H, Yamashita Y, Iwakiri T, et al. Apoprotein B/Apoprotein A-1 Ratio and Mortality among Prevalent Dialysis Patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2016;11(5):840-6.

66. Couser WG, Riella MC. World Kidney Day 2011 - Protect your kidneys, save your heart. *Archives of medical science : AMS*. 2011;7(1):1-4.

67. Honda H, Hirano T, Ueda M, Kojima S, Mashiba S, Hayase Y, et al. Associations among apolipoproteins, oxidized high-density lipoprotein and cardiovascular events in patients on hemodialysis. *PloS one*. 2017;12(5):e0177980.

68. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Diez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*. 2011;80(6):572-86.

69. Selby NM, Fialova J, Burton JO, McIntyre CW. The haemodynamic and metabolic effects of hypertonic-glucose and amino-acid-based peritoneal dialysis fluids. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007;22(3):870-9.

70. Zeier M, Schwenger V, Deppisch R, Haug U, Weigel K, Bahner U, et al. Glucose degradation products in PD fluids: do they disappear from the peritoneal cavity and enter the systemic circulation? *Kidney international*. 2003;63(1):298-305.
71. Kocak H, Gumuslu S, Sahin E, Ceken K, Gocmen YA, Yakupoglu G, et al. Advanced oxidative protein products are independently associated with endothelial function in peritoneal dialysis patients. *Nephrology*. 2009;14(3):273-80.
72. Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, Lai KB, Chung KY, Leung CB, et al. Endotoxemia is related to systemic inflammation and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(2):431-6.
73. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, O'Dea R, Murray DC, et al. Mode of dialysis therapy and mortality in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1998;9(2):267-76.
74. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, D'Amico M, Del Vecchio L, Limido A, et al. Survival and development of cardiovascular disease by modality of treatment in patients with end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2001;12(11):2411-7.
75. Ganesh SK, Hulbert-Shearon T, Port FK, Eagle K, Stack AG. Mortality differences by dialysis modality among incident ESRD patients with and without coronary artery disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2003;14(2):415-24.
76. Taddei S, Nami R, Bruno RM, Quatrini I, Nuti R. Hypertension, left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. *Heart Fail Rev*. 2011;16(6):615-20.
77. Chen SC, Su HM, Hung CC, Chang JM, Liu WC, Tsai JC, et al. Echocardiographic parameters are independently associated with rate of renal function decline and progression to dialysis in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(12):2750-8.
78. Henkel DM, Malouf JF, Connolly HM, Michelena HI, Sarano ME, Schaff HV, et al. Asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in patients with severe aortic stenosis: characteristics and outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(22):2325-9.
79. Stallworthy EJ, Pilmore HL, Webster MW, Sidhu KK, Curry EM, Brown P, et al. Do echocardiographic parameters predict mortality in patients with end-stage renal disease? *Transplantation*. 2013;95(10):1225-32.
80. Shlipak MG, Lash JP, Yang W, Teal V, Keane M, Cappola T, et al. Symptoms characteristic of heart failure among CKD patients without diagnosed heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2011;17(1):17-23.
81. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39 e14.
82. Jenkins C, Bricknell K, Chan J, Hanekom L, Marwick TH. Comparison of two- and three-dimensional echocardiography with sequential magnetic resonance imaging for evaluating left ventricular volume and ejection fraction over time in patients with healed myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2007;99(3):300-6.
83. Quiroga B, Villaverde M, Abad S, Vega A, Reque J, Lopez-Gomez JM. Diastolic dysfunction and high levels of new cardiac biomarkers as risk factors for cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients. *Blood Purif*. 2013;36(2):98-106.
84. Chen S, Yuan J, Qiao S, Duan F, Zhang J, Wang H. Evaluation of left ventricular diastolic function by global strain rate imaging in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a simultaneous speckle tracking echocardiography and cardiac catheterization study. *Echocardiography*. 2014;31(5):615-22.
85. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194-202.

86. Sorop O, Heinonen I, van Kranenburg M, van de Wouw J, de Beer VJ, Nguyen ITN, et al. Multiple common comorbidities produce left ventricular diastolic dysfunction associated with coronary microvascular dysfunction, oxidative stress, and myocardial stiffening. *Cardiovasc Res.* 2018;114(7):954-64.
87. Ogawa T, Nitta K. Clinical Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *Contrib Nephrol.* 2018;195:81-91.
88. Hung MJ, Yang NI, Wu IW, Cheng CW, Liu PC, Chen SJ, et al. Three-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular remodeling in predialysis chronic kidney disease patients. *J Nephrol.* 2012;25(1):96-106.
89. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(3):347-54.
90. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med.* 2004;55:373-94.
91. Weissheimer R, Bucharles SGE, Truyts CAM, Jorgetti V, Figueiredo AE, Barrett P, et al. High prevalence of biochemical disturbances of chronic kidney disease - mineral and bone disorders (CKD-MBD) in a nation-wide peritoneal dialysis cohort: are guideline goals too hard to achieve? *J Bras Nefrol.* 2021;43(2):173-81.
92. Demura S, Sato S, Kitabayashi T. Percentage of total body fat as estimated by three automatic bioelectrical impedance analyzers. *Journal of physiological anthropology and applied human science.* 2004;23(3):93-9.
93. Zhu F, Kuhlmann MK, Kaysen GA, Sarkar S, Kaitwatcharachai C, Khilnani R, et al. Segment-specific resistivity improves body fluid volume estimates from bioimpedance spectroscopy in hemodialysis patients. *Journal of applied physiology.* 2006;100(2):717-24.
94. Singh A, Ward RP. Appropriate Use Criteria for Echocardiography: Evolving Applications in the Era of Value-Based Healthcare. *Current cardiology reports.* 2016;18(9):93.
95. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314.
96. 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.
97. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDWG. 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.
98. de Oliveira RA, Barreto FC, Mendes M, dos Reis LM, Castro JH, Britto ZM, et al. Peritoneal dialysis per se is a risk factor for sclerostin-associated adynamic bone disease. *Kidney Int.* 2015;87(5):1039-45.
99. Ladeiras-Lopes R, Araujo M, Sampaio F, Leite-Moreira A, Fontes-Carvalho R. The impact of diastolic dysfunction as a predictor of cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Rev Port Cardiol.* 2019;38(11):789-804.
100. Deswal A. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: mechanisms and epidemiology. *Curr Cardiol Rep.* 2005;7(3):178-83.
101. Tuncer M, Ermis C, Suleymanlar G, Yakupoglu G, Ersoy FF. Low calcium dialysate increases cardiac relaxation in CAPD patients. *Perit Dial Int.* 2002;22(6):714-8.
102. Sanchez C, Lopez-Barea F, Sanchez-Cabezudo J, Bajo A, Mate A, Martinez E, 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(6):1587-93.
103. Pagliari B, Baretta A, De Cristofaro V, Sama F, Cantaluppi A, Martis L, 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(4):326-9.

104. Haris A, Sherrard DJ, Hercz G. Reversal of adynamic bone disease by lowering of dialysate calcium. *Kidney Int.* 2006;70(5):931-7.
105. Hutchison AJ, Freemont AJ, Boulton HF, Gokal R. Low-calcium dialysis fluid and oral calcium carbonate in CAPD. A method of controlling hyperphosphataemia whilst minimizing aluminium exposure and hypercalcaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7(12):1219-25.
106. Bro S, Brandi L, Dagaard H, Olgaard K. Calcium concentration in the CAPD dialysate: what is optimal and is there a need to individualize? *Perit Dial Int.* 1997;17(6):554-9.
107. Moraes TP, Bucharles SG, Ribeiro SC, Frumento R, Riella MC, Pecoits-Filho R. Low-calcium peritoneal dialysis solution is effective in bringing PTH levels to the range recommended by current guidelines in patients with PTH levels < 150 pg/dL. *J Bras Nefrol.* 2010;32(3):275-80.
108. Wang AY, Zhao J, Bieber B, Kanjanabuch T, Wilkie M, Marshall MR, et al. International comparison of peritoneal dialysis prescriptions from the Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS). *Perit Dial Int.* 2020;40(3):310-9.
109. Wang J, Bieber BA, Hou FF, Port FK, Anand S. Mineral and bone disorder and management in the China Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Chin Med J (Engl).* 2019;132(23):2775-82.

8 ANEXOS

18 **Abstract**

19 **Background:** The dialysate calcium concentration -d[Ca]- affects calcium balance and might impair ventricular
20 relaxation. Intracellular calcium handling might cause diastolic dysfunction (DD). Although guidelines
21 recommend a d[Ca] of 1.25mmol/L, 1.75 mmol/l is frequently used for patients on peritoneal dialysis (PD). We
22 tested the hypothesis that reducing d[Ca] in patients on PD would improve DD.

23 **Methods:** Two-dimensional speckle-tracking echocardiography was performed by a well-trained cardiologist at
24 baseline and after 3 months, following a reduction of d[Ca] from 1.75 mmol/L to 1.25 mmol/L. Diastolic function
25 was classified as normal, impaired ventricular relaxation, and restrictive pattern. Impaired left ventricular filling
26 capacity also denotes DD. Demographic, clinical, and biochemical parameters were evaluated.

27 **Results:** We included 19 patients (age 55 ± 17 years, 57.9% women, 21.1% diabetic, 84.2% on automatic PD).
28 From baseline to 3 months, there was no change in any biochemical parameter. Left ventricular ejection fraction
29 remained stable (from 58.4 ± 7.7 to 56.5 ± 8.1 , $p=0.192$). From baseline to 3 months, diastolic function classified
30 at baseline as normal, impaired ventricular relaxation, and restrictive pattern changed from 21.1%, 52.6% and
31 26.3% to 31.6%, 47.4% and 21.1%, respectively ($p=0.001$). Increased filling pressure changed from 21.1% to
32 5.3% of patients ($p=0.051$).

33 **Conclusions:** the reduction of d[Ca] could improve DD in patients on PD. This result might be related to a new
34 set point of calcium myocardium homeostasis in these patients. Whether a 1.25 mmol/L d[Ca] may detain the
35 development of heart failure and reduce cardiovascular in this population deserves further investigation.

36

37 **Keywords** echocardiogram; end-stage renal disease; cardiac function; diastolic function.

38

39

40 **Statements and Declarations**

41 **Conflict of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

42

43 **Funding:** RMAM, MEFC, FMC and RME are supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento

44 Científico e Tecnológico – CNPQ. This financial support had no role in study design; collection, analysis, and

45 interpretation of data; writing the report; and the decision to submit the report for publication.

46

47 **INTRODUCTION**

48 Patients with chronic kidney disease (CKD) have elevated rates of cardiovascular morbidity and
49 mortality, attributable to traditional and nontraditional risk factors such as bone mineral disease and anemia
50 [1]. Although there have been a major technologic improvement in dialysis therapies, this population has a
51 cardiovascular death rate 5-25 times higher than that observed in the general population [2].

52 Peritoneal dialysis (PD) is a continuous therapy that allows the maintenance of fluid, toxins and
53 electrolyte balance, leading to the preservation of residual kidney function [3]. However, several PD-associated
54 factors lead to an increased cardiovascular risk, mainly due to glucose overload, causing changes in the lipid
55 profile, hyperinsulinemia and formation of advanced glycation end products [4]. The complex interaction
56 between these risk factors causes a high prevalence of abnormalities of cardiac structure and function in
57 patients with CKD [5].

58 Reliable and accessible tools that can early detect changes in cardiac function may facilitate the
59 understanding and management of CVD in patients with CKD. Despite a high prevalence of cardiovascular
60 insults and progressive symptoms of heart failure, less than 15% of patients in dialysis have detectable systolic
61 dysfunction [6]. Hence, the majority of CKD patients will develop heart failure with preserved left ventricular
62 function and different degrees of diastolic function [7,8].

63 Calcium (Ca) is a key messenger in the contraction of muscle, including the myocardium. At the
64 myocyte level, changes in Ca homeostasis cause an increased diastolic cytosolic Ca, which leads to
65 abnormalities in both active relaxation and passive stiffness. Ca is the central element of excitation-contraction
66 coupling, so that hypercalcemia impairs the relaxation [9]. It has been described an association between serum
67 Ca and ventricular end-diastolic diameter [10], and other parameters of myocardial relaxation [11].

68 The impact of the different d[Ca] in patients on PD remains poorly evaluated. Although guidelines do
69 recommend using a d[Ca] of 1.25-1.5 mmol/L [12,13], there is a great prescription variability across countries,
70 and the d[Ca] of 1.75 mmol/L is prescribed to up to 51% of patients on PD [14]. In the current study we tested
71 the hypothesis that reducing the d[Ca] from 1.75 mmol/L to 1.25 mmol/L would decrease diastolic dysfunction
72 (DD), quantified by two-dimensional Speckle-tracking echocardiography, in patients on PD.

73

74 **METHODS**

75 **Study Population and design of the study**

76 This was a single-center study in which patients were evaluated at baseline, using a 1.75 mmol/L
77 d[Ca] and after switch to the 1.25 mmol/L d[Ca] for at least 3 months but no longer than 6 months. All
78 prevalent patients on PD in the Institution were invited to participate. The inclusion criteria were patients >18
79 years old who were on PD for at least 6 months. Exclusion criteria were active episodes of decompensated
80 heart failure or acute coronary syndrome, atrial fibrillation or another arrhythmia, and poor echocardiographic
81 image quality. A total of 26 patients were selected after screening. After exclusions due to arrhythmia (N=2),
82 cardiac failure (N=2), and refusal to participate (N=3), the final sample included 19 patients.

83 The Local Institution Review Board at the Hospital da Clinicas da Universidade de São Paulo
84 (Cappesq# 30284714.0.0000.0068) has approved the study protocol, which was conducted in accordance with
85 the Declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent to participate in the study.

86

87 **Laboratory Measurements**

88 Biochemical analysis was performed at baseline and 3 months after the d[Ca] has changed. All
89 biochemical analyses were done according to standard techniques and included: hemoglobin (Reference range
90 – RR: 13.5-17.5 g/dl for men and 12.0-15.5 g/dl for women), total Ca and phosphate (P) (RR 8.4 - 10.2 mg/dl,
91 and 2.7- 4.5 mg/dl, respectively), ionized Ca (RR 4.73-5.29 mg/dl), alkaline phosphatase (AP) (RR 35-104 U/L
92 in women and 40-129 U/L in men), troponin (RR < 0.03 ng/mL), 25OH-vitamin D (RR 30 - 100 ng/ml), and
93 brain natriuretic peptide (BNP – RR < 70 pg/mL). Parathyroid hormone (PTH) was measured by
94 chemiluminescence immunoassay (RR 11–65 pg/mL; Roche immunoassay analyzer, Roche Diagnostics,
95 Germany).

96

97 **Bioimpedance analysis (BIA)**

98 The multi-frequency segmental BIA was performed using the InBody 720® equipment (Biospace Co,
99 Ltd, Seoul, Korea). The measurement was performed at baseline and 3 months after the intervention. This
100 device evaluates the amount of intracellular and extracellular body water in the different segments of the body,
101 through the passage of an alternating electric current at different frequencies detected by electrodes that are
102 placed on the ankles and hands. This technique was previously validated (accuracy of 0.5% and repeatability
103 0.3%) [15] for measurements of body fluids and has a close correlation with the gold standard of volume
104 assessment in dialysis patients, as methods of diluting markers (Deuterium and sodium bromide) or magnetic
105 resonance imaging [16].

106 The procedure was performed with the patient in the supine position. Electrodes were placed on the
107 ankles and hands (first and third fingers) according to the manufacturer's manual. The patient was instructed to
108 remove metal objects and to remain in a comfortable position and as immobile as possible. The parameters
109 evaluated were total body water (TBW), extracellular water (ECW), intracellular water (ICW), and the
110 TBW/ECW ratio (normal values are between 0.36 to 0.39 \geq 0.40 indicates hypervolemia).

111

112 **Echocardiographic Measurements**

113 An experienced cardiologist blinded to the study design performed and analyzed all exams. Two-
114 dimensional echocardiography was performed in the left lateral decubitus position in both experimental
115 situations (d[Ca] 1.75 and 1.25 mmol/L). The cardiologist obtained the following echocardiography images:
116 the standard apical 2-, 3- and 4-chamber views. The images were obtained (1.5–3.6 MHz 3 S probe, Vivid I;
117 GE Medical Systems, Sonigen, Germany).

118 Images and parameters were evaluated according to the American Society of Echocardiography. The
119 LVEF was calculated using Simpson's biplane method. Left ventricular mass index was determined as the ratio
120 of left ventricular mass to body surface area. Left ventricular hypertrophy (LVH) was present when index mass
121 was $> 116 \text{ g/m}^2$ for men and $> 96 \text{ g/m}^2$ for women [17].

122 Presence of diastolic dysfunction was determined after evaluating the following parameters: peak E-
123 wave velocity (cm/sec), peak A-wave velocity (cm/sec), wave deceleration time (wave E), and duration of
124 wave A. Diastolic function was then classified as normal (without dysfunction), alteration of left ventricular
125 relaxation, and restrictive pattern, according to previous guidelines established by the American Society of
126 Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [17,18]. DD refers to impaired left
127 ventricular filling capacity due to abnormalities in relaxation or stiffness of the myocardium. The reference
128 ranges for the structural and functional echocardiography variables used to assess DD have been derived from
129 studies employing transthoracic echocardiography parameters.

130

131 **Statistical analysis**

132 The results are presented as the mean \pm SD or median and (25–75) quartiles depending on the normality
133 of the data. Comparisons between continuous variables while using D[Ca] 1.75 and D[Ca] 1.25 mmol/L were
134 done using paired t-test or Wilcoxon test according to the Gaussian distribution. We used the McNemar test to

135 compare categorical variables before and after the intervention. Correlations between independent variables were
136 tested by Spearman coefficients.

137 A p-value < 0.05 was considered significant. Analyses were performed with the use of SPSS 21.0 (SPSS
138 Inc., Chicago, Ill., USA) and GraphPad Prism® software version 9.0 (GraphPad Software, Inc., Calif., USA).

139

140 **RESULTS**

141 A total of 19 were included in the study and 16 (84,2%) were in automated PD. They aged 55 ± 17
142 years, (11 women, 57,9%), and were on PD for a median time of 10.4 (3.7, 17.0) months. Primary kidney
143 disease was chronic glomerulonephritis in 12 patients (63.1%), hypertension in 2 patients (10.5%), diabetes in
144 4 patients (21.1%), and adult polycystic kidney disease in 1 patient (5.3%). Previous cardiovascular events
145 were identified in 3 patients (15,8%) and most of the patients were treating systemic hypertension (68.4%). At
146 the study entry systolic and diastolic blood pressure were 128.8 ± 21.3 and 76.0 ± 12.5 mmHg, respectively.
147 Anti-hypertensive medication in use included β -blocker (42.1%), calcium antagonist (36,8 %), and
148 angiotensin-converting enzyme inhibitors or block aldosterone receptor blocker (ACE/ARB) (57.9%). Residual
149 diuresis was 1,307 ml (from 400 to 2,160 ml). One patient was anuric. During the follow-up, the doses of
150 antihypertensive medication did not change, and blood pressure levels remain stable for both systolic
151 ($p=0.468$) and diastolic ($p=0.363$) levels.

152 Table 1 shows laboratory and body composition changes from pre- to post- d[Ca] change. During the
153 follow-up, diuresis volume reduced.

154 Echocardiographic parameters are shown in Table 2. At baseline 10 out of 19 patients (52.6 %) had
155 LVH. After 3 months LVH was detected in 2 more patients (63.2%). Systolic function was within the normal
156 range in most patients (63.15%). After changing the d[Ca] there were no structural changes detected in both
157 left and right chambers, and in the pulmonary pressure. In addition, left ventricular systolic function was
158 maintained. Significant changes were detected in left ventricular filling pressure, which led to a decreased in
159 the percentage and in the grade of DD, as shown in Table 2 and Figure 1.

160

161 **DISCUSSION**

162 In the present study, we demonstrated a better diastolic cardiac function in response to a decrease in
163 d[Ca] from 1.75 to 1.25 mmol/L in patients on PD. This result was independent of the serum calcium
164 concentration, which did not change. The improvement of diastolic echocardiographic parameters may be

165 related to a new set point of calcium myocardium homeostasis in these patients. We can speculate that
166 improvement of left ventricular relaxation mediated by low d[Ca] might detain the development of heart failure
167 in dialytic patients.

168 Sidney Ringer discovered in the 1880s that Ca is essential for the heart's contraction, and many roles
169 of Ca in the cell continue to astonish us. The myocardium uses Ca in a positive feedback loop to trigger
170 contraction. Ca is a crucial element in cardiac systolic and diastolic function [4] and hypercalcemia impairs
171 especially myocardium relaxation [9]. Therefore, there might be a link between high Ca concentration, worse
172 ventricular relaxation, DD, and the development of clinical manifestation of heart failure with preserved
173 LVEF.

174 The reason for the recommendation of a 1.25-1.5 mmol/L d[Ca] [12] is mostly based on historical
175 record rather than outcome data. To date, there is no evidence to strongly supports that a particular d[Ca] is
176 safer, more effective or leads to fewer complications [12]. Data from the Dialysis Practice Patterns and Results
177 Study (DOPPS) show that there is still a considerable percentage of patients on PD receiving dialysis with
178 d[Ca] of 1.75 mmol/L [19], which is also true for Brazil [20].

179 Similarly to our results, Tuncer et al. have shown an improvement of LV relaxation by reducing d[Ca]
180 from 1.75 mmol/L to 1.25 mmol/L for only a month in patients on continuous ambulatory PD [11]. Taken
181 together, this result and ours are pointing to a short-time effect on diastolic function by reducing the d[Ca].
182 Whether this result will maintain in long-term follow-up deserves further evaluation.

183 The prevalence of DD is becoming more frequent than systolic dysfunction. According to a recent
184 systematic review, DD affects approximately 36% of the population older than 60 years [21]. Importantly, not
185 all patients with DD develop clinical heart failure. Diastolic heart failure occurs more often in heart failure with
186 an LV ejection fraction of more than 50% [22]. DD is associated with a 3.53-fold higher risk of combined
187 events of MACE and death and a 3.13-fold increased risk of death [23]. Patients with CKD have a high burden
188 of cardiovascular risk factors closely related to accelerated atherosclerosis, left ventricular dilatation with
189 hypertrophy, systolic dysfunction, and high left ventricular filling pressure [24]. In line with these findings,
190 most of our patients were hypertensive and had LVH and, although EF was normal in 63.15%, DD was found
191 in 78.9% of cases. As explained by Ogawa and Nitta [25], the central mechanism of left ventricular DD is LVH
192 with myocardial interstitial fibrosis, which induces myocardial stiffness and impairs heart function during
193 diastole. Left ventricular DD causes an increase in left ventricular filling pressure, which may lead to

194 pulmonary congestion. Structural changes combined with anemia and hyperparathyroidism promote
195 maladaptive LVH, leading to systolic and DD [26].

196 Echocardiography, a non-invasive technique, allows the assessment of multiple indices of diastolic
197 function, with good concordance with invasive hemodynamic monitoring [24]. However, no single
198 echocardiographic parameter is considered sufficiently accurate and reproducible to establish the diagnosis of
199 DD [27]. DD is difficult to characterize, and refers to abnormal mechanical properties of the myocardium,
200 including abnormal LV diastolic distensibility, impaired filling, and slow or delayed relaxation, regardless of
201 whether the EF is normal or depressed and regardless the presence of symptoms [28]. Since DD implies that
202 the myofibrils do not rapidly or entirely return to their resting length, the ventricle cannot accept blood at low
203 pressures [26]. In this situation, the ventricular filling is slow or inadequate unless there is an increase in the
204 atrial pressure [20]. Consequently, there is an increased dependence on filling through the atrial contraction
205 and higher atrial pressures to maintain filling or cardiac output [20]. During diastole, the left ventricle, the left
206 atrium, and the pulmonary veins form a common chamber continuous with the pulmonary capillary bed [29].
207 In late diastole, the ventricle is most compliant and easily distensible, offering minimal resistance to ventricular
208 filling over a normal volume range [29]. The active phase is myocyte dependent and relies on the rapid decline
209 in $[Ca^{2+}]$ at the beginning of diastole, leading to dissociation of the thick and thin filaments. In the subsequent
210 passive phases of diastole, the pressure gradient distends the ventricle [30].

211 Our results need to be interpreted considering some limitations: it was a single-center study that
212 included a small number of patients, with a short follow-up. Strengths of our study rely upon having included
213 patients on automatic PD, the most applied technique nowadays, echocardiography was performed by the same
214 expert observer, and the same researcher followed all patients during the study.

215 In conclusion, we demonstrated that low $d[Ca]$ was associated with better left ventricular diastolic
216 function in a short-time evaluation, suggesting that this dialysate could be a candidate strategy to reduce CVD
217 mortality in PD patients.

218

219 **Acknowledgments**

220 We would like to thank the clinical staff of the peritoneal dialysis at the Hospital das Clinicas for all the
221 support and encouragement in carrying out this research.

222

223 **Availability of data and materials**

224 All data supporting the findings of this study are available within the article. Raw data are available at
225 <https://www.scidb.cn/en/datalist>.

226

227 **Authors' contributions**

228 The authors contributions were as follows: 1. Conception or design, or analysis and interpretation of data, or
229 both: MCTP, TAM, RME; 2. Drafting the article or revising it: MCTP, FMC, RME; 3. Providing intellectual
230 content of critical importance to the work described: MEFC, RMAM, FMC, RME; 4. Final approval of the
231 version to be published: MCTP, TAM, EAG, HA, BJP, FMC, RMAM, RME

232

233 **REFERENCES**

- 234 1. Garcia-Lopez E, Carrero JJ, Suliman ME, Lindholm B, Stenvinkel P (2007) Risk factors for cardiovascular
235 disease in patients undergoing peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 27 Suppl 2:S205-209
- 236 2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ (1998) Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J*
237 *Am Soc Nephrol* 9 (12 Suppl):S16-23
- 238 3. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN, Group CPDS (2001) Relative contribution of residual renal function
239 and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 12
240 (10):2158-2162
- 241 4. Wang AY, Brimble KS, Brunier G, Holt SG, Jha V, Johnson DW, Kang SW, Kooman JP, Lambie M, McIntyre
242 C, Mehrotra R, Pecoits-Filho R (2015) ISPD Cardiovascular and Metabolic Guidelines in Adult Peritoneal
243 Dialysis Patients Part I - Assessment and Management of Various Cardiovascular Risk Factors. *Perit Dial Int* 35
244 (4):379-387. doi:10.3747/pdi.2014.00279
- 245 5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ (1998) Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal
246 disease. *Am J Kidney Dis* 32 (5 Suppl 3):S112-119. doi:10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470
- 247 6. Stallworthy EJ, Pilmore HL, Webster MW, Sidhu KK, Curry EM, Brown P, Scaria A (2013) Do
248 echocardiographic parameters predict mortality in patients with end-stage renal disease? *Transplantation* 95
249 (10):1225-1232. doi:10.1097/TP.0b013e31828dbbbe
- 250 7. de Bie MK, Ajmone Marsan N, Gaasbeek A, Bax JJ, Groeneveld M, Gabreels BA, Delgado V, Rabelink TJ,
251 Schaliq MJ, Jukema JW (2012) Left ventricular diastolic dysfunction in dialysis patients assessed by novel
252 speckle tracking strain rate analysis: prevalence and determinants. *Int J Nephrol* 2012:963504.
253 doi:10.1155/2012/963504
- 254 8. Park M, Hsu CY, Li Y, Mishra RK, Keane M, Rosas SE, Dries D, Xie D, Chen J, He J, Anderson A, Go AS,
255 Shlipak MG, Chronic Renal Insufficiency Cohort Study G (2012) Associations between kidney function and
256 subclinical cardiac abnormalities in CKD. *J Am Soc Nephrol* 23 (10):1725-1734. doi:10.1681/ASN.2012020145
- 257 9. Virtanen VK, Saha HH, Groundstroem KW, Seppala ES, Pasternack AI (1998) Calcium infusion and left
258 ventricular diastolic function in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 13 (2):384-388
- 259 10. Poudel K, Shah AM, Michos ED, Folsom AR, Konety S, Lutsey PL (2020) Association of serum calcium
260 and phosphorus with measures of left ventricular structure and function: The ARIC study. *Nutr Metab*
261 *Cardiovasc Dis* 30 (5):758-767. doi:10.1016/j.numecd.2020.01.003
- 262 11. Tuncer M, Ermis C, Suleymanlar G, Yakupoglu G, Ersoy FF (2002) Low calcium dialysate increases cardiac
263 relaxation in CAPD patients. *Perit Dial Int* 22 (6):714-718
- 264 12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDWG (2009) KDIGO clinical practice guideline for
265 the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder
266 (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (113):S1-130. doi:10.1038/ki.2009.188
- 267 13. Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B, Kumar R, Leonard MB, Martin KJ, Sprague SM, Goldfarb S (2010)
268 KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and
269 Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis* 55 (5):773-799.
270 doi:10.1053/j.ajkd.2010.02.340
- 271 14. Wang AY, Zhao J, Bieber B, Kanjanabuch T, Wilkie M, Marshall MR, Kawanishi H, Perl J, Davies S,
272 Prescription PD, Fluid Management Working G (2020) International comparison of peritoneal dialysis
273 prescriptions from the Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS). *Perit Dial Int* 40
274 (3):310-319. doi:10.1177/0896860819895356

275 15. Demura S, Sato S, Kitabayashi T (2004) Percentage of total body fat as estimated by three automatic
276 bioelectrical impedance analyzers. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 23 (3):93-99. doi:10.2114/jpa.23.93
277 16. Singh A, Ward RP (2016) Appropriate Use Criteria for Echocardiography: Evolving Applications in the Era
278 of Value-Based Healthcare. *Curr Cardiol Rep* 18 (9):93. doi:10.1007/s11886-016-0758-1
279 17. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein
280 SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt
281 JU (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from
282 the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc
283 Echocardiogr* 28 (1):1-39 e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003
284 18. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert
285 TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD (2016) Recommendations for the
286 Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society
287 of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 29
288 (4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011
289 19. Wang J, Bieber BA, Hou FF, Port FK, Anand S (2019) Mineral and bone disorder and management in the
290 China Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Chin Med J (Engl)* 132 (23):2775-2782.
291 doi:10.1097/CM9.0000000000000533
292 20. Weissheimer R, Bucharles SGE, Truys CAM, Jorgetti V, Figueiredo AE, Barrett P, Olandoski M, Pecoits-
293 Filho R, Moraes TP (2021) High prevalence of biochemical disturbances of chronic kidney disease - mineral and
294 bone disorders (CKD-MBD) in a nation-wide peritoneal dialysis cohort: are guideline goals too hard to achieve?
295 *J Bras Nefrol.* doi:10.1590/2175-8239-JBN-2020-0147
296 21. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH (2016) Epidemiology of heart
297 failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review.
298 *Eur J Heart Fail* 18 (3):242-252. doi:10.1002/ejhf.483
299 22. Chinnaiyan KM, Alexander D, Maddens M, McCullough PA (2007) Curriculum in cardiology: integrated
300 diagnosis and management of diastolic heart failure. *Am Heart J* 153 (2):189-200. doi:10.1016/j.ahj.2006.10.022
301 23. Ladeiras-Lopes R, Araujo M, Sampaio F, Leite-Moreira A, Fontes-Carvalho R (2019) The impact of diastolic
302 dysfunction as a predictor of cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Rev Port Cardiol* 38
303 (11):789-804. doi:10.1016/j.repc.2019.03.007
304 24. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkeshoff U, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W,
305 Schultheiss HP, Pauschinger M, Tschöpe C (2007) Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler
306 imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative
307 Doppler-conductance catheterization study. *Circulation* 116 (6):637-647.
308 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.661983
309 25. Ogawa T, Nitta K (2018) Clinical Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Chronic Kidney
310 Disease. *Contrib Nephrol* 195:81-91. doi:10.1159/000486938
311 26. Gaasch WH, Zile MR (2004) Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev
312 Med* 55:373-394. doi:10.1146/annurev.med.55.091902.104417
313 27. Ladeiras-Lopes R, Araujo M, Sampaio F, Leite-Moreira A, Fontes-Carvalho R (2019) The impact of diastolic
314 dysfunction as a predictor of cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Rev Port Cardiol*
315 (Engl Ed) 38 (11):789-804. doi:10.1016/j.repc.2019.03.007
316 28. Deswal A (2005) Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: mechanisms and epidemiology. *Curr
317 Cardiol Rep* 7 (3):178-183. doi:10.1007/s11886-005-0074-7
318 29. Sanchez C, Lopez-Barea F, Sanchez-Cabezudo J, Bajo A, Mate A, Martinez E, Selgas R, Multicentre Study
319 Group C (2004) Low vs standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: differences in treatment, biochemistry
320 and bone histomorphometry. A randomized multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 19 (6):1587-1593.
321 doi:10.1093/ndt/gfh214
322 30. Liang J, Wang Z, Liu G, Zhan J, Jiang L, Jiang Z (2014) Association of dialysate calcium concentration with
323 fetuin A level and carotid intima-media thickness in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 36 (1):65-68.
324 doi:10.3109/0886022X.2013.832309

325

326

327 **Table 1.** Laboratorial and body composition changes pre and post intervention.

328

Variable	1.75 mmol/L d[Ca]	1.25 mmol/L d[Ca]	p
Hemoglobin, g/dl	11.6 ± 1.6	11.2 ± 1.4	0.245
Total calcium, mg/dl	9.1 ± 0.7	9.1 ± 1.1	1.0
Ionized calcium, mg/dl	4.89 ± 0.3	4.75 ± 0.5	0.182
Phosphate, mg/dl	4.7 ± 1.0	5.1 ± 0.6	0.104
PTH, pg/ml	419 (136, 921)	393.4 (145, 843)	0.678
Alkaline phosphatase, U/L	82 (61, 116)	80 (60, 140)	0.477
25 (OH) vitamin D, ng/mL	24.7 ± 7.3	30.7 ± 11.5	0.064
BNP, pg/mL	1,050 (481, 2,216)	1,091 (784, 3,994)	0.198
Troponin, ng/mL	0.029 ± 0.019	0.034 ± 0.019	0.224
Diuresis, ml	1,219 ± 601	1,053 ± 716	0.021
Ultrafiltration, mL	809 ± 383	825 ± 410	0.721
Extracellular water, L	14.5 ± 3.0	14.6 ± 3.3	0.767
ECW/TBW, L	0.392 ± 0.023	0.394 ± 0.026	0.699
Intracellular water, L	21.3 ± 4.9	21.5 ± 5.6	0.576
Total body water, L	34.3 ± 10.5	34.6 ± 11.2	0.663

329 Data expressed as mean ± SD, median (25,75). PTH, parathyroid hormone; BNP, brain natriuretic peptide;
 330 ECW, extracellular water; TBW, total body water

331

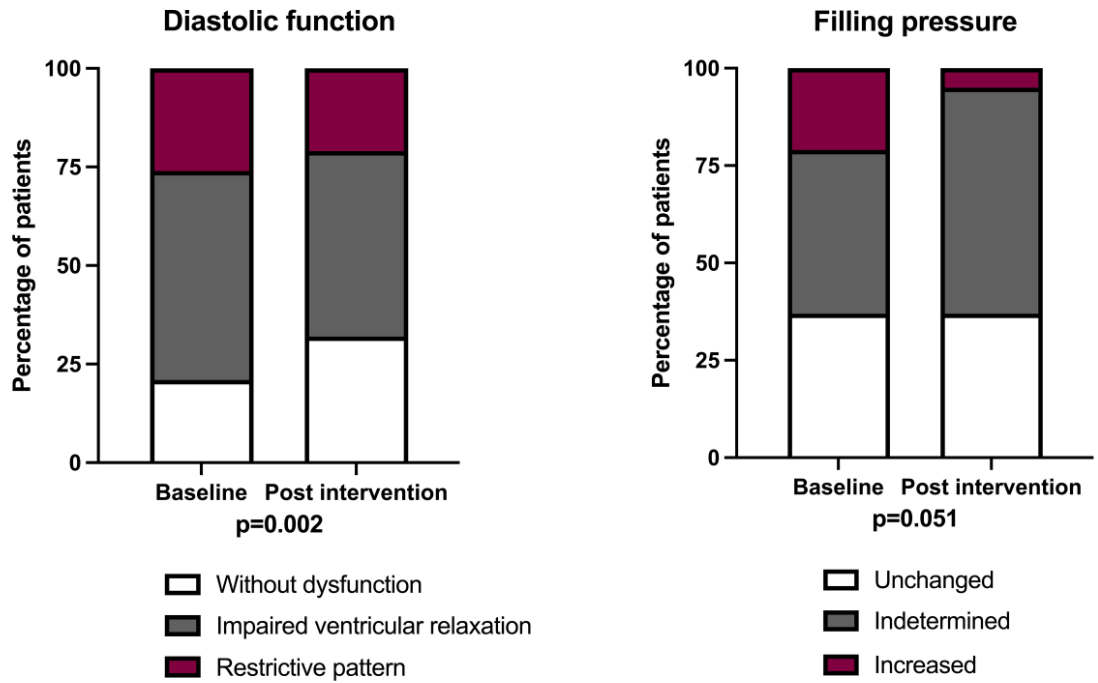
332

333 **Table 2.** Echocardiographic changes pre and post reduction of dialysate calcium concentration from 1.75 to 1.25
 334 mmol/L.

Parameter	1.75 d[Ca] mmol/L	1.25 d[Ca] mmol/L	p
Left cameras structure and systolic function			
	N= 19	N=19	
LVDD, mm	48.2 ± 6.5	48.5 ± 5.9	0.753
LVSD, mm	31.7 ± 6.5	31.3 ± 5.7	0.406
LV hypertrophy, n (%)	10 (52.6)	12 (63.2)	0.500
Interventricular septum, mm	11.2 ± 2.3	11.0 ± 1.8	0.677
Posterior wall thickness, mm	10.8 ± 1.9	10.9 ± 1.7	0.822
Left atrium, mm	41.4 ± 6.7	42.6 ± 6.8	0.111
ERP,	0.454 ± 0.068	0.453 ± 0.066	0.942
LVIM, mm	116.6 ± 39.5	114.6 ± 27.2	0.841
LVEF (Simpson), %	58.4 ± 7.7	56.5 ± 8.1	0.192
< 40%, n (%)	1 (5.3)	1 (5.3)	
40-55%, n (%)	4 (21.1)	8 (42.1)	
> 55%, n (%)	14 (73.7)	10 (52.6)	
Left ventricular diastolic function			
IVRT, ms	113.3 ± 22.7	116.1 ± 19.6	0.670
DT, ms	222.4 ± 86.6	216.1 ± 80.1	0.556
E wave velocity (cm/s)	0.663 ± 0.22	0.655 ± 0.18	0.896
E/A Ratio	1.174 ± 0.64	1.126 ± 0.55	0.441
Diastolic dysfunction, n (%)			
Without dysfunction	4 (21.1)	6 (31.6)	0.001
Impaired ventricular relaxation Restrictive pattern	10 (52.6)	9 (47.4)	
	5 (26.3)	4 (21.1)	
Filling pressure, n (%)			0.051
Unchanged	9 (36.8)	9 (36.8)	
Increased	4 (21.1)	1 (5.3)	
Indeterminate	8 (42.1)	11 (57.9)	
Right cameras			
LVDD, mm	48.2 ± 6.5	48.5 ± 5.9	0.753
LVSD, mm	31.7 ± 6.5	31.3 ± 5.7	0.406
Base RV, mm	40.44 ± 5.20	41.39 ± 5.62	0.242
Mid-level RV, mm	30.67 ± 4.47	31.56 ± 5.71	0.130
Longitudinal RV, mm	58.56 ± 6.04	59.94 ± 9.04	0.420
Pulmonary pressure			
SPPA	28.0 ± 11.4	25.5 ± 6.4	0.272

335 Data expressed as mean ± SD, median (25,75) unless otherwise specified. BNP, brain natriuretic peptide; ECW,
 336 extracellular water; TBW, total body water; LVDD, left ventricular diastolic diameter; LVSD, left ventricular
 337 systolic diameter; RWT, relative wall thickness; LVIM, left ventricular index mass; LVEF, left ventricular ejection
 338 fraction; IVRT, isovolumetric relaxation time; DT, deceleration time E/A ratio: the ratio of peak early to peak late
 339 diastolic velocities; RA, right atrium; S', tissue doppler of the free lateral wall; TAPSE, tricuspid annular plane
 340 systolic excursion; RV, right ventricle; SPPA, systolic pressure in the pulmonary artery.
 341

342 **Fig. 1.** Cross tabulation of filling pressure and diastolic function at baseline and post-intervention.



343

Anexo 2 – Segundo manuscrito

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

Long-term effects of reducing the dialysate calcium concentration on bone biomarkers in adult patients on peritoneal dialysis

Authors: Maria Clara Teixeira Piraciaba*¹, Lilian Cordeiro¹, Erica Adelina Guimarães¹, Hugo Abensur¹, Benedito Jorge Pereira^{1,2}, Vanda Jorgetti¹, Rosa Maria Affonso Moysés¹, Rosilene Motta Elias^{1,2}

Institutions: 1. Department of Medicine, Division of Nephrology, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; 2. Universidade Nove de Julho (UNINOVE)

Running Title: Dialysate calcium concentration and bone biomarkers

Abstract word count: 200 words

Manuscript word count: 1,852 words

Corresponding author:
Maria Clara Piraciaba, M.D.
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Serviço de Nefrologia.
Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, 7º andar,
São Paulo, SP, Brazil,
CEP 05403-000
Phone : +55-11-3085 5350 Fax : +55-11-3096 7683
E-mail: mariapiraciaba@yahoo.com.br

1 **ABSTRACT**

2 **Introduction:** Patients on peritoneal dialysis (PD) are usually exposed to a high
3 dialysate calcium concentration (D[Ca]), which is associated with undesirable effects.
4 Low D[Ca] might overstimulate parathyroid hormone (PTH), as shown by previous
5 studies carried out before the incorporation of calcimimetics in clinical practice. We
6 hypothesized that a reduction in D[Ca] is safe and without risk for a rise in serum PTH.

7 **Methods:** in this prospective study, the D[Ca] was reduced from 1.75 mmol/L to 1.25
8 mmol/L for one year in prevalent patients on PD. Demographic, clinical, and
9 biochemical parameters were evaluated at baseline, 3, 6, and 12 months of follow-up.

10 **Results:** Patients (N=20) aged 56 ± 16 years, 50% male, 25% diabetic. There was no
11 significant change in calcium, phosphate, alkaline phosphatase, 25(OH)-vitamin D or
12 PTH over time. Medication adjustments included an increase in calcitriol and
13 sevelamer. After 1 year, absolute and percentual change in PTH levels were 36 (-58,
14 139) pg/ml, and 20% (-28, 45) respectively. The proportion of patients with PTH > 300
15 pg/ml did not change during the follow-up ($p=0.173$).

16 **Conclusion:** Low D[Ca] concentration should be considered to patients on PD as a
17 valuable and safe option. Medication adjustments to detain PTH rising, however, are
18 advised.

19

1 **INTRODUCTION**

2 Mineral and bone metabolism disorder in the context of chronic kidney disease
3 (CKD-MBD) constitutes a major complication defined as abnormalities in serum
4 calcium, phosphorus, parathyroid hormone (PTH), and vitamin D, in association with
5 vascular calcification. CKD-MBD contributes to the high mortality rate among patients
6 on dialysis [1]. Calcium and phosphate metabolism disorders are common in patients on
7 dialysis and have been associated with vascular calcification, arterial dysfunction and
8 increased morbidity, and mortality [1-4]. A positive calcium load has a huge negative
9 impact on vascular calcification for both PD [5] and hemodialysis patients [6].

10 Therefore, maintaining a neutral calcium and phosphate balance and suitable PTH levels
11 has become the focus of attention. The dialysate calcium concentration (D[Ca]) might
12 play a role in this management.

13 D[Ca] is a pivotal factor influencing serum calcium, phosphate, and PTH levels.
14 In both continuous ambulatory PD (CAPD) and automated PD (APD), patients are
15 continuously exposed to dialysate for several hours during the dwelling time. Generally
16 speaking, D[Ca] 1.75mmol/L, which is considered the standard D[Ca] in PD, may
17 produce soft-tissue calcification and adynamic bone disease, whereas D[Ca] of 1.25
18 mmol/L may reduce the incidence of hypercalcemia, but stimulate PTH secretion [7]. A
19 recent metanalysis has suggested that a 1.75 mmol/L D[Ca] should be the choice for PD
20 patients with secondary hyperparathyroidism [8]. On the other hand, D[Ca] of 1.25
21 mmol/L has been recommended to stimulate PTH, reducing the risk of adynamic bone
22 disease (ABD) [9].

23 However, so far, only a few trials have tested the impact of reducing the D[Ca]
24 on bone biomarkers. In addition, there is scarce data in latest 10 years, a clinical
25 scenario with a spread use of APD, and more availability of CKD-MBD-related

1 medication. We hypothesized that a reduction of D[Ca] from 1.75 mmol/l to 1.25
2 mmol/l over a 12-month period is safe and would have no significant impairment in
3 CKD-MBD biochemical markers including in the risk of rising PTH.

4

5 **METHODS**

6 Study Design: This was a single-center interventional study, in which patients
7 were assigned to change the D[Ca] from 1.75 mmol/L (standard-calcium) to 1.25
8 mmol/L (low-calcium) for one year.

9 Glucose concentration, inflow volume, and the number of exchanges a day were
10 responsibilities of the physician in charge. Physicians were free to adjust the dose of
11 dialysis and medications to maintained mineral and bone biomarkers within the
12 recommended target.

13 Setting: stable adult patients on PD were recruited at the Hospital das Clinicas
14 HCFMUSP, Universidade de Sao Paulo, Brazil, in the period between December 2017
15 and March 2020.

16 Participants: the inclusion criteria were patients >18 years old who were on PD
17 for at least 3 months. The exclusion criterion was severe hypocalcemia (total calcium <
18 7.5 mg/dl).

19 The local Research Ethics Board of the Hospital da Clínicas da Universidade de São
20 Paulo (Cappesq# 30284714.0.0000.0068) has approved the study protocol. All
21 participants provided written informed consent to participate in the study.

22 Variables of interest were etiology of renal disease, age, weight, blood pressure,
23 presence of comorbidities such as hypertension and diabetes mellitus, history of
24 coronary and cerebrovascular disease, active medications, time on PD, and type of
25 dialysis. We also collected data on residual diuresis, renal kt/V, and body composition,

1 assessed by electrical bioimpedance. Biochemical variables evaluated included total and
2 ionized calcium (tCa and iCa), phosphorus (P), 25(OH)-vitamin D, PTH, alkaline
3 phosphatase (ALP), and hemoglobin (Hb).

4 The outcomes evaluated were changes in PTH, tCa, iCa, P, vitamin D, and ALP levels.
5 These markers were assessed at baseline, 3, 6, and 12 months after the intervention.

6 Laboratory Measurements: all biochemical analyses were done according to the
7 manufacturer's instructions and usual techniques. Hb was measured using
8 Laser/spectrophotometry (Reference range – RR: 13.5-17.5 g/dl for men and 12.0-15.5
9 g/dl for women), tCa and P were measured by colorimetric method (RR 8.4-10.2 mg/dl,
10 and 2.7-4.5 mg/dl, respectively), iCa was measured by an ion-selective electrode (RR
11 4.73-5.29 mg/dl); ALP was measured by colorimetric method (RR 35-104 U/L in
12 women and 40-129 U/L in men); 25OH-vitamin D was measured by
13 chemiluminescence (RR 30-100 ng/ml). PTH was measured by chemiluminescence
14 immunoassay (RR 11-65 pg/mL; Roche immunoassay analyzer, Roche Diagnostics,
15 Germany).

16 Bias: to minimize the bias, the same observer collected biochemical data e
17 follow the medical consultations to assure adherence to the prescribed drugs.

18 Study size: adopting PTH levels as the main outcome, the required sample size
19 to reach 5% of alpha error and 80% of power was calculated in 18 patients, in a
20 repeated-measures study design.

21 Statistical analysis: the results are presented as the mean \pm SD or median and
22 (25, 75) quartiles depending on the normality of the data, tested by Shapiro-Wilk.
23 General linear model (GLM) repeated measures procedure was used to test the effect of
24 reduction in D[Ca] on variables of interest. P-value obtained described the within-
25 subject difference (baseline, 3, 6, and 12 months). When Mauchly's test of sphericity

1 was violated ($p < 0.05$), we used the Greenhouse-Geisser correction. The correlation
2 coefficients were Pearson or Spearman, depending on the normality of the data. A p-
3 value < 0.05 was considered significant.

4 Analyses were performed with the use of SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA)
5 and GraphPad Prism® software version 7.0 (GraphPad Software, Inc., Calif., USA).

6

7 **RESULTS**

8 Twenty patients were included, aging 56 ± 16 years, 50% men, 25% with
9 diabetes, on PD for a median time of 7.8 months (3, 19). The mean urea renal kt/V was
10 1.4 ± 0.8 . Most patients were on APD (95%), had residual diuresis ($1,287 \pm 616$ ml),
11 and only one patient was anuric. The causes of kidney disease included chronic
12 glomerulonephritis in 65% of patients, diabetic nephropathy in 25% of patients, and
13 hypertensive nephrosclerosis in 15% of patients. PTH at baseline was < 150 pg/ml, 150-
14 300 pg/ml and > 300 pg/ml in 2 (10%), 7 (35%) and 11 (55%) patients, respectively.
15 Most patients with PTH > 300 pg/ml (72.7%) were on cinacalcet or vitamin D analogs
16 treatment at the study entry. Two patients had mild hypocalcemia (5%) and 1 patient
17 (2.5%) had hyperphosphatemia. Despite cholecalciferol supplementation, vitamin D
18 levels were reduced in all but 2 patients.

19 Table 1 shows laboratory changes during the study. There was no significant
20 change in tCa, iCa, P, ALP, albumin, 25(OH)-vitamin D or PTH over time. There was a
21 reduction in Hb levels in the sixth month, returning to baseline levels after 1-year of
22 follow-up. Biochemical changes in tCa, iCa, P, hemoglobin, and AP did not reach more
23 than 2% during the follow-up. Regarding 25(OH)vitamin D levels and PTH, we
24 observed an increase of 14% and 20%, respectively. Patients who had a percentual
25 increase of at least 20% in PTH did not differ for the remained sample regarding age,

1 sex, dialysis duration, presence of diabetes, BMI, blood pressure, diuresis, or any
2 biochemical parameter (all p values > 0.05). Figure 1A illustrated a PTH variation in 1-
3 year and Figure 1B shows the percentage of patients with PTH > or ≤ 300 pg/ml in the
4 same period. Detailed individual PTH variation is shown in Supplementary Figure 1.

5 Table 2 shows the adjustments in medications during the study, including an
6 increase in calcitriol and sevelamer use.

7

8 **DISCUSSION**

9 Clinical guidelines emphasize the importance of individualization of CKD-MBD
10 treatment, translating best evidence into best practice. However, the guidelines revealed
11 the lack of a high level of evidence to support the recommendations while treating
12 patients on PD since most studies were done in a hemodialysis scenario [10]. We have
13 demonstrated that reducing the dialysate calcium content from 1.75 to 1.25 mmol/L was
14 safe, although had caused an increase in PTH levels requiring an adjustment in CKD-
15 MBD-related medications. The findings from our study shed light on the new era
16 literature, by demonstrating that calcimimetics and vitamin D analogs are capable to
17 maintain PTH levels within recommended values even when the calcium dialysate is
18 low.

19 Although we have included a relatively small number of patients, our sample
20 characteristics reflect the Brazilian population, according to the BRAZPD cohort, that
21 has included 9,905 patients, age 58.9 ± 16 years, 48% men. In Brazil, the use of APD
22 substantially increased from 37% to 53%, in 5 years [11], and, likewise in the current
23 study, 95% of patients were on APD. The prevalence of diabetic patients, however, was
24 lower in our study (25% vs. 43% in the BRAZPD data).

1 ABD seems to be more frequent among patients in PD [7, 12]. A previous study
2 from our group has demonstrated that half of the patients on PD presented ABD, in a
3 sample characterized by a high prevalence of diabetes [13]. Bone biopsy studies in PD
4 patients who underwent a reduction in the D[Ca] revealed no change in the histological
5 pattern [14]. Unfortunately, we have no bone biopsy data to make a fair comparison
6 with previous results. Yet, most of our patients had secondary hyperparathyroidism, and
7 ABD is unlikely to occur in this scenario. Of note, we have not included cases of severe
8 secondary hyperparathyroidism (PTH > 800 pg/ml).

9 A previous study that has evaluated bone histomorphometry parameters has
10 revealed that low D[Ca] improved ABD only in 4 out of 10 patients in 1 year. In
11 addition, the authors observed that serum Ca, P and bone histological outcomes did not
12 differ between low and high D[Ca] [14]. In 2006, a study has found a rise in PTH levels
13 by 300% associated with an increase in bone formation rate, and a reduction of
14 hypercalcemia after reducing the D[Ca] [9] in 14. Of note, the mentioned study reduced
15 the D[Ca] to 1.0 mmol/L, a solution not usually commercially available, and patients
16 were followed for a longer period than were in the present study.

17 Our results showed that the increase in PTH levels caused by a low D[Ca] could
18 be managed with an adjustment in calcitriol and sevelamer use. The literature has shown
19 an increase in PTH levels by reducing the D[Ca], since the early 1990s [15], a result
20 confirmed by others [16]. Hutchinson et al. [17], however, have found a decrease in
21 PTH levels after six months of treatment with 1.25 mmol/L D[Ca], although patients
22 were receiving high doses of oral calcium carbonate. Bro et al. [18] have reviewed 24
23 studies covering the use of different D[Ca] in CAPD patients and found that, after
24 treatment with 1.25 mmol/L D[Ca], patients with elevated PTH levels were at greater

1 risk of secondary hyperparathyroidism. At that time, non-calcium-containing phosphate
2 binders and cinacalcet were not yet available.

3 To our knowledge this is the first study that has included most participants on
4 APD, showing that the 1.25 mmol/L D[Ca] did not cause a significant PTH rising since
5 the medication is adjusted. Despite these strengths, the results of our study need to be
6 interpreted considering its limitations. There was only a single center PD involved, the
7 continuity effect between interventions could not be completely ruled out, there was no
8 patient with severe hyperparathyroidism (considering PTH > 800 pg/ml), the prevalence
9 of diabetes was low, and calcium balance was not evaluated.

10 In view of our results, we believe that a 1.25 mmol/L D[Ca] can be safely used
11 in PD patients who comply with their MBD treatment. However, the optimal calcium
12 concentration in PD solution is still uncertain and the 1.25 mmol/L D[Ca] should be
13 individualized, with no solution called as standard.

14

15 REFERENCES

- 16 1. Block, G.A., et al., *Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance*
17 *hemodialysis*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(8): p. 2208-18.
- 18 2. Goodman, W.G., et al., *Coronary-artery calcification in young adults with end-stage*
19 *renal disease who are undergoing dialysis*. N Engl J Med, 2000. **342**(20): p. 1478-83.
- 20 3. Qunibi, W.Y., C.A. Nolan, and J.C. Ayus, *Cardiovascular calcification in patients with end-*
21 *stage renal disease: a century-old phenomenon*. Kidney Int Suppl, 2002(82): p. S73-80.
- 22 4. London, G.M., et al., *Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal*
23 *disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(2):
24 p. 613-20.
- 25 5. Liang, J., et al., *Association of dialysate calcium concentration with fetuin A level and*
26 *carotid intima-media thickness in peritoneal dialysis patients*. Ren Fail, 2014. **36**(1): p.
27 65-8.
- 28 6. Chertow, G.M., et al., *Determinants of progressive vascular calcification in*
29 *haemodialysis patients*. Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(6): p. 1489-96.
- 30 7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes, C.K.D.M.B.D.W.G., *KDIGO clinical practice*
31 *guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney*
32 *Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*. Kidney Int Suppl, 2009(113): p. S1-130.
- 33 8. Jin, L., et al., *Long-term effects on PTH and mineral metabolism of 1.25 versus 1.75*
34 *mmol/L dialysate calcium in peritoneal dialysis patients: a meta-analysis*. BMC Nephrol,
35 2019. **20**(1): p. 213.

- 1 9. Haris, A., D.J. Sherrard, and G. Hercz, *Reversal of adynamic bone disease by lowering of*
2 *dialysate calcium*. *Kidney Int*, 2006. **70**(5): p. 931-7.
- 3 10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes, C.K.D.M.B.D.U.W.G., *KDIGO 2017 Clinical*
4 *Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of*
5 *Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*. *Kidney Int Suppl* (2011),
6 2017. **7**(1): p. 1-59.
- 7 11. de Moraes, T.P., et al., *Characterization of the BRAZPD II cohort and description of trends*
8 *in peritoneal dialysis outcome across time periods*. *Perit Dial Int*, 2014. **34**(7): p. 714-23.
- 9 12. Coen, G., *Adynamic bone disease: an update and overview*. *J Nephrol*, 2005. **18**(2): p.
10 117-22.
- 11 13. de Oliveira, R.A., et al., *Peritoneal dialysis per se is a risk factor for sclerostin-associated*
12 *adynamic bone disease*. *Kidney Int*, 2015. **87**(5): p. 1039-45.
- 13 14. Sanchez, C., et al., *Low vs standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: differences*
14 *in treatment, biochemistry and bone histomorphometry. A randomized multicentre*
15 *study*. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. **19**(6): p. 1587-93.
- 16 15. Pagliari, B., et al., *Short-term effects of low-calcium dialysis solutions on calcium mass*
17 *transfer, ionized calcium, and parathyroid hormone in CAPD patients*. *Perit Dial Int*,
18 1991. **11**(4): p. 326-9.
- 19 16. Moraes, T.P., et al., *Low-calcium peritoneal dialysis solution is effective in bringing PTH*
20 *levels to the range recommended by current guidelines in patients with PTH levels < 150*
21 *pg/dL*. *J Bras Nefrol*, 2010. **32**(3): p. 275-80.
- 22 17. Hutchison, A.J., et al., *Low-calcium dialysis fluid and oral calcium carbonate in CAPD. A*
23 *method of controlling hyperphosphataemia whilst minimizing aluminium exposure and*
24 *hypercalcaemia*. *Nephrol Dial Transplant*, 1992. **7**(12): p. 1219-25.
- 25 18. Bro, S., et al., *Calcium concentration in the CAPD dialysate: what is optimal and is there*
26 *a need to individualize?* *Perit Dial Int*, 1997. **17**(6): p. 554-9.

27

28

1 **Declarations**

2

3 **Author contributions:** RME conceived and designed the study. MCTP, LC, and EAG
4 conducted the study and contributed to data acquisition. RME performed statistical analysis.
5 MCTP, RMAM and RME, performed the manuscript drafting. HA, BJP, VJ, RMAM and RME,
6 contributed to important intellectual content during manuscript drafting. Each author was
7 involved in the approval of the final version of the manuscript.

8

9 **Competing interests:** The author(s) declare no competing interests

10

11 **Funding:** The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or
12 publication of this article.

13

14 **Ethical approval:** The Local Institution Review Board at the Hospital das Clinicas da
15 Universidade de São Paulo (Cappesq# 30284714.0.0000.0068) has approved the study protocol.
16 Written informed consent for participation was obtained from each participant. The research
17 was conducted ethically in accordance with the World Medical Association Declaration of
18 Helsinki.

19

20 **Availability of materials and data:** data is available to authors upon reasonable request.

21

1 **FIGURE LEGEND**

2

3 **Figure 1A.** Changes in parathyroid hormone (PTH) during the study period. Symbols
4 and lines represent mean and SE according to PTH at baseline > 300 pg/ml (red) or \leq
5 300 pg/ml (black).

6 **Figure 1B.** Percentage of patients with parathyroid hormone (PTH) > 300 pg/ml (filled
7 black columns) or ≤ 300 pg/ml (empty white columns).

1 **Table 1.** Laboratorial changes during the follow-up.

Variable	Baseline	3 mo	6 mo	12 mo	Effect of time	1 year-absolute change	1-year relative change	Maximal change Absolute/percentual
TCa, mg/dl	8.8 ± 0.4	8.9 ± 0.7	8.8 ± 0.5	8.7 ± 0.6	0.545	-0.1(-0.6, 0.3)	-1.0(-6.6, 3.7)	0.8/9.3
Corrected TCa, mg/dl	9.0 ± 0.6	9.1 ± 0.8	8.9 ± 0.6	9.1 ± 1.0	0.894	-0.1(-0.4, 0.4)	-1.1(-4.8, 5.3)	3.1/32.7
iCa, mg/dl	4.83 ± 0.31	4.81 ± 0.40	4.72 ± 0.34	4.77 ± 0.37	0.204	-0.05(-0.20, 0.08)	-1.07(-4.30, 1.54)	0.17/3.29
P, mg/dl	4.5 ± 0.7	4.9 ± 0.7	5.0 ± 0.7	4.8 ± 1.0	0.154	0.1(-0.3, 0.5)	2.0(-6.9, 15.4)	3.3/75.0
AP, U/L	90 ± 49	91 ± 44	87 ± 41	92 ± 47	0.162	0(-9.2, 20.2)	0.2(-14.7, 26.6)	113.0/117.7
25Vit.D, ng/mL	25.5 ± 7.7	30.1 ± 8.7	31.4 ± 10.0	29.3 ± 7.7	0.061	7.8 (3.0, 19.1)	14.3(-4.8, 40.3)	15.2/113.3
PTH, pg/mL	341 ± 173	347 ± 165	376 ± 170	381 ± 189	0.675	36(-58, 139)	20(-28, 45)	383.0/113.3
Hb, g/dl	12.0 ± 1.9	11.7 ± 1.4	11.1 ± 1.6 [#]	11.3 ± 2.0	0.020	-0.2(-1.9, 0.4)	-1.8(-16.6, 2.7)	2.1/20.0

2 Mo, months; TCa, total calcium; iCa, ionized calcium; P, phosphate; AP, alkaline phosphatase; 25Vit.d, 25(OH) vitamin D; PTH, parathyroid hormone; Hb, hemoglobin.

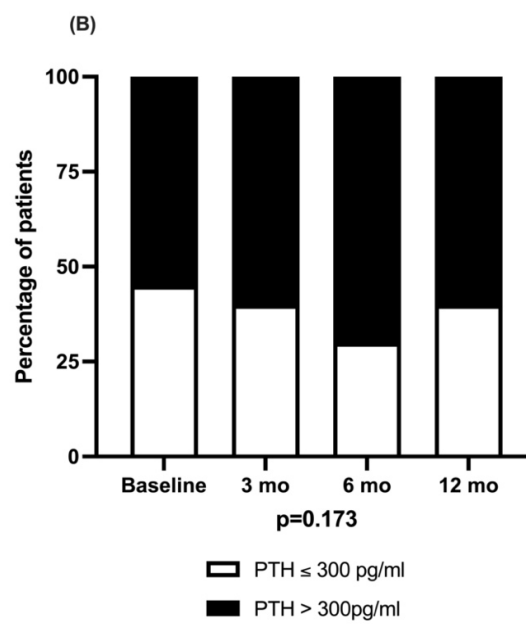
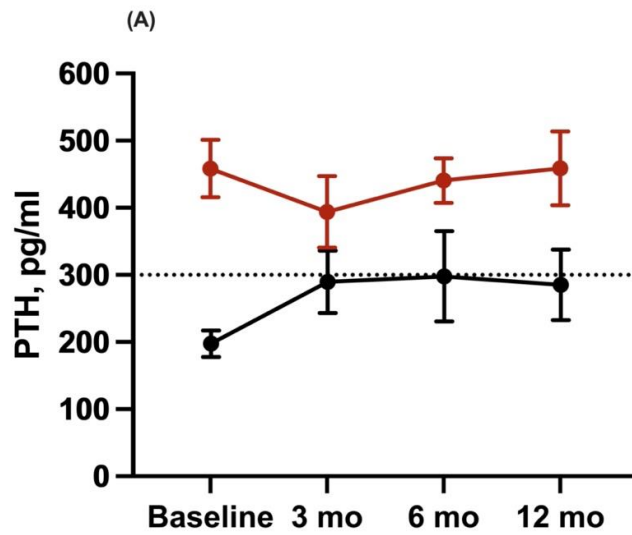
3 Values expressed as mean ± SD or median (25, 75). Greenhouse-Geisser was applied for iCa and P analyses; # p<0.05 vs. baseline

Table 2. Mineral and bone metabolism-related medications: changes during the study

Medication	Baseline	3 mo	6 mo	12 mo	P
ESA:					
Don't use	9 (45)	6 (30)	6 (30)	4 (20)	0.063
Use	11 (55)	14 (70)	14 (70)	16 (80)	
Calcitriol:					
Don't use	10 (50)	6 (30)	6 (30)	4 (20)	0.023
Use	10 (50)	14 (70) [#]	14 (70) [#]	16 (80) [#]	
Colecalciferol:					
Don't use	2 (10)	6 (30)	6 (30)	4 (20)	0.221
Use	18 (90)	14 (70)	14 (70)	16 (80)	
Cinacalcet:					
Don't use	16 (80)	17 (85)	17 (85)	16 (80)	0.572
Use	4 (20)	3 (15)	3 (15)	4 (20)	
CaCo ₃ :					
Don't use	19 (95)	19 (95)	19 (95)	20 (100)	1
Use	1 (5)	1 (5)	1 (5)	0	
Sevelamer:					
Don't use	7 (35)	5 (25)	5 (25)	1 (5)	0.005
Use	13 (65)	15 (75)	15 (75)	19 (95)*	
Furosemide:					
Don't use	8 (40)	10 (50)	11 (55)	10 (50)	0.284
Use	12 (60)	10 (50)	9 (45)	10 (50)	

[#] p<0.05 vs. baseline

Figure 1. Changes in PTH levels (Figure 1A) and in the percentage of patients with PTH > or ≤ 300 pg/ml in 1-year of observation (Figure 1B).



Supplementary Figure 1. Individual PTH variation during the study period.

