



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO
DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Maryanne Machado da Silva Canhos

**Associação entre os níveis séricos de vitamina D e
mortalidade em hemodiálise: estudo de coorte**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para a obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Luís Cuadrado Martin
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Jacqueline Costa Teixeira Caramori

**Botucatu
2018**

Maryanne Machado da Silva Canhos

ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E MORTALIDADE EM HEMODIÁLISE: ESTUDO DE COORTE

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof.Dr. *Luís Cuadrado Martin*

Coorientadora: Prof^a.Dr^a. *Jacqueline Costa Teixeira Caramori*

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Canhos, Maryanne Machado da Silva.

Associação entre os níveis séricos de vitamina D e mortalidade em hemodiálise : estudo de coorte / Maryanne Machado da Silva Canhos. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Luis Cuadrado Martin

Coorientador: Jacqueline Costa Teixeira Caramori

Capes: 40101134

1. Hemodiálise. 2. Vitamina D. 3. Insuficiência renal crônica. 4. Mortalidade. 5. Estado Terminal.

Palavras-chave: Doença renal crônica terminal; Hemodiálise; Mortalidade; Vitamina D.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas.....	iii
Resumo.....	1
Abstract	3
1. Introdução	5
2. Objetivos	9
3. Método	11
3.1 Delineamento.....	12
3.2 Pacientes	12
3.3 Métodos	13
3.4 Dados clínicos	13
3.5 Dados laboratoriais.....	14
3.6 Aspectos éticos.....	14
3.7 Tratamento e análise de dados.....	14
4. Resultados	16
5. Discussão.....	32
6. Conclusão	36
7. Referências Bibliográficas	38
8. Apêndices	43

LISTA DE ABREVIATURAS

1,25(OH)2D	1,25-dihidroxitamina D, calcitriol
25(OH)D	25- hidroxivitamina D
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença Renal Crônica
FGF-23	Fator de Crescimento de Fibroblasto-23
GNC	Glomerulonefrite Crônica
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de Confiança
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C Reativa
PTH	Paratormônio
RR	Risco Relativo
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia

RESUMO

Introdução: Disfunção renal crônica altera o metabolismo mineral e ósseo. Maioria dos pacientes em diálise é deficiente em vitamina D, o que implica em aumento da mortalidade. Entretanto, os níveis séricos de vitamina D associados com mortalidade nesses pacientes não foram identificados em estudo de coorte.

Objetivo: Avaliar em pacientes em hemodiálise associação entre níveis séricos de vitamina D e mortalidade e identificar qual valor de corte de vitamina D abaixo do qual ocorre aumento da mortalidade.

Metodologia: Coorte retrospectiva, de pacientes portadores de doença renal crônica terminal em hemodiálise em um centro de diálise, no período de janeiro/2014 a janeiro/2017. Os pacientes foram separados em dois grupos (sobreviventes e não sobreviventes) e com suas respectivas variáveis a serem analisadas principalmente a 25-hidroxivitamina D. Foi realizada divisão sazonal: verão e inverno. As comparações entre os grupos foram realizadas usando-se testes “t” de Student, de Mann-Whitney e do Qui-Quadrado. O melhor ponto de corte da vitamina D predito de mortalidade foi realizado pela curva ROC. Para análise de sobrevivência, os pacientes foram distribuídos em quintis conforme valores de vitamina D. Foram construídas curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier e a análise múltipla pela regressão de Cox que teve como desfecho primário a morte por todas as causas e desfecho secundário a morte por causa cardiovascular. Foi considerado nível de significância $p < 0,05$.

Resultados: Foram estudados 306 pacientes, com média de idade de 58 ± 15 anos e mediana do tempo em hemodiálise 5,3 (2,3-26,8) meses. Quanto à comparação entre os dados basais dos sobreviventes em relação aos que faleceram, houve significância estatística quanto à idade, comorbidades (hipertensão arterial, *diabetes mellitus* e doença aterosclerótica) e o tempo em hemodiálise. A vitamina D apresentou diferença estatística tanto no verão ($p < 0,001$) quanto no inverno ($p = 0,024$). Isso também ocorreu para a proteína C reativa. O melhor ponto de corte da vitamina D associado ao desfecho primário foi 23,3 ng/mL (verão) e 28,7 ng/mL (inverno). Na análise de Kaplan-Meier, as dosagens de vitamina D no quinto quintil associaram-se a menor mortalidade por todas as causas. Na análise múltipla, o valor de vitamina D inferior a 23,6 ng/mL foi associada como fator de risco ao desfecho (HR ajustado: 3,19; $p = 0,013$).

Conclusão: Houve associação entre nível sérico de vitamina D e mortalidade nos pacientes em hemodiálise. A dosagem sérica abaixo de 23,6 ng/mL no verão associou-se a maior mortalidade por todas as causas.

ABSTRACT

Background: Chronic renal dysfunction alters mineral and bone metabolism. Most dialysis patients are deficient in vitamin D, which implies an increase in mortality. However, serum vitamin D levels associated with mortality in these patients were not identified in a cohort study. **Purpose:** The objective of this study was to assess the association between serum vitamin D levels and mortality in hemodialysis patients and to identify which vitamin D cutoff value below which increase mortality. **Methods:** Retrospective cohort of patients with terminal chronic renal disease on hemodialysis in dialysis center, from January 2014 to January 2017. Patients were divided in two groups (survivors and non survivors) and their respective variables to be analyzed mainly the 25-hydroxy vitamin D. A seasonal division was made: summer and winter. The comparisons between the groups were performed using Student's t-test, Mann-Whitney test and Chi-Square test. The best cut-off point for predicted vitamin D mortality was performed by the ROC curve. For survival analysis, the patients were distributed in quintiles according to vitamin D values. Survival curves were constructed using the Kaplan-Meier method and the multiple regression analysis of Cox with the primary outcome of all cause death and secondary end point cardiovascular death. It was considered level of significance $p < 0.05$. **Results:** We studied 306 patients, mean age 58 ± 15 years and median time on hemodialysis 5.3 (2.3-26.8) months. Regarding the comparison between the baseline data of the survivors in relation to those who died, there was statistical significance regarding age, comorbidities (hypertension, *diabetes mellitus* and atherosclerotic disease) and time on hemodialysis. Vitamin D presented statistical difference in both summer ($p < 0.001$) and winter ($p = 0.024$). This also occurred for C-reactive protein. The best cut-off point for vitamin D associated with the primary endpoint was 23.3 ng/mL (summer) and 28.7 ng/mL (winter). In the Kaplan-Meier analysis, vitamin D dosages in the fifth quintile were associated with lower all cause mortality. In the multiple analysis, the vitamin D value of less than 23.6 ng / mL was associated as a risk factor for outcome (adjusted HR: 3.19; $p = 0.013$). **Conclusion:** There was an association between serum vitamin D levels and mortality in hemodialysis patients. Serum dosages below 23.6 ng / mL in the summer were associated with higher all cause mortality.

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um grande problema de saúde pública, com prevalência mundial entre 11 a 13% (1). No estágio terminal da DRC, a incidência e prevalência variam globalmente, visto limitações para obtenção dos dados (2). De acordo com o Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), o número de pacientes com DRC estágio terminal em tratamento dialítico continua em ascensão. No ano de 2000, o total estimado de pacientes em diálise por ano foi 42.695 e em 2016 foi 122.825, com predomínio para modalidade de hemodiálise, o que correspondeu a 92,1% em 2016 (3). A taxa de prevalência também teve aumento considerável nos últimos anos, em 2010 correspondeu a 483 pacientes por milhão da população e em 2016 a 596 pacientes por milhão da população (3).

O impacto dessa crescente população com doença renal crônica em estágio terminal consiste principalmente na mortalidade. Esses pacientes têm uma taxa de mortalidade sete vezes mais alta em comparação com a população em geral (4). No Brasil, a taxa de mortalidade anual de pacientes em terapia dialítica foi 18,2% em 2016 (3). A taxa elevada de mortalidade nesses pacientes, não se justifica totalmente pela presença de vários fatores de risco clássicos para doença cardiovasculares que são prevalentes na DRC (4).

Na evolução da doença renal crônica é comum o desenvolvimento de distúrbios do metabolismo mineral e ósseo que são alterações sistêmicas envolvendo alterações bioquímicas, ósseas e calcificação vascular (5). A progressão da DRC tem como consequência a deterioração do metabolismo mineral e ósseo relacionada as seguintes alterações: redução da excreção do fósforo, elevação do paratormônio e redução da conversão de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) para 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D). Essas alterações são prevalentes e consideradas como causas significativas da morbidade e mortalidade em pacientes com DRC (6).

Conceitualmente, a vitamina D é um pré-hormônio (7), mas também é considerada como nutriente essencial obtido através da produção endógena por meio da exposição da pele a radiação solar (vitamina D₃ ou colecalciferol) e exógena através da ingestão de alimentos (vitamina D₃, de origem animal ou vitamina D₂ - ergocalciferol, de origem vegetal) (8). A radiação solar ultravioleta B sintetiza na epiderme o pré-colecalciferol após a conversão do seu precursor 7-

de-hidrocolesterol e posteriormente em coledalciferol (9). A vitamina D₂ é produzida a partir de leveduras e plantas, por meio da irradiação do ergosterol presente em cogumelos e adicionada aos alimentos (8).

Ambas as vitaminas (ergocalciferol e coledalciferol) são biologicamente inativas. Consequentemente, esses dois precursores são transportados pela proteína ligadora da vitamina D para o fígado onde ocorre hidroxilação do carbono 25 que resulta na formação de 25-hidroxivitamina D (8). A vitamina D que circula na corrente sanguínea se liga principalmente a proteína ligadora da vitamina D (80 a 90%), a albumina (10 a 15%) e menos do que 1% permanece na sua forma livre; as duas últimas correspondem a 25(OH)D biodisponível (5).

Posteriormente, a 25(OH)D é transportada para os rins e no túbulo renal proximal ocorre a hidroxilação pela enzima 1- α -hidroxilase, a qual converte a 25(OH)D em 1,25 dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D) ou calcitriol que é a forma mais ativa da vitamina D, responsável pela absorção intestinal do cálcio e fósforo (8,9). Essa etapa renal de hidroxilação é estimulada pelo paratormônio e suprimida pelo fósforo e pelo fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) que é um hormônio fosfatúrico bem como contra regulatório da vitamina D (5,10). Finalmente, tanto a 25(OH)D quanto a 1,25(OH)₂D são inativadas pela enzima 24- α -hidroxilase, cuja atividade pode ser reduzida conforme deteriorização da função renal (5).

Há evidência que a vitamina D também exerce efeitos não clássicos além do metabolismo mineral e ósseo, visto que pesquisas têm demonstrado a expressão da enzima 1- α -hidroxilase e os receptores de vitamina D em tecidos extra-renais (10). Isso explica os efeitos pleiotrópicos da vitamina D que incluem modulação imunológica, proteção do endotélio, inibição do sistema renina angiotensina aldosterona e ações anti-inflamatórias (10).

No contexto dos pacientes tratados por hemodiálise, a maioria deles tem deficiência de vitamina D, a qual desempenha papel central nos distúrbios do metabolismo mineral e ósseo da doença renal crônica. A redução de vitamina D, avaliada por meio de dosagem sérica de 25(OH)D pode ser influenciada por vários fatores como idade, pigmentação da pele, tempo de exposição solar, obesidade, uso de filtro solar e presença de doenças associadas como *diabetes mellitus* e a

própria doença renal crônica (7). A prevalência de alteração da vitamina D pode ir até 90% e associa-se com aumento de rigidez arterial, aumento da prevalência de calcificações vasculares, acidente vascular cerebral, hipertrofia ventricular esquerda e elevação do risco de morte por todas as causas e mortalidade cardiovascular (4,11).

Vários estudos observacionais mostraram que níveis baixos de vitamina D estão associados com mortalidade por todas as causas nesses pacientes (12,13). Uma metanálise de estudos observacionais prospectivos mostrou que o risco de mortalidade de pacientes renais crônicos, independente do estágio da doença, diminuiu com níveis mais elevados de vitamina D. Um aumento de 10ng/mL de 25(OH)D reduziu em 14% o risco de mortalidade (RR 0,86; IC 95% 0,82-0,91) (14).

Na literatura, alguns estudos observacionais retrospectivos sobre casos de pacientes em hemodiálise com deficiência de vitamina D que estavam sendo submetidos à terapia de reposição via oral ou endovenosa, constataram que a sobrevida melhoraram nesses pacientes (15). Entretanto, estudos prospectivos com casuística maior são necessários para comprovar os benefícios desse tipo de tratamento correlacionando com níveis séricos específicos para esse tipo de população.

Há controvérsias sobre qual o nível adequado de vitamina D deve-se alcançar. Não são descritos na literatura valores específicos da dosagem de vitamina D para cada tipo de população com ou sem DRC. Tem-se como referência o valor acima de 30 ng/mL para toda a população.

Em 2009, conforme recomendações pelo comitê internacional KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D devem ser corrigidos segundo orientações de tratamento para população geral (16). Portanto, deve-se manter acima de 30 ng/mL independente do estágio da DRC. Níveis séricos entre 16 e 30 ng/mL são considerados insuficientes e abaixo de 16 ng/mL são deficientes. Entretanto, não foram encontrados trabalhos que tenham verificado qual valor de vitamina D abaixo do qual ocorra maior mortalidade nos pacientes renais crônicos em hemodiálise.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral:

Avaliar em pacientes em hemodiálise associação entre níveis séricos de vitamina D e mortalidade e identificar qual valor de corte de vitamina D abaixo do qual ocorre aumento da mortalidade.

2.2 Objetivos Específicos:

Avaliar em pacientes tratados por hemodiálise associação entre os níveis séricos de vitamina D sobre:

1. Óbitos por todas as causas.
2. Óbitos por causas cardiovasculares

3. MÉTODO

3.1 Delineamento:

Estudo de coorte retrospectivo, de pacientes portadores de doença renal crônica terminal, submetidos à hemodiálise no Hospital das Clínicas de Botucatu-SP, no período de janeiro/2014 a janeiro/2017. Esses pacientes foram avaliados mensalmente através de exame clínico e laboratorial conforme protocolo da rotina do serviço de hemodiálise. A dosagem sérica de vitamina D é realizada semestralmente, especificamente nos meses de janeiro (verão) e julho (inverno). Essa rotina foi implantada a partir de janeiro/2014.

O desfecho primário avaliado foi associação entre nível sérico de 25(OH)D e mortalidade. O desfecho secundário foi correlação entre o nível sérico encontrado de 25(OH)D e óbito por todas as causas; assim como causas cardiovasculares.

As variáveis foram vitamina D, idade, hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, doença aterosclerótica, tempo em hemodiálise, concentração sérica da proteína C reativa (PCR) e uso de calcitriol.

Após a obtenção de todos os dados, os pacientes foram divididos em dois grupos: sobreviventes e não sobreviventes. Além disso, também foi realizada uma divisão sazonal: verão e inverno. O valor de vitamina D, após determinação das médias de todos os seus valores foi associado com maior número de desfechos tanto para verão como inverno. A vitamina D foi categorizada em quintis por causa da associação não linear aos desfechos.

Para dados em falta não foram atribuídos valor, mas foram considerados como dados perdidos.

3.2 Pacientes:

Critérios de inclusão:

- Maiores de 18 anos;
- Ambos os sexos;
- Em programa de hemodiálise há mais de 1 mês;
- Com pelo menos uma dosagem sérica de 25-hidroxivitamina D.

Critérios de exclusão:

- História atual e/ou pregressa de neoplasia maligna;
- Paratireoidectomia prévia;
- Cirrose hepática.

3.3 Métodos:

Informações foram coletadas por meio de prontuário eletrônico do sistema MV do Hospital das Clínicas e também do prontuário informatizado do próprio serviço de hemodiálise (DATARIM). Os dados coletados foram referentes às seguintes variáveis:

3.4 Dados clínicos:

- Idade, sexo, raça
- Doença renal primária
- Comorbidades
- Tempo em hemodiálise
- Causa do óbito
- Medidas de pressão arterial sistêmica
- Uso de medicamentos que afetam o metabolismo do cálcio

Com relação às medicações que os pacientes faziam uso, foram consideradas apenas as que interferem no metabolismo do cálcio, incluindo colecalciferol, calcitriol, cloridrato de sevelâmer, cloridrato de cinacalcete, carbonato de cálcio e acetato de cálcio. Essas foram classificadas quanto à periodicidade do uso no primeiro ano de seguimento.

3.5 Dados laboratoriais:

As avaliações sanguíneas foram realizadas antes da segunda sessão de hemodiálise da primeira semana do mês correspondente (janeiro e julho), em jejum de 6 horas, para a dosagem dos parâmetros laboratoriais abaixo assim como seus respectivos métodos:

- 25-hidroxivitamina D (ng/mL) - Quimioluminescência
- Hemoglobina (g/dL) - Citometria de fluxo
- Proteína C Reativa (mg/dL) - Química seca. Vitros 5.1
- Albumina (g/dL) - Colorimétrico, química seca - verde de bromocresol. Vitros 5.1
- Cálcio total (mg/dL) - Colorimétrico, química seca
- Fósforo (mg/dL) - Colorimétrico, química seca
- Fosfatase Alcalina (μg/L) - Química seca. Vitros 5.1
- Paratormônio (pg/mL) - Quimioluminescência

3.6 Aspectos éticos:

Este estudo foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu-SP e aprovado em 04 de julho de 2016, sob número do parecer: 1622148.

3.7 Tratamento e análise de dados:

Para tabulação dos dados foi utilizado programa Excel (versão 2007) e para análise programa SPSS (versão 2007). Dados de variáveis com distribuição normal foram expressos em média $\pm$ desvio padrão e variáveis com distribuição não normal, como mediana e intervalo interquartilico. Frequências foram descritas em porcentagem.

As comparações entre os grupos foram realizadas utilizando o teste “t” de Student para dados sob normalidade e teste de Mann-Whitney para dados de distribuição não normal para análise das variáveis contínuas. O teste Qui-

Quadrado ou o teste exato de Fisher foram utilizados para análise das variáveis categóricas.

As inferências estatísticas relacionadas à associação entre vitamina D e desfechos foram realizadas pela análise de regressão de risco proporcional de Cox e o melhor ponto de corte predito de mortalidade foi determinado por intermédio de análise univariada pela curva ROC.

A análise múltipla pelo modelo de regressão de Cox foi utilizada para avaliar o desfecho primário ajustado para fatores de confusão. As variáveis selecionadas para a análise múltipla foram aquelas associadas ao desfecho na análise univariada ao nível de $p < 0,1$. Para avaliar a proporcionalidade de risco do modelo de Cox foi realizado o teste de Schoenfeld. Também foram construídas curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier.

Todos os resultados foram discutidos ao nível de significância $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

Os pacientes foram incluídos após análise seqüencial conforme fluxograma expresso na figura 1.

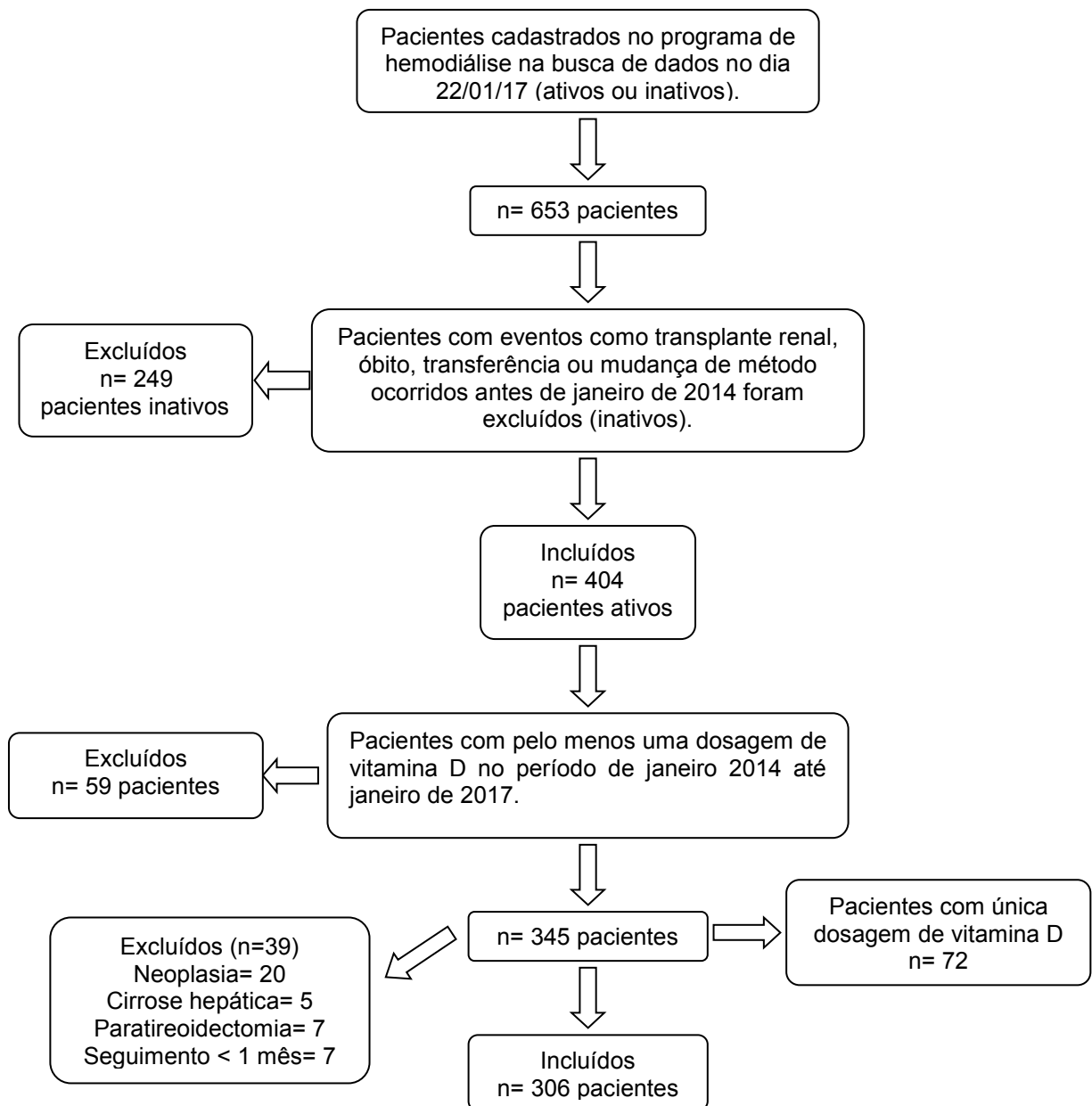


Figura 1. Fluxograma de inclusão de pacientes

A casuística deste estudo foi composta por 306 pacientes, 162 homens e 144 mulheres, média de idade 58 ± 15 anos, predomínio da raça branca, mediana do tempo em hemodiálise 5,3 (2,3-26,8) meses, *diabetes mellitus* como principal doença renal primária e hipertensão arterial como comorbidade associada.

Quanto à comparação entre os dados basais dos sobreviventes em relação aos que faleceram, não houve diferença quanto a sexo e raça. Houve significância estatística quanto à idade. As comorbidades que mostraram diferença entre os grupos foram: hipertensão arterial, *diabetes mellitus* e doença aterosclerótica. E o tempo em hemodiálise, que consistiu no tempo de início da terapia até a primeira dosagem sérica de 25(OH)D, mostrou significância estatística entre os grupos. A tabela 1 mostra as características clínicas da casuística estudada.

Em ambos os grupos, o uso de colecalciferol e cinacalcete não foi realizado pela maioria dos pacientes no período de seguimento. Já o calcitriol foi usado no primeiro ano de seguimento no grupo dos sobreviventes por 62 pacientes (27%) e no grupo dos não sobreviventes por 23 pacientes (32%). O cloridrato de sevelâmer foi utilizado pela quase totalidade dos pacientes por todo período de seguimento em ambos os grupos. A quase totalidade dos pacientes não usou quelantes a base de cálcio por nenhum período. Não houve diferença entre os grupos em relação ao uso das medicações conforme tabela 2.

Os pacientes também foram analisados quanto as suas medidas pressóricas. Os grupos (sobreviventes e não sobreviventes) foram divididos em períodos distintos em relação à estação no ano. A média das pressões arteriais em ambos os grupos assim como nas duas estações (verão e inverno) não tiveram diferença significativa (tabela 3).

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes em hemodiálise divididos nos grupos: sobreviventes e não sobreviventes

	Todos (n=306)	Sobreviventes (n= 233)	Não Sobreviventes (n= 73)	P
Idade (anos)⁺	58±15,0	56±15,2	65±12,3	<0,001
Sexo (%)[*]				0,917
Feminino	47	47	47	
Masculino	53	53	53	
Raça (%)[*]				0,533
Branca	73	71	77	
Parda	19	20	19	
Negra	7	8	4	
Amarela	1	1	0	
Doença de base (%)[*]				0,705
HA	20	21	18	
DM	35	32	45	
GNC	11	13	4	
Urológica	6	6,0	7	
Indeterminada	9	10	6	
Outras ^a	19	18,0	20	
Comorbidades (%)[*]				
HA	82	78	93	0,006
DM	47	42	60	0,012
Tabagismo	40	40	38	0,868
Doença aterosclerótica	39	33	38	<0,001
Outras ^b	53	52	56	0,619
Tempo em HD (meses)^{**}	5,3 (2,3-26,8)	4,6 (2,0-21,1)	18,4 (3,8-33,4)	<0,001

*Qui-quadrado; + Teste-t; ** Mann-Whitney. HA: hipertensão arterial; DM: diabetes mellitus; GNC: glomerulonefrite crônica; Outras^a: nefropatia isquêmica, doença renal policística, lesão renal aguda, perda de enxerto renal, síndrome de Alport, cistinose renal; Doença aterosclerótica: acidente vascular encefálico, doença arterial coronariana, doença arterial obstrutiva periférica; Outras^b: dislipidemia, hipotireoidismo, obesidade, arritmia cardíaca, hiperuricemia, neurológicas e entre outras.

Tabela 2. Medicções que interferem no metabolismo do cálcio utilizadas pelos pacientes em hemodiálise divididas nos grupos: sobreviventes e não sobreviventes

Medicções	Sobreviventes (n=233)		Não Sobreviventes (n=73)		p
	1º ano de seguimento n (%)	Demais pacientes n (%)	1º ano de seguimento n (%)	Demais pacientes n (%)	
Colecalciferol	9 (4)	224 (96)	1 (1)	72 (99)	0,504
Calcitriol	62 (27)	171 (73)	23 (32)	50 (68)	0.506
Cinacalcete	7 (3)	226 (97)	3 (4)	70 (96)	0,931
Sevelâmer	52 (22)	177 (78)	22 (31)	51 (69)	0,259
Carbonato de cálcio	44 (19)	189 (81)	14 (20)	59 (80)	0,908
Acetato de cálcio	4 (2)	229 (98)	2 (3)	71 (97)	0,947

Tabela 3. Pressão arterial sistêmica dos pacientes em hemodiálise no período verão e inverno dividido nos grupos: sobreviventes e não sobreviventes

Pressão Arterial Sistêmica	Verão			Inverno		
	Sobreviventes	Óbitos	p	Sobreviventes	Óbitos	p
PAS (mmHg)	137±33	136±20	0,823	138±13	138±17	0,993
PAD (mmHg)	83±12	81±10	0,329	83±7	82±7	0,655

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; Óbitos: grupo não sobreviventes

Quanto à análise dos exames laboratoriais (tabela 4), no verão a média da vitamina D, cálcio, fósforo, albumina e hemoglobina foi 27,6±11 ng/mL; 8,7±1,87mg/dL; 5,4±1,72 mg/dL; 3,9±0,44 g/dL e 11,5±1,44 g/dL, respectivamente. No inverno a média desses mesmos exames foi 25,5±8,95 ng/mL; 9,1±0,86 mg/dL; 5,2±1,81 mg/dL; 3,9±0,42 g/dL e 11,3±1,63 g/dL, respectivamente.

Os outros parâmetros laboratoriais como paratormônio, fosfatase alcalina e proteína C reativa foram avaliados através da mediana, cujos valores no verão foram 321(188-569)pg/mL;111(86-149)ug/L e 1,19(0,7-2,1)mg/dL, respectivamente, e no inverno foram 284 (154-495) pg/mL; 118(90-153) ug/L e 1,6(1,0-2,8) mg/dL, respectivamente.

Na comparação dos resultados dos exames laboratoriais entre sobreviventes e não sobreviventes, a vitamina D apresentou diferença estatística tanto no verão ($p<0,001$) como no inverno ($p=0,024$). Isso também ocorreu para a proteína C reativa, sendo $p<0,001$ no verão e $p=0,009$ no inverno. Houve significância estatística no inverno para fósforo ($p<0,001$) e paratormônio ($p=0,047$).

Análise post-hoc mostrou diferença estatística ($p<0,001$) de 25(OH)D dosada no inverno ($25,7\pm8,9$ ng/mL) em relação à dosada no verão ($27,7\pm9,9$ ng/mL).

Análise das Curvas de Característica de Operação do Receptor (ROC)

Com a finalidade de avaliar se existia influência da sazonalidade sobre a associação entre vitamina D sérica e mortalidade foi elaborada a curva ROC. A dosagem da vitamina D no verão apresentou melhor área sob a curva de $0,64\pm0,04$ ($p=0,001$), do que a do inverno ($0,59\pm0,004$; $p=0,033$) (tabela 5, figura 2).

Posteriormente, para obter o melhor ponto de corte da concentração sérica da vitamina D nas estações distintas para prever eventos fatais, foram avaliados os valores detalhados da sensibilidade e especificidade pela curva ROC.

No verão, definiu-se por um ponto de corte de vitamina D de 23,3ng/mL como o melhor ponto de soma entre sensibilidade (58,6%) e especificidade (68,6%), conforme tabela 6. Quanto ao ponto de corte de vitamina D no inverno definiu-se por 28,7 ng/mL como o melhor ponto de soma entre sensibilidade (79,3%) e especificidade (38,3%), de acordo com a tabela 7.

Tabela 4. Características laboratoriais dos pacientes em hemodiálise no verão e inverno, dividido nos grupos: sobreviventes e não sobreviventes

Verão				
Exames Laboratoriais	Total (n=306)	Sobreviventes (n=233)	Não Sobreviventes (n=73)	p
Vitamina D (ng/mL)	27,6±11,00	28,9 ±10,88	23,3 ±10,32	<0,001
Cálcio (mg/dL)	8,7±1,87	8,8±1,76	8,6±2,19	0,619
Fósforo (mg/dL)	5,4±1,72	5,4±1,67	5,2±1,88	0,363
PTH (pg/mL)	321(188-569)	330(197-582)	287(135-526)	0,293
Albumina (g/dL)	3,9±0,44	3,9±0,45	3,9±0,39	0,266
Fosfatase (ug/L)	111(86-149)	110(84-147)	112(93-157)	0,272
PCR (mg/dL)	1,19(0,70-2,10)	1,10(0,67-2,00)	1,60(0,90-3,07)	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	11,5±1,44	11,6±1,48	11,4±1,33	0,507
Inverno				
Exames Laboratoriais	Total (n=306)	Sobreviventes (n=233)	Não Sobreviventes (n=73)	p
Vitamina D (ng/mL)	25,5±8,95	26,3±9,18	23,3±7,89	0,024
Cálcio (mg/dL)	9,1±0,86	9,0±0,90	9,2±0,71	0,309
Fósforo (mg/dL)	5,2±1,81	5,4±1,38	4,5±2,51	<0,001
PTH (pg/mL)	284(154-495)	317(179-566)	250(102-504)	0,047
Albumina (g/dL)	3,9±0,42	3,9±0,41	3,8±0,43	0,134
Fosfatase (ug/L)	118(90-153)	118(88-154)	119(94-153)	0,838
PCR (mg/dL)	1,60(1,00-2,80)	1,50(0,90-2,70)	2,15(1,25-3,55)	0,009
Hemoglobina (g/dL)	11,3±1,63	11,3±1,40	11,3±2,21	0,855

PTH: paratormônio; PCR: proteína C reativa.

Tabela 5. Análise da curva ROC e os valores de área sob a curva para a dosagem de vitamina D nas estações distintas

	Área sob a curva	Erro padrão	Intervalo de confiança 95%		p
			Valor Inferior	Valor Superior	
Vitamina D Verão	0,64	0,04	0,56	0,72	0,001
Vitamina D Inverno	0,59	0,04	0,51	0,67	0,033

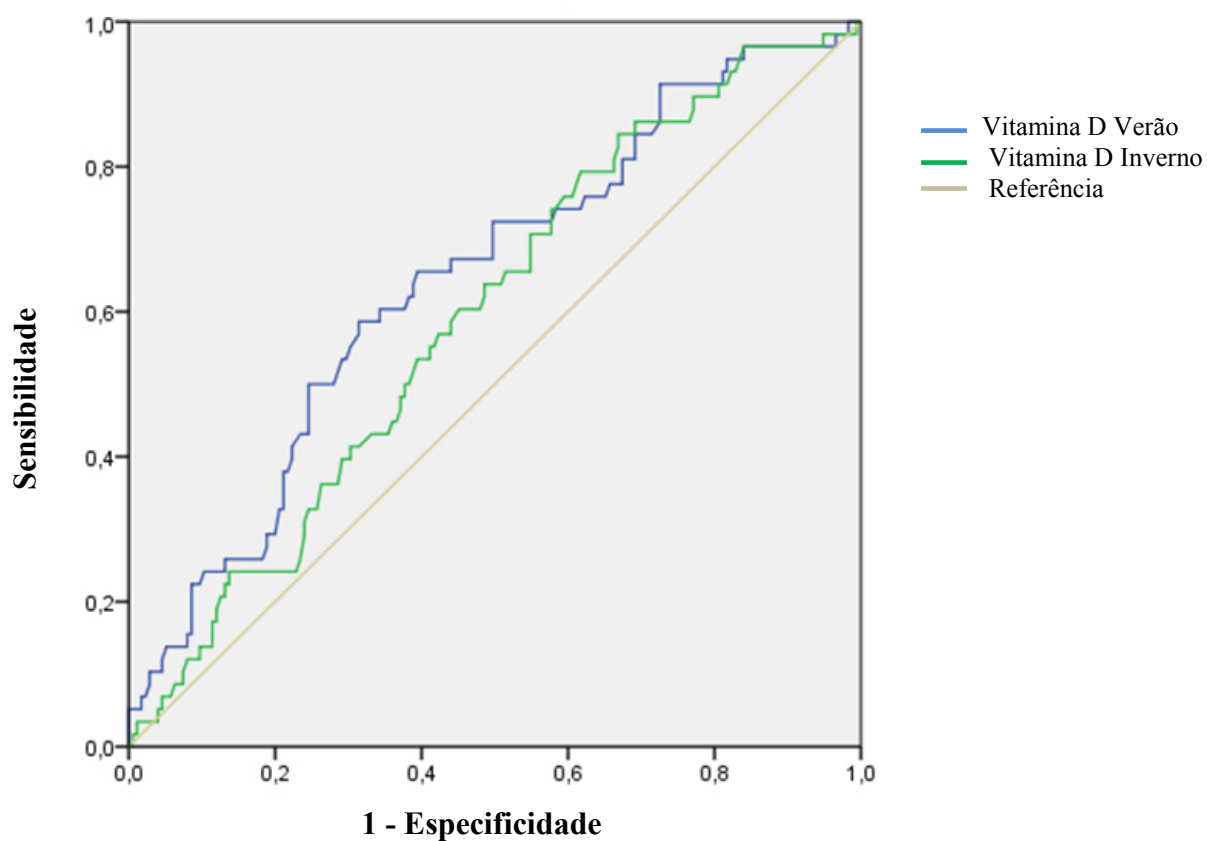


Figura 2. Curvas de característica de operação do receptor (ROC) para dosagem de vitamina D nas estações distintas (verão e inverno). Linha de referência - área sob a curva de 0,5.

Tabela 6. Curva de característica de operação do receptor (ROC) para mostrar o poder discriminatório de valores da vitamina D no verão para prever eventos fatais. Sensibilidade, especificidade e soma (Índice Youden)

Vitamina D ≤ (ng/mL)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Índice de Youden (%)
4,6	1,7	100,0	101,7
6,9	3,4	100,0	103,4
9,5	5,2	100,0	105,2
10,4	5,2	99,4	104,6
11,4	6,9	97,7	104,6
12,2	8,6	97,1	105,7
13,9	12,1	95,4	107,5
14,0	13,8	94,9	108,7
14,2	13,8	93,7	107,5
17,4	25,9	86,3	112,2
17,7	25,9	85,7	111,6
19,3	32,8	79,4	112,2
21,7	50,0	73,1	123,1
21,9	50,0	72,6	122,6
22,0	50,0	72,0	122
22,6	55,2	69,7	124,9
23,0	56,9	68,6	125,5
23,3*	58,6	68,6	127,2
23,5	58,6	68,0	126,6
23,9	58,6	65,7	124,3
24,2	60,3	65,7	126
26,2	65,5	57,1	122,6
26,5	65,5	56,6	122,1
27,8	67,2	54,3	121,5
28,0	67,2	53,7	120,9
29,4	72,4	49,7	122,1
30,1	72,4	47,4	119,8
31,1	72,4	42,9	115,3
33,8	81,0	31,4	112,4
38,9	94,8	16,0	110,8
44,2	96,6	,5,7	102,3
45,5	96,6	4,6	101,2
46,2	96,6	3,4	100
47,0	98,3	3,4	101,7
48,1	98,3	2,9	101,2
48,9	98,3	2,3	100,6
49,3	98,3	1,7	100
49,8	100,0	1,7	101,7
50,8	100,0	1,1	101,1
53,1	100,0	0,6	100,6

*Valor de vitamina D como ponto de corte (maior valor do índice de Youden)

Tabela 7. Curva de característica de operação do receptor (ROC) para mostrar o poder discriminatório de valores da vitamina D no inverno para prever eventos fatais. Sensibilidade, especificidade e soma (Índice Youden)

Vitamina D ≤ (ng/mL)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Índice de Youden (%)
9,0	0	100,0	100,0
11,6	1,7	98,9	100,6
13,1	5,2	96,0	101,2
13,3	5,2	95,4	100,6
13,4	6,9	95,4	102,3
14,4	12,1	91,4	103,5
15,0	13,8	89,7	103,5
16,4	20,7	86,9	107,5
17,9	24,1	81,1	105,3
18,0	24,1	80,6	104,7
18,9	24,1	77,1	101,3
19,0	25,9	76,6	102,4
20,7	41,4	69,1	110,5
20,8	41,4	68,6	110,0
21,1	43,1	64,6	107,7
23,0	55,2	58,9	114,0
24,8	60,3	52,0	112,3
24,9	62,1	51,4	113,5
25,0	63,8	51,4	115,2
26,9	67,2	45,1	112,4
27,0	69,0	45,1	114,1
27,1	70,7	45,1	115,8
28,3	75,9	39,4	115,3
28,6	77,6	38,9	116,4
28,7*	79,3	38,3	117,6
28,8	79,3	37,1	116,5
29,0	79,3	36,6	115,9
30,2	84,5	32,6	117,1
30,4	84,5	32,0	116,5
30,6	84,5	31,4	115,9
31,8	86,2	27,4	113,6
32,2	86,2	26,3	112,5
37,1	96,6	16,0	112,6
39,9	96,6	9,7	106,3
40,2	96,6	9,1	105,7
41,9	96,6	6,9	103,4
44,6	98,3	2,9	101,1
45,4	98,3	2,3	100,6
46,6	98,3	1,7	100,0
48,4	98,3	1,1	99,4
49,9	98,3	0,6	98,8
51,0	100,0	0,6	100,6
52,9	100,0	0	100,0

*Valor de vitamina D como ponto de corte (maior valor do índice de Youden)

Análise de Sobrevida

Dentre todos os pacientes em hemodiálise deste estudo, ocorreram 73 óbitos. A principal causa de mortalidade foi infecciosa (49,3%), seguida pela causa cardiovascular (28,8%), causa indeterminada (9,6%) e outras causas (12,3%).

Para análise de sobrevivência, os pacientes foram distribuídos em quintis conforme valores da vitamina D e nas duas estações distintas (verão e inverno). Primeiramente no verão: 1º quintil: ≤ 18 ng/mL; 2º quintil: > 18 até $\leq 23,6$ ng/mL; 3º quintil: $> 23,6$ até $\leq 30,3$ ng/mL; 4º quintil: $> 30,3$ até $36,3$ ng/mL; 5º quintil: $> 36,3$ ng/mL.

A classificação dos quintis de vitamina D no inverno foi 1º quintil: $\leq 17,5$ ng/mL; 2º quintil: $> 17,5$ até $\leq 21,5$ ng/mL; 3º quintil: $> 21,5$ até $\leq 27,1$ ng/mL; 4º quintil: $> 27,1$ até $32,6$ ng/mL; 5º quintil: $> 32,6$ ng/mL.

Notou-se que o quinto quintil da vitamina D no verão representado na curva de Kaplan-Meier (figura 3) assim como no inverno (figura 4) apresentou maior sobrevida comparada aos demais quintis. Assim, as dosagens de 25(OH)D no quinto quintil associaram-se a menor mortalidade por todas as causas. Quanto à mortalidade por causas cardiovasculares, ocorreram 21 eventos. A vitamina D não se associou com a morte de causa cardiovascular, sequer em análise univariada.

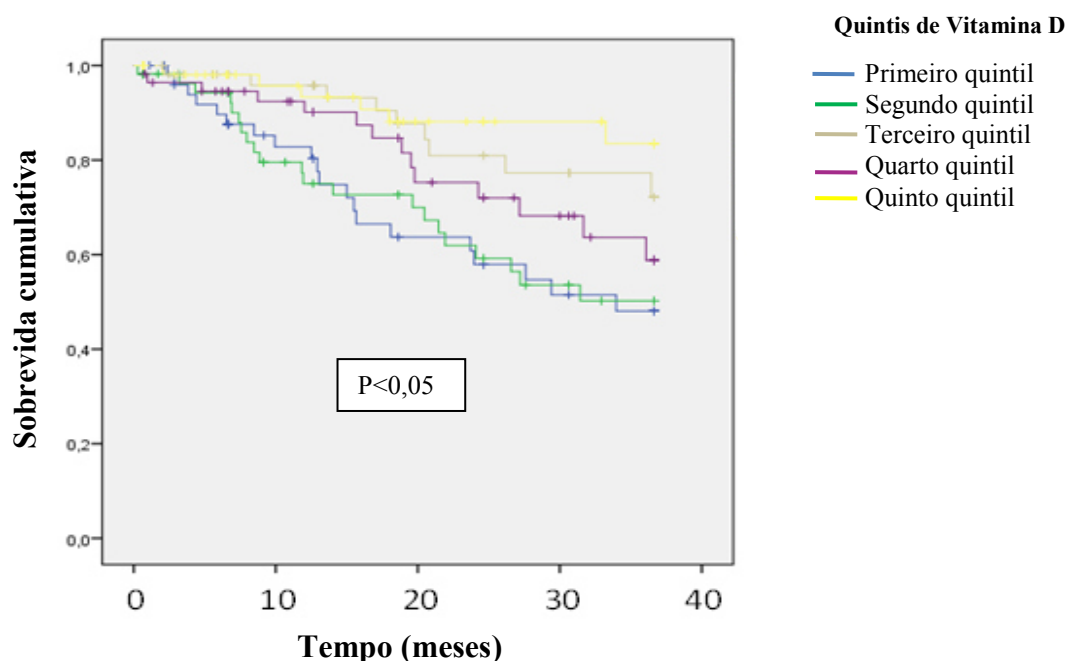


Figura 3. Curva de sobrevida de acordo com quintis de vitamina D no verão

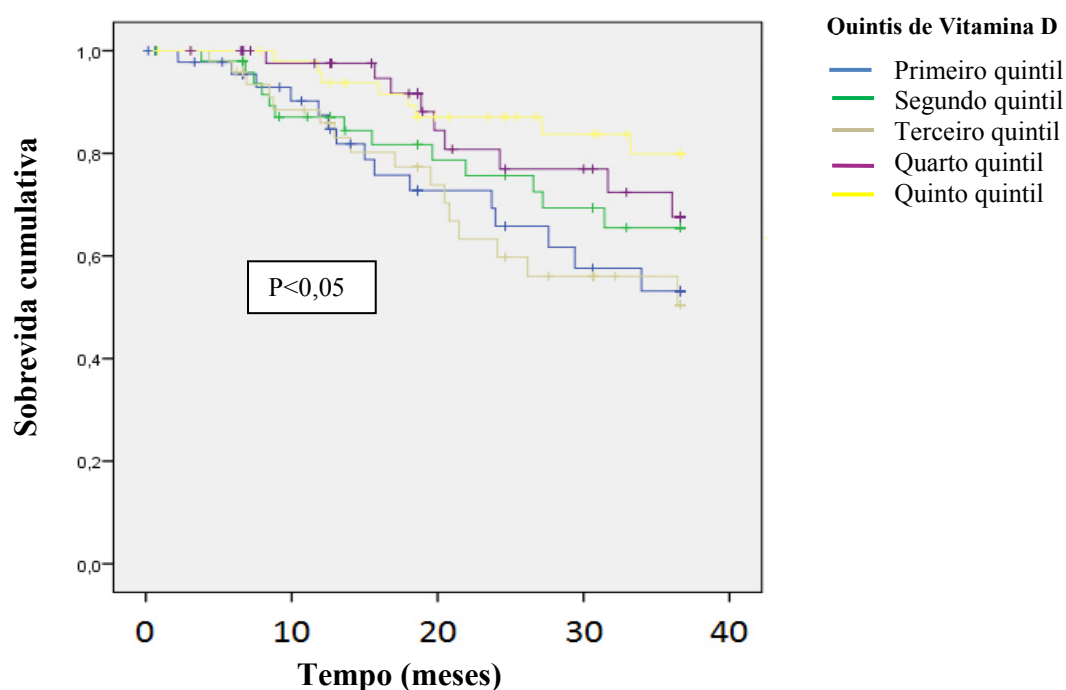


Figura 4. Curva de sobrevida de acordo com quintis de vitamina D no inverno

Análise Múltipla

A tabela 8 expressa os preditores de risco de óbito da casuística analisada no período do verão. No passo 1 foram incluídas as variáveis

significativas selecionadas previamente após a análise univariada. Após ajuste na análise múltipla, foram retirados do modelo presença de *diabetes mellitus*, idade, uso de calcitriol no primeiro ano de seguimento, tempo em hemodiálise e proteína C reativa. Permaneceram no modelo presença de doença aterosclerótica, hipertensão arterial e vitamina D. Foi realizado teste de proporcionalidade de Shoenfeld, cujo resultado não mostrou significância estatística para as variáveis avaliadas. Foi realizado teste de interação entre vitamina D e proteína C reativa que não mostrou significância estatística.

As variáveis como fator de risco foram o primeiro quintil da vitamina D (HR ajustado: 3,47; IC95% 1,38-8,72; $p=0,008$) e o segundo quintil da vitamina D (HR ajustado: 3,19; IC95% 1,27-8,00; $p=0,013$). A hipertensão arterial sistêmica foi associada como fator de risco ao desfecho (HR ajustado 2,97; IC95% 1,19-7,41; $p=0,020$). A presença de doença aterosclerótica (HR ajustado 1,62; IC95% 1,00-2,62; $p=0,051$) também foi associada ao desfecho, porém marginalmente. As demais não se associaram de maneira independente.

A tabela 9 expressa os preditores de risco de óbito da casuística analisada no período do inverno. Foram incluídas as mesmas variáveis citadas no verão acrescidas de mais duas que são a dosagem sérica de fósforo e paratormônio. Apenas a presença de doença aterosclerótica foi associada ao desfecho independentemente de outras variáveis (HR ajustado 1,91; IC95% 1,10-3,31; $p=0,020$).

O nível sérico de vitamina D no inverno não obteve significância estatística na análise múltipla. Em contrapartida a vitamina D no verão, especificamente a concentração sérica menor ou igual ao limite superior do intervalo do segundo quintil ($\leq 23,6$ ng/mL) mostrou-se estatisticamente associada à ocorrência de óbito por todas as causas. O HR ajustado e o intervalo de confiança para 95% estão representados na figura 5.

Tabela 8. Associação entre variáveis clínicas no verão e mortalidade. Regressão de Cox

		HR	IC 95,0%		p
			Inferior	Superior	
Passo 1	Quintis de vitamina D				
	5º quintil: > 36,3 ng/mL	1,000			
	4º quintil: > 30,3 até ≤ 36,3 ng/mL	1,848	0,694	4,921	0,219
	3º quintil: > 23,6 até ≤ 30,3 ng/mL	1,307	0,455	3,758	0,619
	2º quintil: > 18,0 até ≤ 23,6 ng/mL	2,467	0,953	6,381	0,063
	1º quintil: ≤ 18,0 ng/mL	2,772	1,059	7,254	0,038
	Idade (anos)	1,016	0,995	1,037	0,143
	Uso de calcitriol no 1º ano de seguimento	0,754	0,460	1,235	0,262
	Tempo em hemodiálise (mês)	1,003	0,996	1,009	0,388
	Presença de hipertensão arterial	2,680	1,051	6,837	0,039
	Presença de <i>diabetes mellitus</i>	1,309	0,764	2,244	0,327
	Presença de doença aterosclerótica	1,602	0,985	2,605	0,058
Passo 2	PCR (mg/dL)	1,030	0,974	1,088	0,301
	5º quintil: > 36,3 ng/mL	1,000			
	4º quintil: > 30,3 até ≤ 36,3 ng/mL	1,866	0,703	4,950	0,210
	3º quintil: > 23,6 até ≤ 30,3 ng/mL	1,257	0,441	3,585	0,668
	2º quintil: > 18,0 até ≤ 23,6 ng/mL	2,408	0,935	6,197	0,069
	1º quintil: ≤ 18,0 ng/mL	2,683	1,032	6,974	0,043
	Idade (anos)	1,015	0,994	1,036	0,164
	Uso de calcitriol no 1º ano de seguimento	0,783	0,481	1,275	0,325
	Presença de hipertensão arterial	2,582	1,015	6,568	0,046
	Presença de <i>diabetes mellitus</i>	1,278	0,750	2,177	0,367
	Presença de doença aterosclerótica	1,589	0,978	2,582	0,061
	PCR (mg/dL)	1,030	0,975	1,089	0,294
Passo 3	5º quintil: > 36,3 ng/mL	1,000			
	4º quintil: > 30,3 até ≤ 36,3 ng/mL	1,821	0,686	4,833	0,229
	3º quintil: > 23,6 até ≤ 30,3 ng/mL	1,295	0,455	3,687	0,629
	2º quintil: > 18,0 até ≤ 23,6 ng/mL	2,580	1,011	6,586	0,047
	1º quintil: ≤ 18,0 ng/mL	2,822	1,090	7,304	0,033
	Idade (anos)	1,016	0,996	1,037	0,127
	Uso de calcitriol no 1º ano de seguimento	0,781	0,480	1,271	0,320
	Presença de hipertensão arterial	2,793	1,116	6,991	0,028
	Presença de doença aterosclerótica	1,626	1,003	2,637	0,049
	PCR (mg/dL)	1,034	0,979	1,092	0,232
Passo 4	5º quintil: > 36,3 ng/mL	1,000			
	4º quintil: > 30,3 até ≤ 36,3 ng/mL	0,967	0,701	4,950	0,212
	3º quintil: > 23,6 até ≤ 30,3 ng/mL	0,485	0,479	3,858	0,564
	2º quintil: > 18,0 até ≤ 23,6 ng/mL	2,712	1,066	6,899	0,036
	1º quintil: ≤ 18,0 ng/mL	2,804	1,083	7,258	0,034
	Idade (anos)	1,015	0,995	1,036	0,143
	Presença de hipertensão arterial	2,762	1,104	6,911	0,030
	Presença de doença aterosclerótica	1,601	0,987	2,597	0,056
	PCR (mg/dL)	1,032	0,978	1,090	0,249
Passo 5	5º quintil: > 36,3 ng/mL	1,000			
	4º quintil: > 30,3 até ≤ 36,3 ng/mL	1,911	0,720	5,073	0,193
	3º quintil: > 23,6 até ≤ 30,3 ng/mL	1,381	0,486	3,919	0,545
	2º quintil: > 18,0 até ≤ 23,6 ng/mL	2,822	1,112	7,164	0,029
	1º quintil: ≤ 18,0 ng/mL	3,000	1,170	7,689	0,022
	Idade (anos)	1,015	0,994	1,035	0,166
	Presença de hipertensão arterial	2,815	1,126	7,037	0,027
	Presença de doença aterosclerótica	1,628	1,006	2,636	0,047
Passo 6	5º quintil: > 36,3 ng/mL	1,000			
	4º quintil: > 30,3 até ≤ 36,3 ng/mL	2,162	0,826	5,655	0,116
	3º quintil: > 23,6 até ≤ 30,3 ng/mL	1,474	0,521	4,168	0,464
	2º quintil: > 18,0 até ≤ 23,6 ng/mL	3,191	1,273	8,000	0,013
	1º quintil: ≤ 18,0 ng/mL	3,470	1,381	8,718	0,008
	Presença de hipertensão arterial	2,971	1,191	7,412	0,020
	Presença de doença aterosclerótica	1,618	0,999	2,621	0,051

Tabela 9. Associação entre variáveis clínicas no inverno e mortalidade. Regressão de Cox

		HR	IC 95,0%		P
			Inferior	Superior	
Passo1	Idade (anos)	1,020	0,996	1,045	0,099
	Presença de doença aterosclerótica	1,665	0,934	2,969	0,084
	Tempo em hemodiálise (meses)	1,001	0,992	1,010	0,806
	Presença de hipertensão arterial	3,400	1,157	9,989	0,026
	Presença de <i>diabetes mellitus</i>	0,765	0,415	1,409	0,390
	Fósforo (mg/dL)	1,054	0,988	1,125	0,108
	PTH pg/mL	0,999	0,999	1,000	0,265
	PCR (mg/dL)	1,108	0,901	1,364	0,331
	Quintis de vitamina D				
	≤ 17,5 ng/mL				0,186
	> 17,5 até ≤ 21,5 ng/mL	0,480	0,196	1,175	0,108
	> 21,5 até ≤ 27,1 ng/mL	0,998	0,456	2,187	0,997
> 27,1 até ≤ 32,6 ng/mL	0,671	0,275	1,636	0,380	
> 32,6 ng/mL	0,401	0,150	1,075	0,069	
Passo 7	Idade (anos)	1,019	0,997	1,041	0,095
	Presença de doença aterosclerótica	1,913	1,105	3,311	0,020
	Presença de hipertensão arterial	2,746	0,987	7,639	0,053

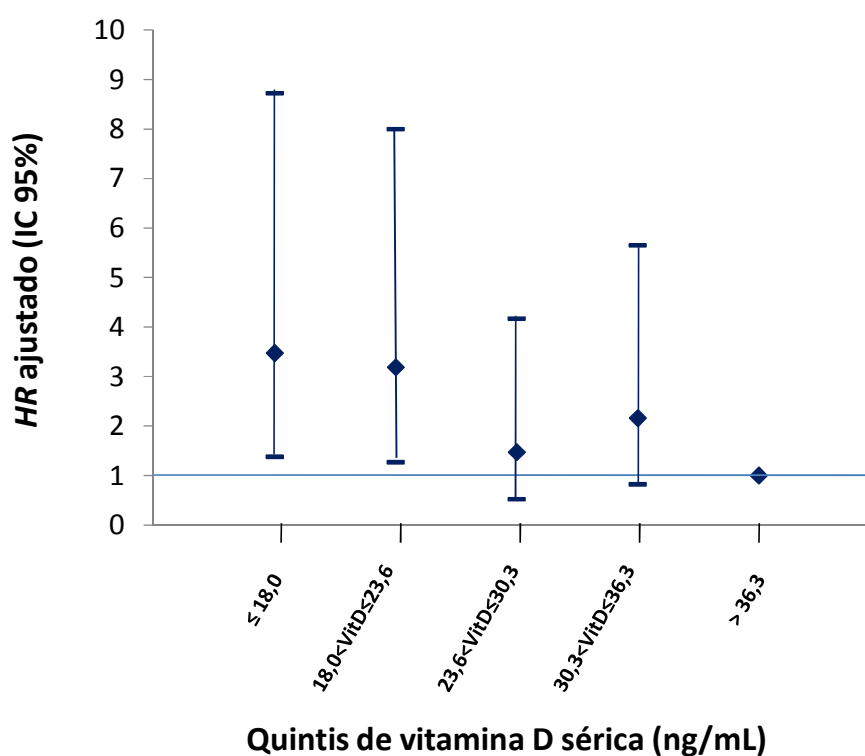


Figura 5. *Hazard Ratio* de óbito por qualquer causa ajustada para presença de aterosclerose, hipertensão, diabetes mellitus, tempo em hemodiálise, idade, proteína C reativa e uso de calcitriol em pacientes em hemodiálise no período do verão

5. DISCUSSÃO

Portadores de doença renal crônica possuem vários motivos para evoluir com baixas concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D. A baixa exposição solar, dieta restritiva e a própria evolução da doença renal conduzem para diminuição da vitamina D (17). Consequentemente, esses fatores ocasionam questionamentos em relação aos efeitos prejudiciais dessa hipovitaminose, assim como aos efeitos benéficos da sua suplementação. Há divergência na literatura quanto aos benefícios da reposição de vitamina D nos pacientes renais crônicos em hemodiálise, principalmente quanto ao seu efeito sobre a mortalidade (18). Além disso, não se conhece o valor de corte de 25-hidroxivitamina D que se associa ao melhor prognóstico nesses pacientes (19).

Este estudo de coorte mostrou associação entre concentração sérica de vitamina D no verão e mortalidade nos pacientes em hemodiálise. Nenhum estudo prévio havia tentado avaliar o valor sérico ideal de vitamina D na população em hemodiálise. Este estudo conseguiu identificar que a dosagem de vitamina D menor ou igual a 23,6 ng/mL no verão associou-se a maior mortalidade, o que indica um possível valor mínimo a ser alcançado em estudos posteriores. Importante ressaltar que essa associação foi mantida mesmo após ajuste para as variáveis de confusão na análise de regressão de Cox. Interessantemente, esse valor coincidiu com a maior soma de especificidade e sensibilidade obtida por intermédio da curva ROC.

Quanto à influência da sazonalidade, a redução da 25-hidroxivitamina D no inverno, observada nesta pesquisa, poderia justificar, ao menos em parte, a maior mortalidade que ocorre no inverno entre os pacientes em hemodiálise observada em outros trabalhos, porém, não avaliada neste estudo. Uma grande coorte, cujos dados foram obtidos através do registro MONDO (Monitoring Dialysis Outcomes) que é uma base de dados de registro mundial de diálise, demonstrou que pacientes em hemodiálise apresentaram maior mortalidade no inverno assim como elevação dos níveis de albumina e proteína C reativa (20).

Sabe-se que os pacientes com DRC têm parâmetros inflamatórios elevados. Tem sido documentado que a suplementação com colecalciferol diminuiu a inflamação e consequentemente reduziu a proteína C reativa (21,22).

Ensaio clínico randomizado controlado por placebo mostrou que a suplementação de colecalciferol tem efeito anti-inflamatório e aumenta as enzimas reguladoras de vitamina D intracelulares dos linfócitos no ambiente urêmico (23). No presente estudo, detectou-se que a influência da vitamina D sobre a mortalidade foi independente da ação da PCR. Portanto são duas variáveis que exercem influência na mortalidade de modo inerente em relação a outra.

Diferentemente de outros estudos observacionais (11,24), a vitamina D não se correlacionou com eventos fatais de origem cardiovascular, embora neste estudo a quantidade desses eventos fatais foi pequena, o que pode ter contribuído para a ausência de associação. Revisão sistemática incluindo 13 estudos clínicos randomizados que avaliaram se a suplementação de vitamina D em comparação com placebo alterava a mortalidade ou risco cardiovascular em portadores de doença renal crônica, não mostrou efeito significativo (25).

A presença de doença aterosclerótica é fator de risco para mortalidade. A associação entre concentração de 25(OH)D e calcificação vascular poderia justificar esse fenômeno. Pequenos estudos observacionais verificaram que a concentração sérica de 25(OH)D em pacientes com DRC em estágio terminal associaram-se negativamente com o grau de calcificação vascular, o que indica que a vitamina D poderia ser, paradoxalmente, um inibidor da calcificação (26).

Outro resultado encontrado neste trabalho que também não teve significância prognóstica foi a medida da pressão arterial intra-dialítica. Essa observação coincide com dados da literatura na qual a relação entre pressão arterial e mortalidade em pacientes em hemodiálise é uma questão controversa (27,28). Medidas de pressão extra dialíticas, poderiam ter resultado distinto (29, 30), porém não temos esse dado de nossos pacientes.

Uma questão também importante nesta pesquisa foi a avaliação do uso de calcitriol. O uso dessa medicação no primeiro ano de seguimento do estudo não se apresentou como fator relevante em relação à mortalidade. Este resultado diverge da literatura. Alguns estudos mostraram que o tratamento com calcitriol foi associado a melhor sobrevida dos pacientes em hemodiálise (31). Revisão sistemática com 14 estudos observacionais que avaliaram a associação

entre tratamento com vitamina D, principalmente o uso de calcitriol, e mortalidade por todas as causas e também por causas cardiovasculares, demonstraram que o seu uso foi associado à redução da mortalidade (32). Todos esses estudos são sujeitos ao “*immortal time bias*”(33), no qual ocorre associação espúria entre exposição a determinada droga e melhor sobrevivência, pois os sobreviventes tiveram mais tempo de seguimento para que alguém prescrevesse essa droga. Ou seja, não é que os pacientes que receberam tal droga sobreviveram mais, é que os pacientes que mais sobreviveram acabaram em algum momento recebendo tal droga. No corrente estudo, o uso de calcitriol foi levado em conta apenas quando utilizado no primeiro ano de seguimento, exatamente para evitar o “*immortal time bias*”. No presente trabalho, mesmo não tendo obtido associação entre uso de calcitriol e desfechos, essa variável foi “forçada” no modelo múltiplo. Ainda, após esse ajuste, a concentração de 25(OH)D permaneceu associada à mortalidade.

Por fim, deve ser considerada como limitação do presente trabalho o seu caráter retrospectivo, com as críticas inerentes a esse fato. Outra limitação consiste no fato de que 72 pacientes apresentavam apenas uma dosagem de vitamina D, porém, esse problema provavelmente teve alcance limitado, pois diminuiria a probabilidade de serem encontradas as associações verificadas.

Importante ressaltar que a casuística deste estudo foi representativa entre os brasileiros em hemodiálise para idade e sexo, porém em relação à doença de base, a principal causa foi hipertensão arterial sistêmica no censo de 2016 da Sociedade Brasileira de Nefrologia (3) e neste estudo foi *diabetes mellitus*. Outra diferença em relação à representatividade é a alta frequência da raça branca. Essas diferenças reduzem a validade externa deste estudo, provavelmente generalizável apenas para a população brasileira ao Sul de Botucatu. Portanto os dados deste trabalho devem ser confirmados em estudos clínicos prospectivos e multicêntricos, envolvendo várias regiões do Brasil.

6. CONCLUSÃO

Houve associação entre nível sérico de vitamina D e mortalidade nos pacientes em hemodiálise. A dosagem sérica menor ou igual a 23,6 ng/mL no verão associou-se a maior mortalidade por todas as causas. Este estudo encoraja novos trabalhos para avaliar se o valor de vitamina D utilizado atualmente como referência para população geral pode ser atribuído aos pacientes em hemodiálise.

É necessário estudo de intervenção com metas de vitamina D diferenciadas para avaliar o impacto desta na mortalidade. Esta avaliação tem implicações diretas no alvo a ser almejado com a terapêutica de reposição de colecalciferol nesses pacientes.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, Callaghan AO, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):1-18.
2. Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2016; 389(10075):1238-52.
3. SBN. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo de diálise 2016. [Internet] 2017 Jan [acesso em 18 jun 2017].Disponível em:<http://www.censo-sbn.org.br/censosanteriores>
4. Schiller A, Gadalean F, Schiller O, Timar R, Bob F, Munteanu M, et al. Vitamin D deficiency - Prognostic marker or mortality risk factor in end stage renal disease patients with diabetes mellitus treated with hemodialysis - a prospective multicenter study. *PLoS One*. 2015;10(5):1-13.
5. Parikh C, Gutgarts V, Eisenberg E, Melamed ML. Vitamin D and clinical outcomes in dialysis. *Semin Dial*. 2015;28(6):604-9.
6. Martin KJ, Floege J, Ketteler M. Bone and Mineral Metabolism in Chronic Kidney Disease. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive clinical nephrology*. 5th ed. Philadelphia:Saunders;2015.p. 984-999.
7. Maeda S, Borba V, Camargo M, Silva D, Borges J; Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(5):411-33.
8. Kramer H, Berns JS, Choi MJ, Martin K, Rocco MV. 25-Hydroxyvitamin D testing and supplementation in CKD: An NKF-KDOQI controversies report. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(4):499-509.
9. Cuppari L, Garcia MG, Kamimura MA. Vitamin D biology: from the discovery to its significance in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2011;21(1):113-6.
10. Visweswaran RK, Lekha H. Extraskelatal effects and manifestations of Vitamin D deficiency. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(4):602-10.

11. Zheng Z, Shi H, Jia J, Li D, Lin S. Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies. *BMC Nephrol.* 2013;14:199.
12. Walker J, Hiramoto J, Gasper W, Auyang P, Conte MS, Rapp J, et al. Vitamin D deficiency is associated with mortality and adverse vascular access outcomes in patients with end stage renal disease. *J Vasc Surg.* 2014;60(1):176-83.
13. Melamed ML, Thadhani RI. Vitamin D therapy in chronic kidney disease and end stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(2):358-65.
14. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(3):374-82.
15. Abe M, Okada K, Soma M. Mineral metabolic abnormalities and mortality in dialysis patients. *Nutrients.* 2013;5(3):1002-23.
16. Moe SM, Drueke TB, Group for the KW. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2017;76(Suppl 113):S1-128.
17. Liu Wen-Chih, Wu Chia-Chao, Hung Yao-Min, Liao Min- Tser, Shyu Jia-Fwu, Lin Yuh-Feng, et al. Pleiotropic effects of vitamin D in chronic kidney disease, *Clinica Chimica Acta.* 2016 Jan 30; 453:1-12.
18. Damasiewicz MJ, Toussaint ND. Is nutritional vitamin D supplementation beneficial in dialysis patients? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(4):544-6.
19. Jean G, Souberbielle J, Chazot C. Vitamin D in Chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients.* 2017; 9(4):328.
20. Guinsburg AM, Usvyat LA, Etter M, Xu X, Thijssen S, Marcelli D, et al. Seasonal variations in mortality and clinical indicators in international hemodialysis populations from the MONDO registry. *BMC Nephrol.* 2015;16(1):139.

21. Buchares S, Barberato SH, Stinghen AEM, Gruber B, Piekala L, Dambiski AC, et al. Impact of cholecalciferol treatment on biomarkers of inflammation and myocardial structure in hemodialysis patients without hyperparathyroidism. *J Ren Nutr*. 2012;22(2):284-91.
22. Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, Borges M, Aires I, Amaral T, et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(5):905-11.
23. Carvalho JTG, Schneider M, Cuppari L, Grabulosa CC, Aoike DT, Redublo BMQ, et al. Cholecalciferol decreases inflammation and improves vitamin D regulatory enzymes in lymphocytes in the uremic environment: a randomized controlled pilot trial. *PLoS One*. 2017; 12(6):1-15.
24. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;72(8):1004-13.
25. Mann MC, Hobbs AJ, Hemmelgarn BR, Roberts DJ, Ahmed SB, Rabi DM. Effect of oral vitamin D analogs on mortality and cardiovascular outcomes among adults with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin Kidney J*. 2015;8(1):41-8.
26. Wang F, Wu S, Ruan Y, Wang L. Correlation of serum 25-hydroxyvitamin D level with vascular calcification in hemodialysis patients. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(9):15745-51.
27. Alborzi P, Patel N, Agarwal R. Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(6):1228-34.
28. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, De Leeuw P, Ferro CJ, et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association

(ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidne. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(4):620-40.

29. da Silva GV, de Barros S, Abensur H, Ortega KC, Mion D. Home blood pressure monitoring in blood pressure control among haemodialysis patients: an open randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(12):3805-11.
30. Georgianos PI, Agarwal R. Blood pressure in hemodialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(6):523-529.
31. Wu S, Wang J, Wang F, Wang L. Oral active vitamin D treatment and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Cardiorenal Med*. 2014;4(3-4):217-24.
32. Duranton F, Rodriguez-Ortiz ME, Duny Y, Rodriguez M, Daurès JP, Argilés A. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2013;37(3):239-48.
33. Peter WL, Weinhandl ED, Liu J. Vitamin D use and mortality in chronic kidney disease: immortal time bias. *Arch Intern Med*. 2008;168(21):2384-6.

8. APÊNDICES



UNESP -FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre os níveis séricos de vitamina D e prognóstico em hemodiálise

Pesquisador: Maryanne Machado da Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56706116.0.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.622.148

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa denominado de estudo de série de casos, longitudinal, observacional e retrospectivo, cuja casuística consiste em pacientes em hemodiálise.

Narrou-se no projeto que a Maioria dos pacientes em diálise é deficiente em vitamina D. Isso implica em aumento da mortalidade. Entretanto os valores epidemiológicos dos níveis séricos de vitamina D correlacionados com o prognóstico nesses pacientes não foram, todavia estudados.

Assim traz por hipótese participantes tratados por hemodiálise e que apresentem deficiência de vitamina D possuem maior mortalidade.

Objetivo da Pesquisa:

Tem por objetivos avaliar em pacientes em hemodiálise verificando a associação entre os níveis séricos de vitamina D e prognóstico e determinar qual valor de corte da vitamina D abaixo do qual ocorre aumento da mortalidade (Óbitos por todas as causas. Óbitos por causas cardiovasculares. Eventos cardiovasculares (fatais e não fatais)).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o projeto não há demonstração de riscos, vez que serão coletadas informações de prontuários. Assim não há qualquer tipo de intervenção direta, em que pese não tenha sido

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

incluído os riscos mínimos na plataforma Brasil.

Quanto a eventual risco de confidencialidade, há de se dizer que conforme a metodologia empregada, tal risco se mostra minimizado, ou até mesmo inexistente.

Quanto aos benefícios o projeto deve contribuir para um melhor conhecimento, bem como determinar a associação entre os valores epidemiológicos dos níveis séricos de vitamina D e os desfechos primários (óbitos por todas as causas) e os desfechos secundários incluindo óbitos por doenças cardiovasculares e eventos cardiovasculares (fatais e não fatais). Além disso, poderá estabelecer o melhor nível sérico de 25-hidroxi-vitamina D nesses pacientes tratados por hemodiálise para que assim a correção precoce da hipovitaminose de vitamina D possa conotar um benefício na sobrevida desses pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A metodologia se mostra adequada.

O estudo será realizado no HCFMB. Assim serão avaliados prontuários dos participantes em hemodiálise no período entre Janeiro de 2014 até Janeiro de 2017. A rotina da coleta do exame de vitamina D ocorre semestralmente sendo padronizada na instituição do local da pesquisa nos meses de janeiro e julho. A coleta dos dados será realizada em janeiro de 2017 e a partir disso serão formados dois grupos randomizados (desenvolvimento e validação) para evitar vieses. O valor de vitamina D associado com maior número de desfechos será determinado no grupo desenvolvimento e será testado sua acurácia no grupo de validação. Serão avaliados os prontuários dos pacientes da hemodiálise do Hospital das Clínicas de Botucatu e coletados dados referentes às seguintes variáveis: idade, sexo, raça, tempo de diálise, doença renal primária, comorbidades, tabagismo atual ou pregresso, medidas de pressão arterial sistêmica, níveis séricos de hemoglobina, proteína C reativa, albumina, cálcio total, fósforo, fosfatase alcalina, paratormônio e 25-hidroxi-vitamina D e uso de medicamentos que afetem o metabolismo do cálcio.

Traz por critério de inclusão participantes com idade maior que 18 anos, masculino e feminino, sob programa de hemodiálise e que tenham pelo menos 1 dosagem sérica de 25-hidroxi-vitamina D.

E, por critério de exclusão participantes que apresentem malignidades, cirrose hepática, paratireoidectomia prévia e hipertensão acelerada maligna.

O projeto terá início em 12/07/2016 e término em 31/10/2017, estimando-se para tanto 200 participantes (análise de prontuários).

Ao final o pesquisador indica que a pesquisa terá um custo estimado de R\$ 500,00 através de

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Telefone: (14)3880-1608

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



UNESP -FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 1.622.148

financiamento próprio.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

No que tange aos termos e autorizações, tem-se que foram devidamente apresentados nos termos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, quais sejam a autorização e cumprimento do diretor da Faculdade de Medicina de Botucatu; Declaração de Anuência do Escritório de Apoio à pesquisa relativo ao Fluxo Institucional de Projetos de Pesquisa da FMB-UNESP.

Foi solicitada pela pesquisadora, a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, bem como apresentada justificativa plausível no seguinte sentido: "Por ser um estudo observacional e retrospectivo, que utilizará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais, fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição. Além disso todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa e os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes. Pela própria característica do estudo não haverá alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e consequentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos. "

Ademais, em que pese constar do projeto que a coleta ocorrerá também em 2017, tem-se que tais dados também serão retrospectivos conforme esclarecimento prestado no seguinte sentido: "Quanto a divergência relatada sobre o tipo de estudo/período : a dosagem de vitamina D na instituição ocorre nos meses de janeiro e julho, então irei aguardar a coleta desse exame em janeiro de 2017, a partir daí que irei iniciar a coleta e análise desses dados durante o período dos últimos 3 anos (janeiro de 2014 até janeiro de 2017). Por isso que o estudo será feito de modo retrospectivo e não prospectivo".

Neste sentido e pelo já exposto há de se dizer que não há a necessidade de TCLE nos termos da Resolução 466/12 do CNS, mesmo porque não apresenta qualquer tipo de intervenção direta, mas sim análise de dados.

Ademais, ressalte-se a impossibilidade temporal e física para eventual obtenção de ciência e autorização do uso dos dados dos pacientes/participantes que foram, o que por si só obstaria o progresso científico e confrontaria os princípios norteadores da Resolução 466/12, quais sejam beneficência e relevância social da pesquisa. Por fim, há que se dizer mais uma vez que houve a garantia da confidencialidade dos dados dos participantes de pesquisa por parte do pesquisador.

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Página 03 de 05



UNESP -FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 1.622.148

Recomendações:

Recomenda-se a entrega dos resultados para a instituição onde será realizada a pesquisa, e aos órgãos governamentais que houver conveniência.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante dos termos supra relatados, o projeto poderá ser aprovado sem necessidade de envio do projeto à CONEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião ORDINÁRIA do CEP de 04 de Julho de 2.016, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o respectivo "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_713133.pdf	03/06/2016 15:03:56		Aceito
Outros	pendencia.docx	03/06/2016 15:03:16	Maryanne Machado da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	03/06/2016 14:59:10	Maryanne Machado da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia.pdf	02/06/2016 14:33:37	Maryanne Machado da Silva	Aceito
Folha de Rosto	Plataforma.pdf	02/06/2016 14:25:54	Maryanne Machado da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP **Município:** BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



UNESP -FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 1.622.148

BOTUCATU, 05 de Julho de 2016

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Página 05 de 05

MUDANÇA DE TÍTULO EM PROJETO DE PESQUISA*

Objetivo Acadêmico: Dissertação de Mestrado

Título constante no parecer inicial de aprovação:

Associação entre os níveis séricos de
vitamina D e prognóstico em hemodiálise

Título final:

Associação entre os níveis séricos de
vitamina D e mortalidade em hemodiálise:
estudo de coorte.

Data da reunião do CEP que aprovou o parecer inicial: 05/07/2016

Declaramos que o trabalho não sofreu alterações nos objetivos e/ou conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.



Nome/assinatura original do(a) Orientador(a)



Nome/assinatura original do(a) Orientado(a)

* Projetos submetidos via Plataforma Brasil: preencher o formulário, digitalizar e postar no sistema Plataforma Brasil (em Projeto Aprovado clicar em Notificação);