



UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Ata da 269ª sessão de defesa de Dissertação de Mestrado do(a) aluno(a) **Mariana Mazzei Caiao Bressan** para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas

Ata de Defesa de Dissertação de Mestrado

Ao vigésimo nono dia do mês de março de dois mil e vinte e três, às 10:00 horas, através de videoconferência na plataforma Google Meet, reuniu-se a Comissão Examinadora designada na forma regimental pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, para julgar a dissertação, orientada pelo(a) Professor(a) **Jocemir Ronaldo Lugon**, apresentada pelo(a) aluno(a) **MARIANA MAZZEI CAIADO BRESSAN**, sob o Título: “**Associação do fósforo sérico com mortalidade em uma coorte de pacientes incidentes em hemodiálise derivada do Registro Brasileiro de Diálise**”, requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Médicas, área de concentração em Ciências Médicas. Aberta a sessão pública, o(a) candidato(a) teve a oportunidade de expor o trabalho. Em seguida, o(a) candidato(a) foi arguido(a) oralmente pelos membros da Banca, que, após deliberação, decidiu pela: Aprovação.

Aprovação “com restrições”; “com exigências”; “com sugestões da banca”; “condicionada” (vide verso).

Reprovação.

Nos termos do Regulamento Geral dos Cursos de Pós-Graduação desta Universidade, foi lavrada a presente ata, lida e julgada, conforme vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Banca Examinadora:

Prof.(a) JORGE PAULO STROGOFF DE MATOS _____
(Universidade Federal Fluminense - UFF)

Prof.(a) MIGUEL LUIS GRACIANO _____
(Universidade Federal Fluminense – UFF)

Dr. Miguel Graciano
Nefrologia
CRM RJ 52-49580-1

Prof.(a) MAURILO DE NAZARÉ DE LIMA LEITE JÚNIOR _____
(Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ)

Prof.(a) ANDRÉ LUIS BARREIRA _____
(Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ)

Prof.(a) GISELLY ROSA MODESTO PEREIRA _____
(Universidade Federal do Fluminense - UFF)



UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Ata da 269ª sessão de defesa de Dissertação de Mestrado do(a) aluno(a) **Mariana Mazzei Caiao Bressan** para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas

Ata de Defesa de Dissertação de Mestrado

Ao **vigésimo nono** dia do mês de **março** de **dois mil e vinte e três**, às 10:00 horas, através de videoconferência na plataforma Google Meet, reuniu-se a Comissão Examinadora designada na forma regimental pelo Colegiado do **Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas**, para julgar a dissertação, **orientada pelo(a) Professor(a) Jocemir Ronaldo Lugon**, apresentada pelo(a) aluno(a) **MARIANA MAZZEI CAIADO BRESSAN**, sob o Título: **“Associação do fósforo sérico com mortalidade em uma coorte de pacientes incidentes em hemodiálise derivada do Registro Brasileiro de Diálise”**, requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Médicas, área de concentração em Ciências Médicas. Aberta a sessão pública, o(a) candidato(a) teve a oportunidade de expor o trabalho. Em seguida, o(a) candidato(a) foi arguido(a) oralmente pelos membros da Banca, que, após deliberação, decidiu pela: Aprovação.

Aprovação “com restrições”; “com exigências”; “com sugestões da banca”; “condicionada” (vide verso).

Reprovação.

Nos termos do Regulamento Geral dos Cursos de Pós-Graduação desta Universidade, foi lavrada a presente ata, lida e julgada, conforme vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Banca Examinadora:

Prof.(a) JORGE PAULO STROGOFF DE MATOS
(Universidade Federal Fluminense - UFF)

Prof.(a) MIGUEL LUIS GRACIANO
(Universidade Federal Fluminense – UFF)

Prof.(a) MAURILO DE NAZARÉ DE LIMA LEITE JÚNIOR
(Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ)

Prof.(a) ANDRÉ LUIS BARREIRA
(Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ)

Prof.(a) GISELLY ROSA MODESTO PEREIRA
(Universidade Federal do Fluminense - UFF)

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

MARIANA MAZZEI CAIADO BRESSAN

**ASSOCIAÇÃO DO FÓSFORO SÉRICO COM MORTALIDADE EM UMA COORTE
DE PACIENTES INCIDENTES EM HEMODIÁLISE DERIVADA DO REGISTRO
BRASILEIRO DE DIÁLISE**

NITERÓI - RJ

2023

MARIANA MAZZEI CAIADO BRESSAN

**ASSOCIAÇÃO DO FÓSFORO SÉRICO COM MORTALIDADE EM UMA COORTE
DE PACIENTES INCIDENTES EM HEMODIÁLISE DERIVADA DO REGISTRO
BRASILEIRO DE DIÁLISE**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre. Área de Concentração: Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. JOCEMIR RONALDO LUGON

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. ELISA DE ALBUQUERQUE SAMPAIO

NITERÓI - RJ

2023

Ficha catalográfica automática - SDC/BFM
Gerada com informações fornecidas pelo autor

B843a Bressan, Mariana Mazzei Caiado
Associação do fósforo sérico com mortalidade em uma
coorte de pacientes incidentes em hemodiálise derivada do
Registro Brasileiro de Diálise / Mariana Mazzei Caiado
Bressan. - 2023.
56 f.: il.

Orientador: Jocemir Ronaldo Lugon.
Coorientador: Elisa de Albuquerque Sampaio.
Dissertação (mestrado)-Universidade Federal Fluminense,
Faculdade de Medicina, Niterói, 2023.

1. Fósforo. 2. Falência renal. 3. Hemodiálise. 4.
Mortalidade. 5. Produção intelectual. I. Lugon, Jocemir
Ronaldo, orientador. II. Sampaio, Elisa de Albuquerque,
coorientadora. III. Universidade Federal Fluminense. Faculdade
de Medicina. IV. Título.

CDD - XXX

MARIANA MAZZEI CAIADO BRESSAN

**ASSOCIAÇÃO DO FÓSFORO SÉRICO COM MORTALIDADE EM UMA COORTE
DE PACIENTES INCIDENTES EM HEMODIÁLISE DERIVADA DO REGISTRO
BRASILEIRO DE DIÁLISE**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre. Área de Concentração: Ciências Médicas.

Aprovada em 29 de março de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jorge Paulo Strogoff de Matos (UFF)

Prof. Dr. Maurilo de Nazaré de Lima Leite Júnior (UFRJ)

Prof. Dr. Miguel Luis Graciano (UFF)

NITERÓI - RJ

2023

A todos que me ajudaram de alguma forma a chegar até aqui.

A Aline, minha maior incentivadora e companheira de todas as horas.

Agradecimentos

A Deus e a Mãe divina pela nossa existência.

A Aline, pela companhia e pelo suporte incondicional.

Aos meus pais, por terem sido os principais incentivadores da minha carreira médica.

A minha irmã, pela amizade e por me proporcionar muitas alegrias.

A minha avó Lilian Mazzei, por ter sido a minha principal fonte de inspiração na medicina, pelo exemplo de mulher e profissional, pela determinação em realizar seus sonhos.

Aos meus avós maternos, a Cacá (*in memoriam*) pelo exemplo de sabedoria e persistência e a vovó Martha pelo exemplo de dedicação e companheirismo.

Ao Professor Jocemir, por aceitar o desafio de ser meu orientador, pela paciência, por todos os ensinamentos: de pesquisa, de medicina, de nefrologia, de determinação, de organização e de foco. Muito obrigada por me guiar e me acompanhar em todo esse árduo processo de aprender a fazer pesquisa clínica. Obrigada pelo exemplo de profissional, e por me mostrar que devemos buscar o melhor resultado mesmo diante das adversidades.

À minha coorientadora, doutora Elisa, pela contribuição indispensável nas reuniões e discussões sobre o projeto, por todo o conhecimento compartilhado na área de DMO-DRC e pelo carinho com que sempre me tratou.

Ao professor Ricardo Sesso, pela atenção e disponibilidade em nos ajudar sempre que necessário, pelas correções sempre pertinentes e agregadoras.

A todos os meus amigos, primos e tios, que não desistiram de mim mesmo quando me abstive de alguma programação em que poderíamos estar juntos.

A Marcella, minha grande mentora em todos esses anos, exemplo de profissional e de ser humano. Minha companheira de angústias nos momentos difíceis e parceira de muitas alegrias e conquistas. Minha colega de mestrado mesmo a algumas léguas de distância.

Obrigada por me lembrar sempre que sou melhor do que eu acredito ser e que sou capaz de muitas coisas. Obrigada por me guiar na busca pela minha essência e paz interior.

A Katia, pelo grande apoio neste último ano.

Aos meus colegas da Marinha do Brasil, especialmente a Renata e Tati pela amizade e apoio nos momentos difíceis. Aos colegas do Pedro Ernesto, em especial a Camilla pelas dicas imprescindíveis.

À secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFF, Laís Eirin, por toda a ajuda e prontidão no auxílio das mais diversas questões e dificuldades ao longo do curso.

Foi um longo caminho, tortuoso e com muitos obstáculos. Testei meus limites, por muitas vezes fraquejei, me perdi, mudei a rota, mas nunca pensei em desistir.

Aprendi que a medicina não é feita somente de pacientes e médicos, mas também de pessoas que se dedicam a estudar e buscar o melhor resultado em prol da cura e prevenção de doenças.

Aprendi que a pesquisa é imprescindível para a nossa formação como bons profissionais, e que devemos enxergar os estudos científicos com olhar crítico e atento.

Aprendi que podemos ser meio disseminador de conhecimento e nos engajar na busca por respostas importantes a nossas dúvidas médicas.

Foi difícil, foi desafiador, foi intenso, mas foi lindo.

Nesse momento sinto um misto de alívio e gratidão.

Consegui!

“A persistência é o caminho do êxito”.

Charles Chaplin

Resumo

Introdução. Os distúrbios minerais e ósseos estão frequentemente presentes em pacientes com falência renal e já foram implicados com redução da sobrevida. Entretanto, ainda é necessário estabelecer uma associação definitiva entre a hiperfosfatemia e o aumento da mortalidade nessa população. **Objetivo.** Estabelecer a frequência de três faixas de fósforo e avaliar sua associação com a mortalidade, em uma coorte de pacientes incidentes em hemodiálise (HD). **Métodos.** Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, com dados do Registro Brasileiro de Diálise, que incluiu 6214 pacientes adultos em HD por >3 meses. Os dados foram coletados de Jan/2011 a Dez/2018. O fósforo sérico foi estratificado em 3 faixas: <3,5mg/dl, 3,5mg/dl - 5,5mg/dl, >5,5 mg/dl. O principal desfecho foi mortalidade por qualquer causa em 4 anos. Utilizamos o modelo de risco proporcional de Cox para estimar a razão de risco de mortalidade após ajuste por: idade, índice de massa corporal (IMC), cor da pele, tipo de financiamento da diálise, prescrição de quelantes de fósforo, insuficiência cardíaca, transplante renal prévio, hemoglobina, ferritina, cálcio, PTH, percentual de redução da ureia (PRU) e albumina. Para melhor explorar os nossos resultados, realizamos algumas análises de subgrupos. **Resultados.** As frequências de casos nas faixas de fósforo (baixo, normal e alto) foram 5,8%, 64,6%, e 29,6%, respectivamente. As taxas de sobrevida em 4 anos nas três faixas de fósforo citadas foram de 60,8%, 70,4% e 73,1%, respectivamente. Na análise multivariada, o fósforo na faixa superior mostrou forte associação com a mortalidade (HR 1,54, IC 95% 1,21-1,95, P < 0,001). A idade (HR 1,03, IC 95% 1,02-1,04, P < 0,001) e IMC < 18,5 kg/m² (HR 1,92, IC 95% 1,35 - 2,73, P < 0,001) também exibiram associação direta com mortalidade. Em contraste, IMC ≥ 25 kg/m² (HR 0,80, IC 95% 0,65 - 0,99, P = 0,043) e o uso de sevelamer isolado (HR 0,44, IC 95% 0,32-0,60, P < 0,001) ou em associação com quelantes à base de cálcio (HR 0,63, IC 95% 0,40-0,98, P = 0,041) mostraram-se protetores. Nas análises de subgrupos, o fósforo baixo foi significativamente associado à mortalidade apenas nos pacientes <60 anos. Em contraste, o fósforo alto teve uma associação significativa com mortalidade nos subgrupos com: < 60 anos e ≥ 60 anos; IMC < 25 kg/m²; financiamento de HD público ou privado; prescrição ou não de sevelamer; bem como nos aparentemente mais saudáveis (com hemoglobina, albumina e PRU nas faixas preconizadas). **Conclusão.** Considerando-se os valores do fósforo sérico de todo o tratamento de hemodiálise, o estudo reforçou a associação entre níveis elevados de fósforo e a mortalidade em pacientes incidentes. O uso de sevelamer pareceu estar associado a menor taxa de mortalidade quando comparado com o de quelantes a base de cálcio.

Palavras-chave: Fósforo. Falência renal. Hemodiálise. Mortalidade. Pacientes incidentes.

Abstract

Background. Mineral and bone disorders are frequently present in patients with kidney failure and have been implicated in reduced survival. However, it is still necessary to establish a definitive association between hyperphosphatemia and increased mortality in this population. **Objective.** To establish frequency of three phosphate-level ranges and evaluate their association with mortality in a cohort of incident hemodialysis (HD) patients. **Methods.** This is a retrospective cohort study, using the data from the Brazilian Dialysis Registry, which included 6214 incident adult patients on HD for >3 months. Data were collected from Jan/2011 to Dec/2018. Serum phosphate was stratified into 3 ranges: <3.5mg/dl, 3.5mg/dl - 5.5mg/dl, >5.5 mg/dl. The primary endpoint was 4-year all-cause-mortality. Kaplan-Meier method was used for survival analysis and Cox proportional hazard regression was used to estimate the hazard ratio of mortality after adjusting for: age, body mass index (BMI), skin color, type of dialysis funding, prescription of phosphate binders, heart failure, previous kidney transplantation, hemoglobin, ferritin, calcium, PTH, urea reduction rate (URR), and albumin. To better explore our results, we performed some subgroup analyses, dichotomizing the sample according to some pre-established variables. **Results.** The frequencies of cases in the lower, normal, and upper phosphate ranges were 5.8%, 64.6%, and 29.6%, respectively. The 4-year survival rates in the three cited phosphate ranges were 60.8%, 70.4%, and 73.1%, respectively. In the fully adjusted multivariate analysis, phosphate in the upper showed a strong association with mortality (HR 1.54, 95% CI 1.21-1.95, $P < 0.001$). Age (HR 1.03, 95% CI 1.02-1.04, $P < 0.001$) and BMI <18.5 kg/m² (HR 1.92, 95% CI 1.35 - 2.73, $P < 0.001$) also exhibited a direct association with mortality. In contrast, BMI ≥ 25 kg/m² (HR 0.80, 95% CI 0.65 - 0.99, $P = 0.043$) and the use of sevelamer alone (HR 0.44, 95% CI 0.32-0.60, $P < 0.001$) or in association with calcium-based phosphate binders (HR 0.63, 95% CI 0.40-0.98, $P = 0.041$) proved protective. In subgroup analyses, low phosphate was significantly associated with mortality only in patients <60 years. In contrast, high phosphate had a significant association with mortality in the subgroups of: <60 years and ≥ 60 years; BMI < 25 kg/m²; public or private HD funding; with and without sevelamer prescription; as well as in the apparently healthier patients with hemoglobin, albumin, and PRU in the recommended ranges. **Conclusion.** Considering the serum phosphate values of the entire hemodialysis treatment, the study reinforced the association of high phosphate levels with mortality in incident patients. The use of sevelamer seemed to be associated with a lower mortality rate when compared to the use of calcium-based phosphate binders.

Keywords: Phosphate. Kidney failure. Hemodialysis. Mortality. Incident patients.

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma da seleção dos pacientes.	24
Figura 2. Curvas de sobrevida cumulativa de Kaplan-Meier de pacientes incidentes em hemodiálise fatorada por três faixas de fósforo ao longo de todo o tratamento dialítico.....	28
Figura 3. <i>Forest plot.</i> Associação de baixos níveis de fósforo, painel A, e altos níveis de fósforo, painel B, com mortalidade: modelo completo e em alguns subgrupos.....	33

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características gerais dos pacientes (N = 6214)	25
Tabela 2. Parâmetros laboratoriais selecionados (N=6214).	27
Tabela 3. Análise univariada empregando a regressão de Cox para testar associação com mortalidade em 4 anos.	30
Tabela 4. Análise multivariada empregando a regressão de Cox para testar associação com mortalidade em 4 anos.	32

Lista de Siglas

AUC – *area under the curve*
CaR – Receptor sensível ao cálcio
CVC – Cateter venoso da central.
DCV – Doenças cardiovasculares
DMO – Doença mineral e óssea
DMO-DRC – Distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica
DRC – Doença renal crônica
EUA – Estados Unidos da América
FGF-23 – Fator de crescimento de fibroblastos-23
HBsAg – Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HCV – Vírus da hepatite C
HD – Hemodiálise
HIV – Vírus da imunodeficiência humana
HPTS – Hiperparatireoidismo secundário
IMC – Índice de massa corporal
IIQ – Intervalo interquartil
K/DOQI – *Kidney and Dialysis Outcome Quality Initiative*
KDIGO – *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*
PRU – Percentual de redução da ureia
PTH – Paratormônio
RBD – Registro Brasileiro de Diálise
RNAm – Ácido ribonucleico mensageiro
SBN – Sociedade Brasileira de Nefrologia
SUS – Sistema Único de Saúde
TFG – Taxa de filtração glomerular
TGF- α – Fator de crescimento transformante alfa
USRDS – *U.S. Renal Data System*
VDR – Receptor de vitamina D

Sumário

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	14
2 JUSTIFICATIVA	19
3 OBJETIVOS	20
3.1 Objetivo primário	20
3.2 Objetivos secundários	20
4 MÉTODOS	21
4.1 Desenho do estudo	21
4.2 Parâmetros	21
4.3 Análise estatística	22
5 RESULTADOS	24
6 DISCUSSÃO	35
7 CONCLUSÃO	42
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
9 ANEXOS	52
9.1 Anexo I – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	52

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A falência renal é uma doença de distribuição mundial com incidência e prevalência crescentes (USRDS, 2022), que afeta uma parte considerável da população brasileira. Um inquérito anual da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), realizado em julho de 2020, estimou que a população em diálise no nosso país era de 144.779 pessoas (Nerbass et al., 2022).

Os pacientes com falência renal têm uma elevada taxa de mortalidade (GO et al., 2004), sendo as doenças cardiovasculares (DCV) responsáveis por cerca de 50% das mortes (Foley et al., 1998; Herzog et al., 1998; Thompson et al., 2015; Tonelli et al., 2006). As doenças minerais e ósseas (DMO) estão frequentemente presentes na falência renal (Hruska and Teitelbaum 1995) e já foram implicadas com a mortalidade (Block et al., 1998; Fukagawa et al., 2014; Ganesh et al., 2001).

Os distúrbios do metabolismo mineral e ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC) são definidos pela presença de anormalidades do metabolismo mineral, alterações na estrutura e composição ósseas e calcificações extra esqueléticas (Moe et al., 2006). As principais alterações laboratoriais encontradas nessa condição são: hipocalcemia, hiperfosfatemia, deficiência de 1,25-dihidroxitamina D (calcitriol) e aumento dos níveis séricos do paratormônio (PTH) (Riella 2018; Soohoo et al., 2016). Esta desordem está frequentemente relacionada com aumento do risco de fraturas e de morte, principalmente por doenças cardiovasculares (Block et al., 2004; Scialla et al., 2014).

Uma das alterações laboratoriais mais frequentes na doença renal crônica (DRC) é a retenção de fósforo, que nos estágios finais da doença leva a hiperfosfatemia (Block et al., 1998; Diniz, Hugo and Frazão, João M. 2013; Hruska et al., 2008; Wolf 2010). Ao longo dos anos, vários estudos têm demonstrado a importância do fósforo na patogênese do hiperparatireoidismo secundário (HPTS) (Slatopolsky et al., 1999). Inicialmente, a teoria do *trade off*, que pode ser traduzido como “preço a pagar” (Bricker 1972) sugeriu que a perda progressiva de néfrons estava associada a elevações transitórias, por vezes indetectáveis, do fósforo sérico. Essas oscilações seriam acompanhadas de quedas, também transitórias, do cálcio ionizado e elevações proporcionais dos níveis circulantes do PTH. Para que ocorresse adequado restabelecimento dos níveis séricos de cálcio, fósforo e calcitriol, o preço a pagar seria um aumento persistente do PTH, levando ao HPTS (Llach 1995).

Nas fases iniciais da doença renal crônica (DRC), a retenção de fósforo é um fator importante, que está associada com a redução da capacidade renal de produzir calcitriol devido

à inibição da 1α -hidroxilase. A diminuição do calcitriol resulta em redução da absorção intestinal e da reabsorção óssea de cálcio, levando a hipocalcemia e consequente aumento da secreção do PTH (Portale et al., 1984). Vários estudos discutiram a potencial inter-relação entre hiperfosfatemia e deficiência de calcitriol na patogênese do HPTS. Isto, em parte, deve-se à descoberta do papel de um fator fosfatúrico, conhecido como fator de crescimento de fibroblastos-23 (FGF-23) (Gutiérrez et al., 2005). Adicionalmente, a hiperfosfatemia persistente também pode diminuir a efetividade do tratamento com calcitriol no controle do HPTS (Llach and Yudd 1998).

Estudos *in vitro* e *in vivo* têm reforçado o papel da hiperfosfatemia no desenvolvimento do HPTS. Além de influenciar indiretamente o PTH (via inibição da produção de calcitriol) e aumentar a resistência óssea ao PTH com consequente hipocalcemia, o fósforo possui um efeito direto na secreção do PTH e no desenvolvimento da hiperplasia paratireoideana (Naveh-Many et al., 1995; Parfitt 1997; Silver et al., 1997). Contudo, o mecanismo pelo qual o fósforo altera o PTH ainda não está totalmente esclarecido. Sabe-se, porém, que a ação do fósforo sobre a síntese do PTH é pós-transcricional (Slatopolsky 2011). O fósforo aumentaria a estabilidade do RNAm do PTH resultando, assim, em aumento de sua expressão (Naveh-Many and Nechama 2007), efeito independente dos níveis séricos de cálcio e vitamina D (Lopez-Hilker et al., 1990).

Além disso, estudos em animais demonstraram que uma dieta com elevado teor de fósforo pode influenciar o crescimento paratireoideano (Antoniucci et al., 2006; Denda et al., 1996; Ferrari et al., 2005), via aumento da expressão do TGF- α , e que uma dieta com baixo teor de fósforo poderia evitá-lo, via aumento da expressão do regulador do ciclo celular p21 (Dusso et al., 2001).

Berndt e colaboradores acreditam que exista um eixo intestinal-renal específico para o fósforo que seria mediado por um fator desconhecido, genericamente chamado de “fosfatona intestinal” (Berndt and Kumar 2007). O mesmo autor propôs a existência de um sensor de fósforo intestinal, que permitiria detecção do aumento da concentração de fósforo em sua luz e liberação de uma substância que acarretaria a inibição da reabsorção renal de fósforo (Berndt and Kumar 2009). Outros estudos também mostraram que o intestino é capaz de responder às mudanças dietéticas de fósforo independente da vitamina D (Segawa et al., 2004), aumentando absorção de fósforo através da supra regulação da síntese do cotransportador de sódio-fósforo.

Finalmente, o fósforo pode influenciar a expressão do receptor de vitamina D (VDR) e do receptor sensível ao cálcio (CaR), possivelmente, como consequência de sua ação sobre o aumento do tamanho das glândulas paratireoideas (Brown et al., 1999; Hernández et al., 1996).

Entretanto, ainda não está totalmente esclarecido se o fósforo pode afetar a ligação da vitamina D ao seu receptor ou se pode reduzir a sensibilidade do CaR à ativação pelo cálcio extracelular.

Em resumo, a retenção de fósforo na DRC compromete direta e indiretamente as glândulas paratireóides contribuindo para o HPTS. Os mecanismos envolvidos compreendem: redução do calcitriol, hipocalcemia, resistência óssea ao PTH e influência direta na função e crescimento glandular (SAMPAIO; LUGON; BARRETO, 2008).

O FGF-23 é outra peça-chave na homeostase do fósforo, tanto em indivíduos normais quanto nos pacientes com DRC. Ele é um hormônio secretado pelos osteócitos e osteoblastos que possui ação fosfatúrica (Gutiérrez et al., 2008; Liu and Quarles 2007). Nas fases iniciais da DRC, o aumento dos níveis de FGF-23 permite que os níveis de fósforo se mantenham dentro dos limites da normalidade, mesmo com redução da massa de néfrons, devido ao aumento da excreção de fósforo pelos néfrons remanescentes e redução da absorção de fósforo da dieta em consequência da inibição da síntese de 1,25(OH) vitamina D (Gutiérrez et al., 2005). Na medida em que ocorre redução da taxa de filtração glomerular (TFG), os níveis de FGF-23 aumentam progressivamente (Larsson et al., 2003), o que sugere que ele atue em conjunto com o PTH para aumentar a fosfatúria. O FGF-23 reduz os níveis circulantes de calcitriol pela inibição da 1- α -hidroxilase renal e estimulação da 24-hidroxilase, enzima que catalisa a degradação da vitamina D (Saito et al., 2003; Shimada et al., 2004) e inibe a liberação de PTH (Ben-Dov et al., 2007). A dieta rica em fósforo leva a um aumento do FGF-23 e conseqüentemente inibe a produção de calcitriol, da mesma forma, a restrição dietética de fósforo reduz os níveis de FGF-23 e aumenta os níveis de calcitriol (Antoniucci et al., 2006; Saito et al., 2005; Wolf 2010). Além disso, o FGF-23 possui efeito estimulador na função paratireoideana (Urakawa et al., 2006), sendo observada uma forte associação entre níveis elevados de FGF-23 e gravidade do HPTS (Liu and Quarles 2007). Efeitos cardiovasculares adversos diretos do FGF-23 têm sido relatados (Faul et al., 2011; Gutiérrez et al., 2009; Li and Gan 2022; Wolf 2010), além de sua associação independente com aumento da mortalidade (Gutiérrez et al., 2008; Jean et al., 2009; Wolf 2010).

Como uma das principais alterações laboratoriais observadas nos pacientes portadores de falência renal, a hiperfosfatemia tem sido associada com maior mortalidade cardiovascular nesta população (Block et al., 2004; Kestenbaum et al., 2005; Matos et al., 2011; Moe et al., 2006; Palmer et al., 2011; Stevens et al., 2004; Tentori et al., 2008; Tonelli et al., 2006) devido a diversos mecanismos, sendo um dos principais, a calcificação vascular (Kakani et al., 2019; Mizobuchi et al., 2009). Apesar dos esforços para controlar a hiperfosfatemia, aproximadamente 30-40% dos pacientes em diálise continuam a ter concentrações elevadas de

fósforo sérico (DOPPS 2020). Como variável potencialmente modificável, o fósforo sérico tem sido considerada um alvo terapêutico neste cenário.

O tratamento convencional de hemodiálise e dieta podem não ser suficientes para o controle adequado do fósforo em pacientes com falência renal e muitas vezes são necessárias intervenções complementares, e como uso de quelantes orais de fósforo (Lopes et al., 2012; Morey et al., 2008; Palmer et al., 2011; Sherman 2007). Até o momento, nenhum estudo randomizado comparou os méritos das estratégias intensiva e conservadora para o controle da hiperfosfatemia, ou mostrou que reduções no fósforo sérico reduzem a mortalidade. Atualmente, existem 2 principais estudos registrados na plataforma *Clinical Trials* (<https://clinicaltrials.gov/>) em andamento, que visam comparar estratégias liberal *versus* intensiva de controle do fósforo sérico e seus impactos na mortalidade dos pacientes portadores de FR em hemodiálise. Trata-se de ensaios clínicos randomizados abertos, o "HiLo" e o "PHOSPHATE", sendo o alvo de fósforo liberal de 6-7 mg/dl no "HiLo" e 6,2 - 7,7 mg/dl no "PHOSPHATE", contra com estratégia intensiva visando fósforo < 5,5mg/dl no "HiLo" e $\leq 1,5$ mmol/L (equivalente a 4,65mg/dl) no "PHOSPHATE", utilizando-se como terapêutica o uso de quelantes de fósforo. É importante mencionar que ambos os estudos selecionaram pacientes prevalentes o que pode prejudicar a interpretação dos resultados.

Além disso, o controle da hiperfosfatemia pode requerer uma carga substancial de comprimidos reduzindo ainda mais a qualidade de vida desta população (Chiu et al., 2009). Embora não se possa concluir que normalizar os níveis séricos de cálcio ou fósforo ou evitar extremos superiores ou inferiores do PTH seja fútil, evidências de alta qualidade são necessárias antes que um tratamento específico seja fortemente recomendado (Palmer et al., 2011).

Em alguns estudos observacionais, o uso de quelantes de fósforo em pacientes com falência renal diminuiu a mortalidade (Lopes et al., 2012), enquanto em outros, baixos níveis de fósforo tiveram maior associação com risco de mortalidade do que níveis elevados (Kim et al., 2018), permitindo questionamentos a respeito do uso dessa classe de medicação.

Ainda não foi estabelecida uma associação definitiva entre níveis elevados de fósforo e aumento da mortalidade em pacientes incidentes em hemodiálise (HD) (Ruospo et al., 2018; Shinaberger et al., 2008; Suki et al., 2007; Tonelli et al., 2010). De fato, não existe uma faixa de normalidade de fósforo sérico bem definida e amplamente aceita nos pacientes com falência renal, em parte pelas variações nos métodos laboratoriais e oscilações individuais ao longo do dia (Isakova et al., 2017).

Pelo exposto, decidimos estudar a associação entre os níveis séricos de fósforo e mortalidade em pacientes incidentes em hemodiálise utilizando uma amostra robusta, extraída do Registro Brasileiro de Diálise.

2 JUSTIFICATIVA

A população de pacientes em hemodiálise é expressiva e aumenta anualmente no Brasil e no mundo. Os pacientes portadores de falência renal em hemodiálise frequentemente desenvolvem distúrbios minerais e ósseos secundários a doença renal crônica. Dentro do espectro da DMO-DRC, a hiperfosfatemia encontra-se entre as alterações laboratoriais mais frequentes, estando direta e/ou indiretamente relacionada a maior mortalidade nesta população, constituindo-se em um alvo terapêutico. Entretanto, até o presente, o controle dos níveis de fósforo não foi associado de forma definitiva com a redução da mortalidade.

Deve ser mencionado que a maioria dos estudos encontrados sobre o tema incluiu pacientes prevalentes em hemodiálise e que, segundo pudemos constatar, em nenhum deles o fósforo medido ao longo de todo o tratamento dialítico foi utilizado como a variável explicativa de interesse primário.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Estabelecer a frequência das três faixas de fósforo sérico e avaliar a sua associação com a mortalidade numa coorte de pacientes incidentes em hemodiálise.

3.2 Objetivos secundários

- Relatar a prevalência de pacientes com fósforo sérico dentro dos limites preconizados.
- Analisar o efeito das diferentes faixas do fósforo sobre a mortalidade nos primeiros 4 anos em hemodiálise.
- Analisar a associação dos níveis de fósforo e potenciais covariáveis de confundimento com a mortalidade por qualquer causa.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo analítico, observacional, de coorte retrospectivo, que analisou os dados disponíveis no banco de dados do Registro Brasileiro de Diálise (RBD), no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2018, sendo o período máximo de acompanhamento estabelecido em 48 meses. O projeto do RBD foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) sob o número 4.454.227, em 16/08/2013, e realizado de acordo com a Declaração de Helsinque. A exigência de assinatura de um termo de consentimento esclarecido foi dispensada.

Detalhes sobre o desenvolvimento do banco de dados do registro são fornecidos no artigo que versa sobre a criação do RBD (Lugon et al., 2018). Resumidamente, o registro coleta dados de pacientes com falência renal em diálise, na ocasião oriundos de 73 centros (das cinco regiões do país) que aderiram voluntariamente à iniciativa. A base de dados foi alimentada mensalmente com dados individuais dos pacientes.

Para o presente estudo, foram analisados apenas pacientes adultos, incidentes em hemodiálise, ou seja, aqueles que iniciaram a hemodiálise após a instalação do registro. Foram excluídos os pacientes com menos de 18 anos ou mais de 80 anos de idade, os que estavam em diálise há menos de 3 meses, os pacientes em diálise peritoneal, e aqueles em que os dados relativos a variáveis cruciais para o estudo como, por exemplo, idade, sexo, e modalidade de diálise não estavam disponíveis.

4.2 Parâmetros

Foram analisados os dados demográficos, indicadores sociais, comorbidades e exames laboratoriais de rotina da hemodiálise.

A variável de interesse primário foi o fósforo sérico. Os valores de fósforo representaram todo o tratamento dialítico até ao final do período do estudo e foram expressos

como a mediana de todos os valores disponíveis no prontuário de cada paciente, coletados mensalmente, antes da sessão de hemodiálise. Para a análise, os níveis séricos de fósforo foram estratificados em três faixas com base nos padrões de qualidade estabelecidos pela Portaria nº 389, de 13 de março de 2014, do Ministério da Saúde (PORTARIA Nº 389, DE 13 DE MARÇO DE 2014, Ministério da Saúde), com base no *Kidney and Dialysis Outcome Quality Initiative* (K/DOQI) 2003 (National Kidney Foundation 2003): baixo ($<3,5$ mg / dl), normal (3,5 mg / dl - 5,5 mg / dl) e alto ($> 5,5$ mg / dl).

As demais variáveis laboratoriais avaliadas também foram expressas como medianas de todo o tratamento em HD. O principal desfecho do estudo foi a mortalidade por qualquer causa nos primeiros quatro anos em diálise. Para todos os desfechos, o acompanhamento começou imediatamente após a sua entrada em diálise e continuou até que o desfecho de interesse ou concorrentes (transplante renal, recuperação da função renal, abandono do tratamento e transferência para outro centro de diálise) ocorressem. Não foi feito qualquer tratamento estatístico dos dados faltantes, que foram mantidos como tal.

4.3 Análise estatística

Para avaliar a distribuição de dados utilizamos o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas foram expressas como medianas e intervalos interquartis (IIQ); as variáveis categóricas foram expressas como frequências. As curvas de sobrevida cumulativa em quatro anos foram calculadas utilizando-se o método de Kaplan-Meier, fatorado pelas faixas de fósforo sérico, e comparadas utilizando o teste Log-rank. A associação com a mortalidade foi avaliada pelo modelo de risco proporcional de Cox, em que a variável de interesse primário foi a mediana de fósforo durante todo o tratamento dialítico. Outros potenciais fatores de confundimento considerados para ajuste incluíram os dados demográficos, indicadores sociais, comorbidades, parâmetros relacionados a diálise e análises laboratoriais. A inclusão efetiva das variáveis no modelo multivariado exigia uma elevada probabilidade de associação com a mortalidade na análise univariada ($P < 0,10$). A inclusão de variáveis independentes na análise multivariada foi realizada utilizando o método "Enter". Para melhor explorar os nossos resultados, realizamos algumas análises de subgrupos, quando a amostra foi dicotomizada de acordo com algumas variáveis pré-estabelecidas: idade < 60 anos e ≥ 60 anos, IMC < 25 kg/m² e ≥ 25 kg/m², financiamento público (sim ou não), uso de sevelamer (sim ou

não), hemoglobina < 10 g/dl e ≥ 10 g/dl, albumina sérica < 35 g/l e ≥ 35 g/l, e percentual de redução da ureia (PRU) $< 65\%$ e $\geq 65\%$. Valores de $P < 0,05$ foram considerados significativos.

Os softwares SPSS, versão 18.0 para Windows (IBM, Chicago, IL, EUA) e MedCalc, versão 20.106 (MedCalc Software Ltd, Oostend, Bélgica) foram utilizados para análise estatística.

5 RESULTADOS

O fluxograma da seleção dos pacientes encontra-se na Figura 1.

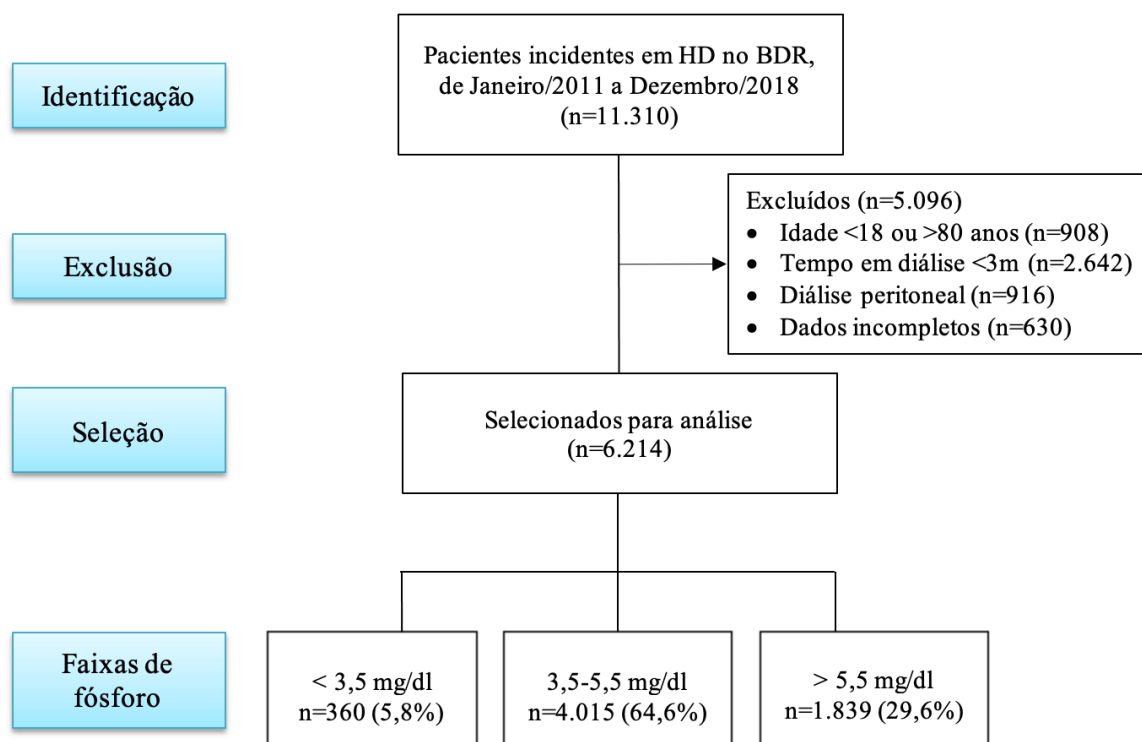


Figura 1. Fluxograma da seleção dos pacientes. HD Hemodiálise, RBD Registro Brasileiro de Diálise.

O número inicial de pacientes incidentes em hemodiálise elegíveis no RBD, de janeiro de 2011 a dezembro de 2018, era de 11.310; destes, 908 estavam fora da faixa etária do estudo, 2.642 estavam em HD há menos de 3 meses, 916 estavam em diálise peritoneal e 630 não tinham informações relativas a variáveis cruciais para o estudo (idade, sexo, e modalidade de diálise), sendo excluídos do estudo. A amostra final incluiu 6.214 pacientes. Ao longo do seguimento, a censura ocorreu por diferentes razões: transplante renal (n=385, 6,1%), recuperação da função renal (n=42, 0,7%), abandono do tratamento (n=71, 1,1%), e transferência para outro centro de diálise (n=711, 11,2%). O desfecho principal, óbito, ocorreu em 898 pacientes, correspondendo a uma taxa de mortalidade bruta de 14,2%.

As características gerais dos participantes estão na Tabela 1.

Tabela 1. Características gerais dos pacientes (N = 6214)

Variáveis	Valores
Sexo masculino, n (%)	59,5
Cor da pele, % (branco / não branco)	57,6 / 42,4
Idade no início da diálise (anos)	58 (46-67) a
Faixas etárias no início da diálise, % (anos)	
18-44 / 45-64 / ≥ 65	22,2 / 47,0 / 30,8
IMC, kg/m ² (Masculino / Feminino)	24,5 (21,8-27,4) / 24,4 (21,3-28,6)
< 18,5 / 18,5 – 24,9 / ≥ 25 , %	5,9 / 48,3 / 45,8
Doença renal primária, %	
Diabetes	20,7
Hipertensão	19,8
Glomerulonefrite crônica	5,3
Doença renal policística do adulto	2,8
Outras	39,5
Desconhecida	12,0
Sorologias, % (HCV / HBsAg / HIV)	1,9 / 0,5 / 1,1
Período de acompanhamento (meses)	16 (9-30)
Intervalos de acompanhamento em meses, %	
≤ 24 / 25 – 48 / ≥ 49	67,4 / 24,2 / 8,4
Frequência semanal de HD, % (≤ 4 / > 4)	97,0 / 3,0
Financiamento da diálise, %	
SUS / Outros	75,2 / 24,8
Acesso vascular, % (início da HD)	
Fístula A-V primária / Prótese / CVC	19,7 / 0,1 / 80,1
Prescrição de quelantes de fósforo, % b	
Nenhum / À base de cálcio / Sevelamer / Ambos	50,8 / 18,9 / 19,3 / 11,1

^a Mediana e IIQ (intervalo interquartil) de todos os valores obtidos ao longo do período do acompanhamento em hemodiálise; ^b última informação disponível; *IMC* Índice de massa corporal; *HD* Hemodiálise; *HCV* Vírus da hepatite C; *HBsAg* Antígeno de superfície do vírus da hepatite B; *HIV* Vírus da imunodeficiência humana; *SUS* Sistema Público de Saúde; *CVC* Cateter venoso da central.

Os participantes eram predominantemente do sexo masculino (59,5%), brancos (57,6%), tinham mediana de idade de 58 (46-67) anos, sendo a maioria na faixa de 45-64 anos (47%). Os pacientes eutróficos (IMC 18,5 - 24,9 kg/m²) corresponderam a 48,3%, sendo os com IMC \geq 25 kg/m² (englobando sobrepeso e obesidade) com uma representatividade quase equivalente de 45,8%, e uma minoria de pacientes com baixo peso (IMC < 18,5 kg/m²), correspondendo a apenas 5,9% do total. As principais causas de doença renal primária foram diabetes (20,7%), hipertensão (19,8%), glomerulonefrite crônica (5,3%) e doença renal policística do adulto (2,8%), outras doenças corresponderam a 39,5%, e doença de base desconhecida representou 12% do total. As frequências de testes positivos para as sorologias para HCV, HBsAg e sorologia para HIV foram de 1,9%, 0,5% e 1,1%, respectivamente. A mediana do período de acompanhamento foi de 16 (9-30) meses, sendo que a maioria dos pacientes teve acompanhamento de menos de 24 meses em diálise (67,4%). Além disso, a grande maioria dos pacientes realizou quatro ou menos sessões de HD por semana (97,0%) e o Sistema Único de Saúde (SUS) custeou a maior parte do tratamento hemodialítico (75,2%). Cerca de 80% dos pacientes usavam cateter venoso central (CVC) como acesso vascular no início da hemodiálise, 19,7% fistula arteriovenosa (FAV) e apenas 0,1%, prótese. Em relação à prescrição de quelantes de fósforo na última informação disponível, 50,8% dos pacientes não tinham qualquer quelante prescrito, 18,9% tinham prescrição de quelantes a base de cálcio, 19,3% de Sevelamer e 11,1% de ambos.

A Tabela 2 mostra os dados referentes a parâmetros laboratoriais selecionados avaliados periodicamente durante o acompanhamento em hemodiálise.

Tabela 2. Parâmetros laboratoriais selecionados (N=6214).

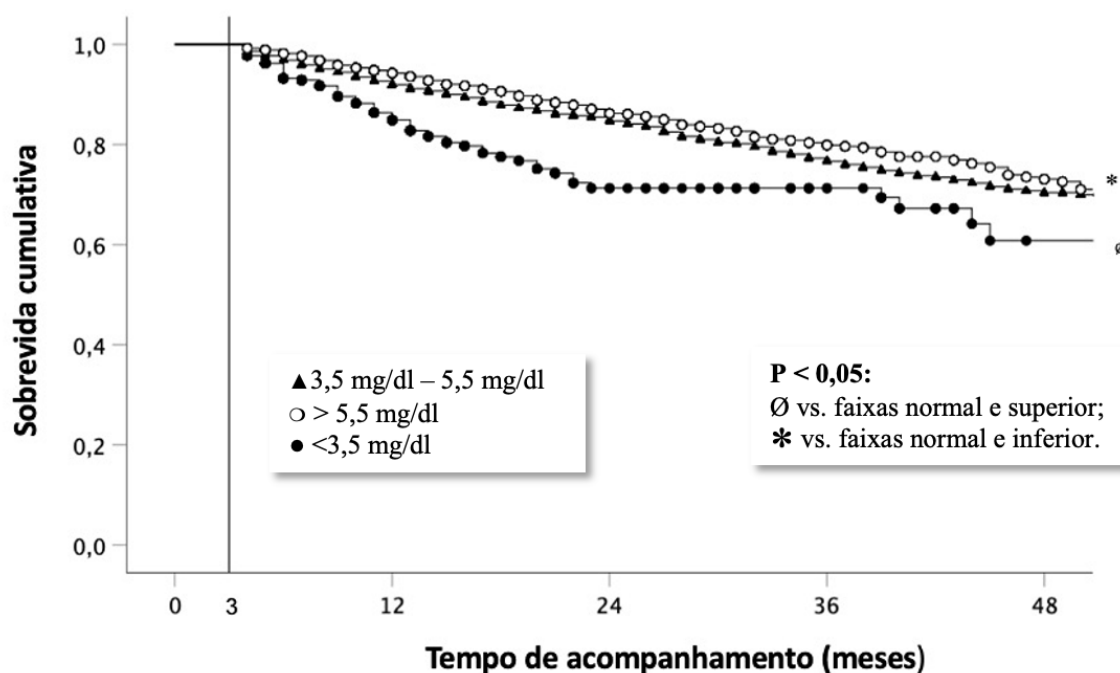
Variáveis	Valores
Hemoglobina (g/dl)	10,5 (9,30 – 11,4) a
Faixas de hemoglobina, % (g/dl)	
< 10	36,6
10 -12	52,2
> 12	11,2
Ferritina (ng/ml)	370 (200 – 722)
Calcio (mg/dl)	8,90 (8,60 – 9,30)
Faixas de cálcio, % (mg/dl)	
< 8,5	17,6
8,5 - 10,2	80,2
> 10,2	2,20
Fósforo (mg/dl)	4,95 (4,30 – 5,70)
Faixas de fósforo, % (mg/dl)	
< 3,5	5,8
3,5 - 5,5	64,6
> 5,5	29,6
Paratormônio (PTH), pg/ml	243 (123 – 508)
Faixas de PTH, pg/ml, %	
< 150	31,1
150 – 600	47,4
> 600	21,5
Percentual de redução da ureia (PRU), %	67,1 (61,8 – 72,0)
Faixas de PRU, %	
< 65%	38,2
≥ 65%	61,8
Albumina (g/l)	38,0 (35,0 – 40,0)
Faixas de albumina, % (g/l)	
< 35	21,5
≥ 35	78,5

^a Mediana e IIQ (intervalo interquartil) de todos os valores obtidos ao longo do período de acompanhamento em hemodiálise.

A mediana da hemoglobina foi de 10,5 (9,30 – 11,4) g/dl, sendo a maioria (52,2%) dos pacientes com valores na faixa preconizada de 10-12 g/dl; a mediana de ferritina foi de 370 (200 – 722) ng/ml; e a mediana de cálcio sérico total foi de 8,90 (8,60 – 9,30) mg/dl, estando a maioria (80,2%) na faixa preconizada de 8,5 - 10,2 mg/dl.

alvo preconizado ($\geq 65\%$); e da albumina sérica foi de 38 g/l, sendo 21,5% <35 g/l, e 78,5% ≥ 35 g/l.

A taxa de sobrevida cumulativa dos pacientes foi fatorada por três faixas de fósforo sérico, sendo de 60,8%, 70,4%, e 73,1%, para as faixas inferior ($<3,5$ mg / dl), normal (3,5 mg / dl - 5,5 mg / dl) e superior ($> 5,5$ mg / dl), respectivamente (Figura 2).



Pacientes na entrada					
< 3,5mg/dl	360	176	66	41	16
3,5 - 5,5mg/dl	4015	2637	1458	749	373
> 5,5mg/dl	1839	1190	617	332	168

Figura 2. Curvas de sobrevida cumulativa de Kaplan-Meier de pacientes incidentes em hemodiálise fatorada por três faixas de fósforo ao longo de todo o tratamento dialítico (todos os valores de fósforo considerados). $P < 0,05$: \emptyset vs. faixas normal (3,5 mg/dl – 5,5 mg/dl, triângulos fechados) e superior ($> 5,5$ mg/dl, círculos abertos); * vs. faixas normal e inferior ($<3,5$ mg/dl, círculos fechados).

Houve diferença significativa entre as taxas de sobrevida cumulativa das três faixas de fósforo sérico. A sobrevida dos pacientes com fósforo na faixa inferior foi estatisticamente menor do que os na faixa normal e superior ($P < 0,001$ para ambas as comparações). Os pacientes com fósforo na faixa superior também tiveram uma sobrevida estatisticamente maior do que a dos pacientes na faixa normal ($P = 0,039$).

Utilizando o modelo de regressão de risco proporcional de Cox, na análise univariada, ao levarmos em consideração as comorbidades avaliadas, apenas o transplante renal prévio e a

insuficiência cardíaca mostraram elevada probabilidade de associação direta com a mortalidade ($P < 0,10$). Outras variáveis independentes com uma elevada probabilidade de associação direta com a mortalidade foram: idade, IMC, cor da pele, financiamento da diálise pelo sistema público de saúde, prescrição de quelantes de fósforo, bem como, todos os parâmetros laboratoriais analisados, Tabela 3.

Tabela 3. Análise univariada empregando a regressão de Cox para testar associação com mortalidade em 4 anos.

	Univariada	
	HR (IC 95%)	P
Fósforo, faixas (mg/dl) ^a		
3,5 - 5,5	Ref	
< 3,5	1,69 (1,30 - 2,18)	<0,001
> 5,5	0,85 (0,73 - 0,99)	0,040
Idade (anos)	1,04 (1,03 - 1,04)	<0,001
Sexo masculino	1,00 (0,87 - 1,14)	0,964
IMC (Kg/m ²) ^b		
Normal (18,5 – 24,9)	Ref	
Baixo peso (< 18,5)	1,90 (1,49 - 2,44)	<0,001
Sobrepeso e Obesidade (≥ 25)	0,76 (0,65 - 0,88)	<0,001
Cor da pele (não branca)	0,88 (0,77 - 1,00)	0,052
Escolaridade ^c		
Ensino primário	Ref	0,850
Ensino secundário	0,94 (0,76- 1,16)	0,569
Ensino superior	0,98 (0,74 - 1,30)	0,901
Empregado (sim)	0,87 (0,47 - 1,61)	0,665
Financiamento pelo SUS	0,77 (0,67 - 0,89)	<0,001
Quelantes de fósforo ^d		
Nenhum	Ref	
Carbonato de cálcio	0,64 (0,53 - 0,76)	< 0,001
Sevelamer	0,36 (0,28 - 0,44)	< 0,001
Ambos	1,09 (0,90 - 1,32)	0,369
Diabetes ^e	1,05 (0,91 - 1,21)	0,505
Outras comorbidades		
Insuficiência cardíaca	1,73 (1,06- 2,85)	0,029
Doença arterial coronariana	1,00 (0,63 - 1,59)	0,994
Doença arterial obstrutiva	1,19 (0,64 - 2,23)	0,577
Doença cerebrovascular	0,99 (0,55 - 1,80)	0,982
Tabagismo	1,33 (0,93 - 1,91)	0,121
Transplante renal prévio	0,19 (0,05 - 0,76)	0,018

^a Mediana e IIQ (intervalo interquartil) de todos os valores obtidos no período de acompanhamento em hemodiálise; ^b na entrada em hemodiálise; ^c nível máximo atingido; ^d última informação disponível; ^e como doença renal primária ou comorbidade; *HR* Hazard ratio; *IC* Intervalo de confiança; *IMC* Índice de massa corporal; *SUS* Sistema único de saúde.

Tabela 3. (Continuação) Análise univariada empregando a regressão de Cox para testar associação com mortalidade em 4 anos.

	Univariada	
	HR (IC 95%)	P
Sorologia positiva para HCV	0,97 (0,59 - 1,59)	0,908
Sorologia positiva para HBsAg	0,56 (0,18 - 1,74)	0,316
Sorologia positiva para HIV	1,33 (0,71 - 2,48)	0,370
Neoplasia ^f	1,34 (0,79 - 2,28)	0,276
Depressão	1,45 (0,69 - 3,06)	0,329
Alcoolismo	0,92 (0,47 - 1,77)	0,791
Hemoglobina (g/dl)	0,71 (0,68 - 0,74)	<0,001
Ferritina, logN (ng/ml)	1,09 (1,03 - 1,17)	0,007
Cálcio (mg/dl)	0,75 (0,67 - 0,85)	<0,001
PTH, logN (pg/ml)	0,81 (0,76 - 0,86)	<0,001
PRU (%)	0,97 (0,96 - 0,98)	<0,001
Albumina (g/l)	0,84 (0,83 - 0,86)	<0,001

^f passada ou atual; *HCV* Vírus da hepatite C; *HBsAg* Antígeno de superfície do vírus da hepatite B; *HIV* Vírus da imunodeficiência humana. *PTH* Paratormônio, *PRU* Percentual de redução da ureia.

Na análise multivariada (Tabela 4), após ajuste para todas as variáveis independentes com elevada probabilidade de associação com óbito, o fósforo na faixa inferior perdeu a sua correlação significativa com a mortalidade (HR 0,95, IC 95% 0,64 - 1,43, P = 0,809), enquanto os níveis de fósforo na faixa superior permaneceram fortemente associados à mortalidade (HR 1,54, IC 95% 1,21-1,95, P < 0,001). A idade manteve sua relação direta com a mortalidade (HR 1,03, IC 95% 1,02-1,04, P < 0,001). O IMC < 18,5 kg/m² permaneceu como fator independente para a mortalidade (HR 1,92, IC 95% 1,35 - 2,73, P < 0,001), enquanto o IMC ≥ 25 kg/m² manteve-se como protetor (HR 0,80, IC95% 0,65 - 0,99, P = 0,043).

A prescrição de quelantes de fósforo a base de cálcio não teve impacto significativo na mortalidade (HR 0,97, IC 95% 0,75-1,24, P = 0,788). Em contraste, a prescrição de Sevelamer isoladamente (HR 0,44, IC 95% 0,32-0,60, P < 0,001) ou em combinação com quelantes à base de cálcio (HR 0,63, IC 95% 0,40-0,98, P = 0,041) revelou-se como fator protetor independente para mortalidade.

A mortalidade também se mostrou inversamente associada às seguintes variáveis independentes: níveis de hemoglobina (HR 0,90, IC 95% 0,84 - 0,97, P = 0,004), PRU (HR: 0,96, IC 95% 0,95 - 0,97, P < 0,001) e albumina sérica (HR 0,87, IC 95% 0,85 - 0,89, P < 0,001).

Tabela 4. Análise multivariada empregando a regressão de Cox para testar associação com mortalidade em 4 anos.

	Multivariada	
	HR (IC 95%)	P
Fósforo, faixas (mg/dl) ^a		
3,5 - 5,5	Ref	
< 3,5	0,95 (0,64 - 1,43)	0,809
> 5,5	1,54 (1,21 - 1,95)	< 0,001
Idade (anos)	1,03 (1,02 - 1,04)	<0,001
IMC (Kg/m ²) ^b		
Normal (18,5 – 24,9)	Ref	
Baixo peso (< 18,5)	1,92 (1,35 – 2,73)	<0,001
Sobrepeso e Obesidade (≥ 25)	0,80 (0,65 – 0,99)	0,043
Cor da pele (não branca)	0,95 (0,76 - 1,18)	0,622
Financiamento pelo SUS	0,59 (0,47 – 0,74)	<0,001
Quelantes de fósforo ^c		
Nenhum	Ref	
Carbonato de cálcio	0,97 (0,75 - 1,24)	0,788
Sevelamer	0,44 (0,32 - 0,61)	< 0,001
Ambos	0,63 (0,41 - 0,98)	0,041
Outras comorbidades		
Insuficiência cardíaca	1,22 (0,62 - 2,40)	0,557
Transplante renal prévio	0,44 (0,11 – 1,77)	0,247
Hemoglobina, % (g/dl)	0,90 (0,84 – 0,97)	0,004
Ferritina, logN (ng/ml)	1,06 (0,95 – 1,17)	0,294
Cálcio (mg/dl)	1,14 (0,96 – 1,36)	0,139
PTH, logN (pg/ml)	1,01 (0,91 – 1,11)	0,878
PRU (%)	0,96 (0,95 - 0,97)	<0,001
Albumina (g/l)	0,87 (0,85 - 0,89)	<0,001

a Mediana e IIQ (intervalo interquartil) de todos os valores obtidos no período de acompanhamento em hemodiálise; ^b na entrada em hemodiálise; ^c última informação disponível; *HR* Razão de risco; *IC* Intervalo de confiança; *IMC* Índice de massa corporal; *SUS* Sistema único de saúde; *PTH* Paratormônio; *PRU* Percentual de redução da ureia.

O impacto dos níveis baixos e altos de fósforo sérico foram examinados em alguns subgrupos: idade < 60 anos e ≥ 60 anos, IMC < 25,0 kg/m² e ≥ 25,0 kg/m², financiamento público (sim ou não), prescrição de sevelamer (sim ou não), hemoglobina < 10 g/dl e ≥ 10 g/dl, albumina sérica < 35 g/l e ≥ 35 g/l, e PRU < 65% e ≥ 65% (Figura 3).

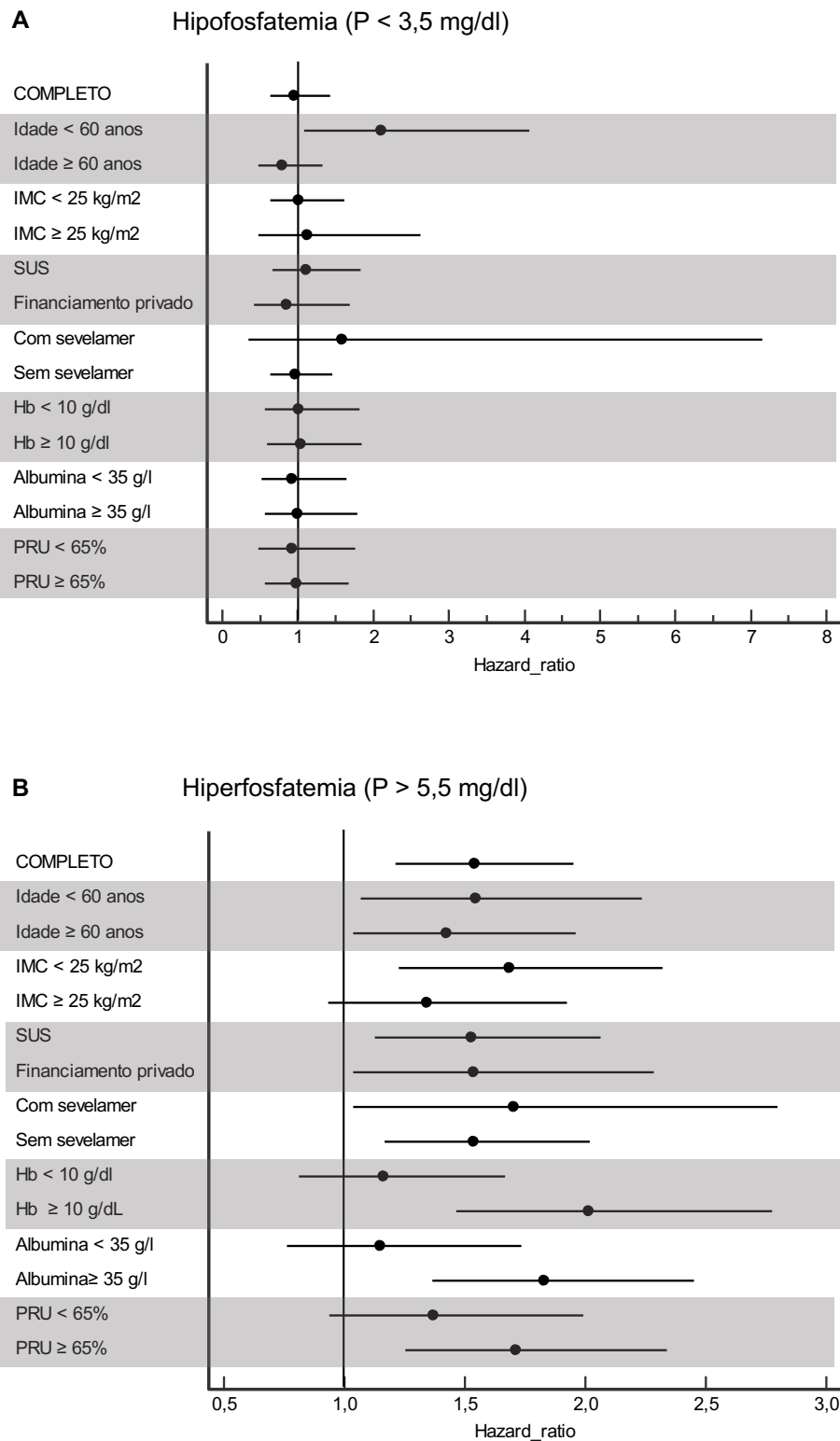


Figura 3. *Forest plot.* Associação de baixos níveis de fósforo, painel A, e altos níveis de fósforo, painel B, com mortalidade: modelo completo e em alguns subgrupos (considerados todos os valores de fósforo disponíveis ao longo do tratamento dialítico).

Os baixos níveis de fósforo sérico só tiveram associação estatisticamente significativa com a mortalidade no subgrupo de pacientes com menos de 60 anos de idade (HR 2,10, IC 95% 1,08 - 4,07, P = 0,028). Os níveis elevados de fósforo estiveram significativamente associados à mortalidade nos subgrupos de: < 60 anos (HR 1,55, IC 95% 1,07-2,24, P = 0,021), como de ≥ 60 anos (HR 1,43, IC 95% 1,04-1,96, P = 0,030); IMC < 25 kg/m² (HR 1,69, IC 95% 1,22-2,32, P = 0,001); financiamento público (SUS) (HR 1,53, IC 95% 1,13-2,06, P = 0,006), como privado (HR 1,54, IC 95% 1,04-2,28, P = 0,032); com sevelamer (HR 1,70, IC 95% 1,04-2,80, P = 0,035), e sem sevelamer (HR 1,53, IC 95% 1,17-2,02, P = 0,002); hemoglobina ≥ 10 g/ dl (HR 2,02, IC 95% 1,46-2,77, P < 0,001); albumina ≥ 35 g/ l (HR 1,83, IC 95% 1,36-2,45, P < 0,001) e PRU $\geq 65\%$ (HR 1,71, IC 95% 1,25-2,34, P = 0,001).

6 DISCUSSÃO

A associação entre os níveis de fósforo e a mortalidade em diálise ainda é um assunto controverso. Procuramos abordar esta questão em um estudo retrospectivo utilizando dados derivados de uma sólida base de dados nacional, o Registro Brasileiro de Diálise. A maioria dos parâmetros laboratoriais rotineiros dos hemodialisados encontrava-se nos intervalos terapêuticos recomendados, indicando que os participantes receberam tratamento dialítico dentro dos padrões de qualidade e adequação preconizados (Daugirdas et al., 2015).

Em relação a nossa variável de interesse, encontramos uma mediana de fósforo sérico de 4,95 mg/dl, sendo as frequências de casos de fósforo nas faixas inferior, normal, e superior de 5,8%, 64,6%, e 29,6%, respectivamente. Considerando que a nossa amostra incluiu apenas pacientes incidentes em hemodiálise nosso resultado é consistente com dados descritos em outras populações. Nos EUA, por exemplo, os valores correspondentes em 2022 foram 5,5%, 55,1% e 39,4 (USRDS 2022).

De acordo com o modelo não ajustado das curvas de sobrevida de Kaplan-Meier (Figura 2), os pacientes com fósforo sérico na faixa inferior tiveram uma sobrevida significativamente menor quando comparados aos pacientes com fósforo sérico nas faixas normal e superior. Curiosamente, nesta análise, os pacientes com fósforo na faixa superior pareciam ter uma sobrevida superior aos da faixa normal. Resultados semelhantes foram relatados em estudos anteriores lidando tanto com pacientes incidentes (Owaki et al., 2018) quanto prevalentes (Garagarza et al., 2017; Kim et al., 2018).

Na análise multivariada, após ajustes por variáveis como: idade, IMC, cor da pele, tipo de financiamento da diálise, uso de quelantes, insuficiência cardíaca, transplante renal prévio e parâmetros laboratoriais selecionados, incluindo os relacionados com o estado nutricional e a DMO, o fósforo na faixa inferior perdeu sua associação com a mortalidade, enquanto o fósforo na faixa superior emergiu como um importante fator de risco para a mortalidade, estando relacionado a um aumento de 54% na mortalidade por todas as causas.

Em contraste com os nossos resultados, alguns estudos mostraram que os baixos níveis de fósforo mantiveram associação direta com mortalidade, mesmo após ajuste para fatores de confundimento. Em uma grande coorte prospectiva de pacientes prevalentes em hemodiálise, os níveis de fósforo sérico $\leq 2,0$ mg/dl foram associados a um maior risco de mortalidade, tanto nos modelos de base como nos modelos tempo-dependentes com amplo ajuste para fatores de confundimento (Tentori et al., 2008). No entanto, como já citado, o nosso estudo selecionou

apenas pacientes incidentes e com uma faixa inferior de fósforo diferente, dificultando a comparação com estes estudos e a interpretação desses achados.

Os trabalhos que abordaram o impacto dos baixos níveis de fósforo na mortalidade de pacientes incidentes são escassos. Em concordância com nossos resultados, um estudo que incluiu pacientes incidentes em HD (74%) e em diálise peritoneal (26%) não relatou impacto significativo do fósforo baixo na mortalidade, mesmo após ajuste para diferentes variáveis de confundimento (Melamed et al., 2006). Outro estudo com pacientes incidentes em HD, que concentrou sua análise principalmente nos efeitos das variações de fósforo ao longo do tratamento de diálise, evidenciou que o fósforo baixo só foi associado à mortalidade quando houve uma redução adicional desse parâmetro ao longo do tratamento dialítico (Soohoo et al., 2016). Além disso, uma grande coorte retrospectiva norte-americana evidenciou uma maneira potencialmente mais fidedigna de correlacionar os níveis de fósforo com a mortalidade, através da avaliação da variabilidade do fósforo utilizando a métrica de "faixa direcional", em outras palavras, quantificando as variações dos níveis de fósforo em relação aos valores basais, para mais ou para menos, ao longo do tempo de acompanhamento (Meulen, 2023). Neste caso, os pacientes que inicialmente tinham fósforo baixo e posteriormente tiveram um declínio destes valores apresentaram maior taxa de mortalidade, assim como demonstrado por Soohoo e colaboradores em 2016.

Por outro lado, níveis elevados de fósforo sérico têm sido associados de forma mais consistente à mortalidade (Block et al., 1998; Ganesh et al., 2001; Kestenbaum et al., 2005; Slinin et al., 2005; Tentori et al., 2008). Um dos principais mecanismos sugeridos para explicar essa associação é o desenvolvimento da calcificação vascular e as suas consequências (Ritter and Slatopolsky 2016; Schwarz et al., 2000). Estudos *in vitro* demonstraram que níveis elevados de fósforo levam a maior absorção desta substância através do cotransportador de fósforo dependente de sódio (Pit-1) (Li et al., 2006) e induzem à calcificação das células musculares lisas (Mathew et al., 2008). Outros estudos também evidenciaram a existência de uma relação entre hiperfosfatemia e calcificação valvar (Ribeiro et al., 1998; Yamada and Giachelli 2017). Uma meta-análise com pacientes em diálise concluiu que a presença de calcificação das válvulas cardíacas relacionada a hiperfosfatemia estava associada a maior mortalidade tanto cardiovascular quanto por qualquer causa (Wang et al., 2018). Além disso, a hiperfosfatemia tem sido associada ao desenvolvimento da hipertrofia miocárdica e está possivelmente envolvida também com fibrose miocárdica (Custodio et al., 2012), contribuindo assim para a mortalidade cardiovascular em pacientes com falência renal (Faul et al., 2011).

Como já relatado anteriormente, a relação entre o fósforo sérico e a mortalidade parece ter uma distribuição de curva em forma de U ou J, tanto em modelos simples como em modelos ajustados, mostrando que os extremos de fósforo possuem maior associação de risco com mortalidade na população tanto de pacientes incidentes e quanto de prevalentes em HD (Floege et al., 2011; Fouque et al., 2013; Lamina et al., 2020; Lowrie and Lew 1990). Em duas grandes coortes de pacientes incidentes em diálise, foi observado que tanto os níveis elevados quanto os baixos de fósforo (bem como sua redução e elevação ao longo do tempo sérico) constituíram fatores de risco independentes para o aumento da mortalidade (ter Meulen et al., 2023; Tiong et al., 2021). Essas informações se conciliam com outros estudos envolvendo grandes amostras de pacientes prevalentes, que utilizaram modelos multivariados de regressão de Cox. Um deles empregou variáveis contínuas, tempo-dependentes (Fernández-Martín JL et al, 2015) e mostrou que o valor de fósforo sérico relacionado com o menor risco relativo de mortalidade foi 4,4 mg/dl. Mostrou ainda que a redução dos valores de fósforo sérico ao longo do período de acompanhamento de 3 anos, também se relacionou a menor mortalidade. O outro estudo multicêntrico internacional, de coorte prospectivo, braço do estudo DOPPS, utilizou a metodologia de área sob a curva (AUC, do inglês, *area under the curve*) para avaliação do fósforo ao longo do tempo após um período basal de 6 meses de HD. O estudo relatou uma forte correlação desta variável com a mortalidade (Lopes et al., 2020). Baseando-se nestes e em outros achados da literatura (Fernández-Martín et al., 2015; Floege et al., 2011; Fouque et al., 2013; KDIGO 2017; Lacson et al., 2009; National Kidney Foundation 2003), podemos inferir que a faixa de fósforo ideal utilizada no nosso estudo, 3,5 - 5,5 mg/dl, parece ser uma faixa adequada e confortável a ser atingida, sem oferecer os riscos de atingir extremos que podem se associar a maior mortalidade nesta população.

A homeostase do fósforo depende da interação entre hormônios reguladores, receptores celulares e fatores metabólicos ósseos. Um ou mais fatores reguladores do fósforo, além do próprio fósforo, podem estar envolvidos na promoção da calcificação vascular e no desenvolvimento de eventos cardiovasculares (Raikou 2021). A este respeito, uma via importante relacionada aos níveis de fósforo sérico e a mortalidade é a do FGF-23 e da proteína Klotho (Canalejo et al., 2010; Galitzer et al., 2010; Gutiérrez et al., 2008; Isakova et al., 2011; Moe et al., 2015; Shigematsu et al., 2004). Infelizmente, essas variáveis não são analisadas rotineiramente e não constavam em nossa base de dados.

Tentando elucidar melhor a associação entre níveis de fósforo e mortalidade, realizamos algumas análises de subgrupos. Quando avaliamos o impacto dos baixos níveis de fósforo, estes foram associados à maior mortalidade apenas em adultos com menos de 60 anos de idade. O

nosso achado contrasta com o de alguns estudos que relataram a associação de hipofosfatemia com risco aumentado de morte apenas em pacientes com mais de 65 anos (Lee et al., 2017; Lertdumrongluk et al., 2013). Mais uma vez, as diferenças talvez possam ser atribuídas ao fato de que, ao contrário do nosso, estes estudos incluíram pacientes prevalentes em hemodiálise. Já em relação aos altos níveis de fósforo, estes mantiveram uma associação significativa com a mortalidade nas subpopulações com hemoglobina, albumina e PRU nos níveis preconizados, bem como nos pacientes com IMC < 25 kg/m². Não houve diferença com relação as faixas de idade, tipo de financiamento da diálise e uso de sevelamer, evidenciando que em ambos os subgrupos, a hiperfosfatemia levou a um aumento significativo da mortalidade.

A partir daí, pudemos inferir que o impacto do sevelamer na redução da mortalidade, observado tanto na análise univariada como na multivariada, deva estar relacionado a sua ação redutora dos níveis de fósforo sérico e não a supostos efeitos pleiotrópicos da droga. Já foram relatados efeitos do sevelamer na redução dos níveis de colesterol e de marcadores inflamatórios (Chertow et al., 1999; Ruggiero et al., 2019) que poderiam ter impacto na redução da mortalidade, contudo, as evidências que apoiam esse vínculo não são robustas (Sciolla et al., 2021).

Para análise de subgrupos, escolhemos avaliar especificamente o sevelamer pois no modelo completo, com toda a população estudada, observamos que uso dessa substância estava significativamente associado a um efeito protetor quanto a mortalidade, o que não foi observado com o carbonato de cálcio. Este achado poderia estar relacionado ao fato do uso de quelantes a base de cálcio ser um potencial estimulador da calcificação vascular (Chertow et al., 2002; Goodman et al., 2000; Guérin et al., 2000), tema ainda controverso na literatura. O estudo DCOR (Dialysis Clinical Outcomes Revisited) (Suki et al., 2007), que avaliou pacientes prevalentes em HD, não mostrou diferenças na mortalidade entre o uso de sevelamer quando comparado ao uso de quelantes a base de cálcio, apesar de ter sido encontrado benefício do seu uso no subgrupo de pacientes ≥ 65 anos. Em contraste, outro estudo com pacientes incidentes em HD, demonstrou melhor impacto na sobrevida nos pacientes que fizeram uso de sevelamer como quelante de fósforo (Block et al., 2007).

Entre as covariáveis de confundimento analisadas, a albumina se destacou como influenciadora na mortalidade. O baixo nível de albumina sérica é um marcador de desnutrição e já foi fortemente associado com aumento da mortalidade em pacientes em terapia renal substitutiva (Bergström and Lindholm 1998; Lacson et al., 2009; de Mutsert et al., 2009; Pereira et al., 2015; Ye et al., 2021). Entretanto, o valor da albumina sérica pode ser frequentemente influenciado por outros fatores como aumento de proteínas de fase aguda como a proteína C

reativa (PCR) (Kaysen et al., 2001; Qureshi et al., 1998). A síndrome MIA (do inglês, *malnutrition, inflammation and atherosclerosis*) já foi bem descrita na literatura, evidenciando uma importante relação entre ativação inflamatória sustentada, perda de massa muscular, desnutrição, hipoalbuminemia e aterosclerose, que leva a aumento de doenças cardiovasculares e maior mortalidade nos pacientes com falência renal (Kotur-Stevuljevic et al., 2012; Pecoits-Filho et al., 2002; Stenvinkel et al., 1999; Zyga et al., 2011).

Nossa interpretação para o achado é que os níveis de albumina são indicadores mais fidedignos de desnutrição e inflamação do que o fósforo baixo. Existem na literatura alguns estudos que mostram a associação entre sobrecarga de fósforo e a redução dos níveis de albumina sérica, do peso corporal e da massa muscular secundários a inflamação crônica (Yamada et al., 2014). Além disso, como a albumina também tem uma importante ação antioxidante ao exercer uma atividade de peroxidase de tiol ligado ao glutatona, a sua redução predispõe ao stress oxidativo e a inflamação, levando ao ciclo vicioso entre desnutrição e inflamação (Cha and Kim 1996). Yamada e colaboradores mostraram que, tanto a diminuição da função renal como a sobrecarga de fósforo podem estar envolvidos na diminuição da síntese da albumina (Yamada et al., 2014). A inflamação sistêmica induzida pela hiperfosfatemia poderia estar relacionada tanto a redução da síntese de albumina como ao aumento da sua degradação.

Dentre as variáveis explicativas arroladas no modelo, o IMC alto manteve-se como fator de proteção até no modelo completo, confirmando observações anteriores. Um grande estudo observacional que estudou a relação entre IMC e composição corporal em pacientes incidentes em hemodiálise, evidenciou que aqueles com IMC elevado (≥ 25 kg/m²) apresentaram menor risco de morte quando comparados aos pacientes com IMC normal (18,5 a 24,9 kg/m²). Entretanto, quando comparados os grupos de pacientes com IMC normal com os pacientes com IMC elevado e mesma massa muscular (inferida pela medida creatinina na urina de 24h), os pacientes com IMC elevado apresentaram maior mortalidade geral e cardiovascular, assim como, os pacientes com IMC elevado e baixa massa muscular (Beddhu et al., 2003). Esses dados sugerem que o efeito protetor relacionado ao IMC é limitado aos pacientes com massa muscular normal ou elevada, e que os pacientes com IMC elevado e gordura corporal elevada tem maior risco de mortalidade. Entretanto, os autores utilizaram a excreção de creatinina como um marcador indireto da massa muscular, estratégia criticável em pacientes em hemodiálise. Além disso a função renal residual, uma variável cuja redução está reconhecidamente associada a maior mortalidade (Obi et al., 2016; Shafi et al., 2010; van der Wal et al., 2011) não foi arrolada entre os fatores de confundimento reduzindo a robustez das conclusões do estudo.

Quando analisamos a relação entre fósforo sérico, IMC e albumina, vem à tona uma importante discussão a respeito da dieta em pacientes portadores de falência renal. Atualmente, existem inúmeras recomendações de dietas restritas em fósforo (Morey et al., 2008; Sullivan et al., 2009), contudo, estas muitas vezes acabam levando a um quadro de desnutrição e maior mortalidade. Sabidamente, pacientes com baixo peso apresentam maior risco de mortalidade por diversas causas quando comparados a pacientes eutróficos (Lynch et al., 2011; Sherman 2007; Shinaberger et al., 2008).

A idade é definitivamente um reconhecido fator de risco para mortalidade (Kestenbaum et al., 2005; Ma and Zhao 2017; Wagner et al., 2011; Ye et al., 2021). No presente estudo, para cada ano de acréscimo na idade, houve um aumento de risco na mortalidade da ordem de 3%. Dados internacionais corroboram nossos achados (USRDS 2022). Contudo, quando realizamos análises de subgrupos, observamos que os pacientes com hiperfosfatemia tiveram maior mortalidade tanto nas faixas de idade acima como abaixo de 60 anos.

De acordo com dados norte-americanos, 67,8% dos pacientes em HD utilizavam algum tipo de quelante de fósforo, sendo 23,9% a base de cálcio, e 43,2% sevelamer (USRDS 2022). No nosso estudo, 48,2% dos pacientes usavam algum tipo de quelante, sendo 18,9% à base de cálcio, 19,3% sevelamer e 11,1% ambos. Alguns estudos demonstraram que esta classe de medicamentos pode reduzir os níveis de FGF-23 circulantes nos pacientes com DRC, sendo o melhor efeito observado com os quelantes a base de ferro (Zhao et al., 2021). Em relação à mortalidade, contudo, as evidências científicas acerca do impacto do uso dessas drogas ainda são conflitantes (Xu et al., 2022). No presente estudo, observamos que o sevelamer reduziu o risco de morte, porém, somente quando levou ao controle do fósforo, sugerindo que o benefício encontrado não tenha decorrido de efeito pleiotrópico e sim de seu efeito primário, de redução do fósforo sérico.

Até onde é de nosso conhecimento, nenhum estudo na literatura recorreu à utilização da mediana de fósforo de todo o tratamento dialítico ao testar a associação entre o fósforo elevado e a mortalidade, dificultando a comparação dos nossos resultados com os de outros autores. As diretrizes atualizadas do KDIGO 2017 para esse tema (KDIGO 2017) sugerem evitar intervenções visando a prevenção da hiperfosfatemia em pacientes com níveis normais de fósforo, recomendando que o tratamento para controle de fósforo seja mais agressivo apenas em indivíduos que mantêm níveis elevados de fósforo. Também sugerem que o fósforo sérico deva ser mantido na faixa normal, mas alertam para o fato de que essa meta não deva ser perseguida vigorosamente, uma vez que não existem dados suficientes para confirmar que a

redução do fósforo sérico tem realmente um impacto direto em melhores desfechos, particularmente na redução da mortalidade destes pacientes.

Este estudo tem limitações que merecem comentários. O envolvimento dos centros de diálise no RBD é voluntário e, como tal, os dados coletados podem não representar fielmente a população dialítica de nosso país. Por exemplo, a distribuição dos centros de diálise entre as diferentes regiões do país não foi proporcional à população destas regiões, havendo menor participação da região norte. Além disso, na nossa análise podem ter persistido vieses residuais relacionados a falta de ajuste para outros fatores de confundimento não detectados. Trata-se de um estudo observacional retrospectivo, capaz apenas de gerar hipóteses que deverão ser testadas em estudos de intervenção como ensaios clínicos futuramente. Por outro lado, a grande dimensão da amostra, bem como, a inclusão seletiva de pacientes incidentes em hemodiálise e a coleta de dados individuais ao longo de todo o tratamento de dialítico, são pontos fortes do estudo que devem ser destacados.

No geral, ao levarmos em consideração os valores do fósforo sérico de todo o tratamento de hemodiálise, o estudo reforça a associação de hiperfosfatemia com a mortalidade em pacientes incidentes. Adicionalmente, reforça a necessidade de se levar em conta a situação nutricional dos pacientes em hemodiálise, analisando os níveis de fósforo em conjunto com outros marcadores, como a albumina e do IMC.

7 CONCLUSÃO

1. A maioria dos pacientes incidentes em hemodiálise desta grande coorte brasileira apresentava mediana de fósforo sérico ao longo de todo o tratamento dialítico no intervalo normal (3,5-5,5 mg/dl, 64,6%), seguida por uma fração significativa no intervalo superior (>5,5 mg/dl, 29,6%), e uma minoria no intervalo inferior (<3,5mg/dl, 5,8%).
2. As taxas de sobrevida cumulativa, em 4 anos, de acordo com as faixas de fósforo sérico, foram de 60,8%, 70,4%, e 73,1%, para as faixas inferior (<3,5 mg/dl), normal (3,5 mg/dl - 5,5 mg/dl) e superior (> 5,5 mg/dl), respectivamente.
3. Na análise multivariada, após ajuste para todas as variáveis independentes com uma elevada probabilidade de associação com a morte, o fósforo na faixa inferior perdeu a sua correlação significativa com a mortalidade, enquanto os níveis de fósforo na faixa superior permaneceram fortemente associados à mortalidade.
4. Após ajuste por diversos fatores de confundimento, os baixos níveis de fósforo foram significativamente associados à mortalidade apenas no subgrupo de pacientes com menos de 60 anos de idade; em contraste, níveis elevados de fósforo foram significativamente associados à maior mortalidade em toda a população do estudo e em alguns subgrupos.
5. O uso de sevelamer (mas não o de quelantes à base de cálcio) foi associado a menor taxa de mortalidade, porém, apenas nos pacientes nos quais o fósforo foi controlado.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antonucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary Phosphorus Regulates Serum Fibroblast Growth Factor-23 Concentrations in Healthy Men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006 Aug 1;91(8):3144–9.
2. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of Body Size and Body Composition on Survival in Hemodialysis Patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003 Sep 1;14(9):2366.
3. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al., The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J. Clin. Invest.* 2007 Dec;117(12):4003–8.
4. Bergström J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: an integrated point of view. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 1998 Nov;32(5):834–41.
5. Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu. Rev. Physiol.* 2007;69:341–59.
6. Berndt T, Kumar R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. *Physiol. Bethesda Md.* 2009 Feb;24:17–25.
7. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 1998 Apr;31(4):607–17.
8. 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;11.
9. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007 Mar;71(5):438–41.
10. Bricker NS. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the “trade-off hypothesis.” *N. Engl. J. Med.* 1972 May 18;286(20):1093–9.
11. Brown AJ, Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate. *Kidney Int.* 1999 Apr;55(4):1284–92.
12. Canalejo R, Canalejo A, Martinez-Moreno JM, Rodriguez-Ortiz ME, Estepa JC, Mendoza FJ, et al., FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN.* 2010 Jul;21(7):1125–35.
13. Cha MK, Kim IH. Glutathione-linked thiol peroxidase activity of human serum albumin: a possible antioxidant role of serum albumin in blood plasma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996 May 15;222(2):619–25.
14. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 1999 Dec;14(12):2907–14.
15. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, for the Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002 Jul;62(1):245–52.
16. Chiu Y-W, Teitelbaum I, Misra M, de Leon EM, Adzize T, Mehrotra R. Pill Burden, Adherence, Hyperphosphatemia, and Quality of Life in Maintenance Dialysis Patients.

- Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009 Jun 1;4(6):1089–96.
17. Custodio MR, Koike MK, Neves KR, dos Reis LM, Graciolli FG, Neves CL, et al., Parathyroid hormone and phosphorus overload in uremia: impact on cardiovascular system. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012 Apr 1;27(4):1437–45.
 18. Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco MV, Suri RS, et al., KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *Am. J. Kidney Dis.* 2015 Nov;66(5):884–930.
 19. Denda M, Finch J, Slatopolsky E. Phosphorus accelerates the development of parathyroid hyperplasia and secondary hyperparathyroidism in rats with renal failure. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 1996 Oct;28(4):596–602.
 20. Diniz, Hugo, Frazão, João M. The role of Fibroblast Growth Factor 23 in chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Nefrología [Internet]*. 2013 Oct [cited 2019 Sep 8];(33). Available from: <http://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Jul.12091>
 21. Dusso AS, Pavlopoulos T, Naumovich L, Lu Y, Finch J, Brown AJ, et al., p21(WAF1) and transforming growth factor- α mediate dietary phosphate regulation of parathyroid cell growth. *Kidney Int.* 2001 Mar;59(3):855–65.
 22. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu M-C, Sloan A, Isakova T, et al., FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J. Clin. Invest.* 2011 Nov 1;121(11):4393–408.
 23. Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, London G, et al., Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 2015 Sep;30(9):1542–51.
 24. Ferrari SL, Bonjour J-P, Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005 Mar;90(3):1519–24.
 25. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, de Francisco A, et al., Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 2011 Jun;26(6):1948–55.
 26. Foley R, Parfrey P, Sarnak M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998 Nov;32(5):S112–9.
 27. Fouque D, Roth H, Pelletier S, London GM, Hannedouche T, Jean G, et al., Control of mineral metabolism and bone disease in haemodialysis patients: which optimal targets? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013 Feb;28(2):360–7.
 28. Fukagawa M, Kido R, Komaba H, Onishi Y, Yamaguchi T, Hasegawa T, et al., Abnormal mineral metabolism and mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: evidence from marginal structural models used to adjust for time-dependent confounding. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 2014 Jun;63(6):979–87.
 29. Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, Naveh-Many T. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010 Feb;77(3):211–8.
 30. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN.* 2001 Oct;12(10):2131–8.
 31. Garagarza C, Valente A, Caetano C, Oliveira T, Ponce P, Silva AP. Hypophosphatemia: nutritional status, body composition, and mortality in hemodialysis patients. *Int. Urol. Nephrol.* 2017 Jul;49(7):1243–50.

32. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al., Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2000 May 18;342(20):1478–83.
33. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 2000 Jul;15(7):1014–21.
34. Gutiérrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, et al., Fibroblast Growth Factor-23 Mitigates Hyperphosphatemia but Accentuates Calcitriol Deficiency in Chronic Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005 Jul;16(7):2205–15.
35. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, et al., Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation.* 2009 May 19;119(19):2545–52.
36. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al., Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2008 Aug 7;359(6):584–92.
37. Hernández A, Concepción MT, Rodríguez M, Salido E, Torres A. High phosphorus diet increases preproPTH mRNA independent of calcium and calcitriol in normal rats. *Kidney Int.* 1996 Dec;50(6):1872–8.
38. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N. Engl. J. Med.* 1998 Sep 17;339(12):799–805.
39. Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008 Jul;74(2):148–57.
40. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N. Engl. J. Med.* 1995 Jul 20;333(3):166–74.
41. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutiérrez OM, et al., KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am. J. Kidney Dis.* 2017 Dec;70(6):737–51.
42. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, et al., Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int. Elsevier;* 2011 Jun 2;79(12):1370–8.
43. Jean G, Terrat J-C, Vanel T, Hurot J-M, Lorriaux C, Mayor B, et al., High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 2009 Sep;24(9):2792–6.
44. Kakani E, Elyamny M, Ayach T, El-Husseini A. Pathogenesis and management of vascular calcification in CKD and dialysis patients. *Semin. Dial.* 2019 Nov;32(6):553–61.
45. Kaysen GA, Chertow GM, Adhikarla R, Young B, Ronco C, Levin NW. Inflammation and dietary protein intake exert competing effects on serum albumin and creatinine in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001 Jul;60(1):333–40.
46. KDIGO. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* 2017 Jul;7(1):1–59.
47. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al., Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN.* 2005 Feb;16(2):520–8.
48. Kim Y, Yoo KD, Kim HJ, Koh J, Yu Y, Kwon YJ, et al., Association of serum mineral

- parameters with mortality in hemodialysis patients: Data from the Korean end-stage renal disease registry. *Kidney Res. Clin. Pract.* 2018 Sep 30;37(3):266–76.
49. Kotur-Stevuljevic J, Simic-Ogrizovic S, Dopsaj V, Stefanovic A, Vujovic A, Ivanic-Corlomanovic T, et al., A hazardous link between malnutrition, inflammation and oxidative stress in renal patients. *Clin. Biochem.* 2012 Oct;45(15):1202–5.
 50. Lacson E, Wang W, Hakim RM, Teng M, Lazarus JM. Associates of Mortality and Hospitalization in Hemodialysis: Potentially Actionable Laboratory Variables and Vascular Access. *Am. J. Kidney Dis.* 2009 Jan;53(1):79–90.
 51. Lamina C, Kronenberg F, Stenvinkel P, Froissart M, Forer L, Schönherr S, et al., Association of changes in bone mineral parameters with mortality in haemodialysis patients: insights from the ARO cohort. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 2020 Mar 1;35(3):478–87.
 52. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Jüppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int.* 2003 Dec;64(6):2272–9.
 53. Lee J-E, Lim J-H, Jang HM, Kim YS, Kang S-W, Yang CW, et al., Low serum phosphate as an independent predictor of increased infection-related mortality in dialysis patients: A prospective multicenter cohort study. *PloS One.* 2017;12(10):e0185853.
 54. Lertdumrongluk P, Rhee CM, Park J, Lau WL, Moradi H, Jing J, et al., Association of serum phosphorus concentration with mortality in elderly and nonelderly hemodialysis patients. *J. Ren. Nutr. Off. J. Counc. Ren. Nutr. Natl. Kidney Found.* 2013 Nov;23(6):411–21.
 55. Li L, Gan H. Intact Fibroblast Growth Factor 23 Regulates Chronic Kidney Disease–Induced Myocardial Fibrosis by Activating the Sonic Hedgehog Signaling Pathway. *J. Am. Heart Assoc. American Heart Association;* 2022 Sep 20;11(18):e026365.
 56. Li X, Yang H-Y, Giachelli CM. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circ. Res.* 2006 Apr 14;98(7):905–12.
 57. Liu S, Quarles LD. How Fibroblast Growth Factor 23 Works. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007 May 18;18(6):1637–47.
 58. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: The trade-off hypothesis revisited. *Am. J. Kidney Dis.* 1995 May;25(5):663–79.
 59. Llach F, Yudd M. Pathogenic, clinical, and therapeutic aspects of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 1998 Oct;32(2 Suppl 2):S3-12.
 60. Lopes AA, Tong L, Thumma J, Li Y, Fuller DS, Morgenstern H, et al., Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 2012 Jul;60(1):90–101.
 61. Lopes MB, Karaboyas A, Bieber B, Pisoni RL, Walpen S, Fukagawa M, et al., Impact of longer term phosphorus control on cardiovascular mortality in hemodialysis patients using an area under the curve approach: results from the DOPPS. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 2020 Oct 1;35(10):1794–801.
 62. Lopez-Hilker S, Dusso AS, Rapp NS, Martin KJ, Slatopolsky E. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am. J. Physiol.* 1990 Sep;259(3 Pt 2):F432-437.
 63. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of

- commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 1990 May;15(5):458–82.
64. Lugon JR, Gordan PA, Thomé FS, Lopes AA, Watanabe YJA, Tzanno C, et al., A Web-Based Platform to Collect Data from ESRD Patients Undergoing Dialysis: Methods and Preliminary Results from the Brazilian Dialysis Registry. *Int. J. Nephrol.* 2018;2018:9894754.
 65. Lynch KE, Lynch R, Curhan GC, Brunelli SM. Prescribed Dietary Phosphate Restriction and Survival among Hemodialysis Patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011 Mar;6(3):620–9.
 66. Ma L, Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2017 Jul;238:151–8.
 67. Mathew S, Tustison KS, Sugatani T, Chaudhary LR, Rifas L, Hruska KA. The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN.* 2008 Jun;19(6):1092–105.
 68. Matos JPS de, Almeida JR, Guinsburg A, Marelli C, Barra ABL, Vasconcellos MS, et al., Avaliação da sobrevida de cinco anos em hemodiálise no Brasil: uma coorte de 3.082 pacientes incidentes. *J. Bras. Nefrol.* 2011 Dec;33(4):436–41.
 69. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, et al., Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: A longitudinal study. *Kidney Int.* 2006 Jul;70(2):351–7.
 70. ter Meulen KJ, Ye X, Wang Y, Usvyat LA, van der Sande FM, Konings CJ, et al., Variability of Serum Phosphate in Incident Hemodialysis Patients: Association with All-Cause Mortality. *Kidney360.* 2023 Mar;4(3):374.
 71. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular Calcification: The Killer of Patients with Chronic Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009 Jul;20(7):1453–64.
 72. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al., Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):1945–53.
 73. Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, Kubo Y, Block GA, Correa-Rotter R, et al., Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation.* 2015 Jul 7;132(1):27–39.
 74. Morey B, Walker R, Davenport A. More dietetic time, better outcome? A randomized prospective study investigating the effect of more dietetic time on phosphate control in end-stage kidney failure haemodialysis patients. *Nephron Clin. Pract.* 2008;109(3):c173-180.
 75. de Mutsert R, Grootendorst DC, Indemans F, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW. Association Between Serum Albumin and Mortality in Dialysis Patients Is Partly Explained by Inflammation, and Not by Malnutrition. *J. Ren. Nutr.* 2009 Mar 1;19(2):127–35.
 76. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.
 77. Naveh-Many T, Nechama M. Regulation of parathyroid hormone mRNA stability by calcium, phosphate and uremia. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007 Jul;16(4):305–10.
 78. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J. Clin. Invest.* 1995 Oct;96(4):1786–93.

79. Nerbass FB, Lima H do N, Thomé FS, Vieira Neto OM, Lugon JR, Sesso R. Brazilian Dialysis Survey 2020. *J. Bras. Nefrol. Orgao Of. Soc. Bras. E Lat.-Am. Nefrol.* 2022 Feb 23;S0101-28002022005017400.
80. Obi Y, Streja E, Rhee CM, Ravel V, Amin AN, Cupisti A, et al., Incremental Hemodialysis, Residual Kidney Function, and Mortality Risk in Incident Dialysis Patients: A Cohort Study. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 2016 Aug;68(2):256–65.
81. Owaki A, Inaguma D, Aoyama I, Inaba S, Koide S, Ito E, et al., Serum phosphate level at initiation of dialysis is associated with all-cause mortality: a multicenter prospective cohort study. *Ren. Fail.* 2018 Nov;40(1):475–82.
82. 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 Mar 16;305(11):1119–27.
83. Parfitt AM. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: A disorder of growth. *Kidney Int.* 1997 Jul;52(1):3–9.
84. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 2002;17 Suppl 11:28–31.
85. Pereira GRM, Strogoff-de-Matos JP, Ruzany F, Santos SFF dos, D'Almeida Filho E, Vasconcelos MSF de, et al., Early changes in serum albumin: impact on 2-year mortality in incident hemodialysis patients. *J. Bras. Nefrol.* [Internet]. 2015 [cited 2021 Oct 26];37(2). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002015000200198
86. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J. Clin. Invest.* 1984 Jun;73(6):1580–9.
87. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Lindholm B, et al., Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int.* 1998 Mar;53(3):773–82.
88. Raikou VD. Serum phosphate and chronic kidney and cardiovascular disease: Phosphorus potential implications in general population. *World J. Nephrol.* 2021 Sep 25;10(5):76–87.
89. Ribeiro S, Ramos A, Brandão A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, et al., Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 1998 Aug;13(8):2037–40.
90. Riella. *Princípios de nefrologia e distúrbios hidreletrolíticos.* 6th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018.
91. Ritter CS, Slatopolsky E. Phosphate Toxicity in CKD: The Killer among Us. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN.* 2016 Jun 6;11(6):1088–100.
92. Ruggiero B, Trillini M, Tartaglione L, Rotondi S, Peticucci E, Tripepi R, et al., Effects of Sevelamer Carbonate in Patients With CKD and Proteinuria: The ANSWER Randomized Trial. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 2019 Sep;74(3):338–50.
93. Ruospo M, Palmer SC, Natale P, Craig JC, Vecchio M, Elder GJ, et al., Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Cochrane Kidney and Transplant Group, editor. *Cochrane Database Syst. Rev.*


94. Saito H, Kusano K, Kinoshita M, Ito H, Hirata M, Segawa H, et al., Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ production. *J. Biol. Chem.* 2003 Jan 24;278(4):2206–11.
95. Saito H, Maeda A, Ohtomo S-I, Hirata M, Kusano K, Kato S, et al., Circulating FGF-23 is regulated by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and phosphorus in vivo. *J. Biol. Chem.* 2005 Jan 28;280(4):2543–9.
96. Sampaio E de A, Lugon JR, Barreto F de C. *Fisiopatologia do Hiperparatireoidismo Secundário*. :5.
97. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, et al., Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 2000 Feb;15(2):218–23.
98. Scialla JJ, Kao WHL, Crainiceanu C, Sozio SM, Oberai PC, Shafi T, et al., Biomarkers of vascular calcification and mortality in patients with ESRD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN.* 2014 Apr;9(4):745–55.
99. Scialla JJ, Kendrick J, Uribarri J, Kovesdy CP, Gutiérrez OM, Jimenez EY, et al., State-of-the-Art Management of Hyperphosphatemia in Patients With CKD: An NKF-KDOQI Controversies Perspective. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 2021 Jan;77(1):132–41.
100. Segawa H, Kaneko I, Yamanaka S, Ito M, Kuwahata M, Inoue Y, et al., Intestinal Na-P(i) cotransporter adaptation to dietary P(i) content in vitamin D receptor null mice. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004 Jul;287(1):F39-47.
101. Shafi T, Jaar BG, Plantinga LC, Fink NE, Sadler JH, Parekh RS, et al., Association of residual urine output with mortality, quality of life, and inflammation in incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 2010 Aug;56(2):348–58.
102. Sherman RA. Dietary phosphate restriction and protein intake in dialysis patients: a misdirected focus. *Semin. Dial.* 2007 Feb;20(1):16–8.
103. Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, Fukumoto S, Hosoya T, Gejyo F, et al., Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 2004 Aug;44(2):250–6.
104. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al., FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* 2004 Mar;19(3):429–35.
105. Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, Van Wyck D, Mehrotra R, Kovesdy CP, et al., Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am. J. Clin. Nutr.* 2008 Dec;88(6):1511–8.
106. Silver J, Sela SB, Naveh-Many T. Regulation of parathyroid cell proliferation. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1997 Jul;6(4):321–6.
107. Slatopolsky E. The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder. *Kidney Int.* 2011 Apr;79(12):S3-8.
108. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int. Suppl.* 1999 Dec;73:S14-19.
109. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study.

- J. Am. Soc. Nephrol. JASN. 2005 Jun;16(6):1788–93.
110. Soohoo M, Feng M, Obi Y, Streja E, Rhee CM, Lau WL, et al., Changes in Markers of Mineral and Bone Disorders and Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *Am. J. Nephrol.* 2016;43(2):85–96.
 111. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al., Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999 May;55(5):1899–911.
 112. 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. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN.* 2004 Mar;15(3):770–9.
 113. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L, et al., Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007 Nov;72(9):1130–7.
 114. Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, Machekano R, Love TE, Porter D, et al., Effect of Food Additives on Hyperphosphatemia Among Patients With End-stage Renal Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2009 Feb 11;301(6):629.
 115. 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. Off. J. Natl. Kidney Found.* 2008 Sep;52(3):519–30.
 116. Thompson S, James M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns B, Klarenbach S, et al., Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN.* 2015 Oct;26(10):2504–11.
 117. Tiong MK, Ullah S, McDonald SP, Tan S-J, Lioufas NM, Roberts MA, et al., Serum phosphate and mortality in incident dialysis patients in Australia and New Zealand. *Nephrology.* 2021;26(10):814–23.
 118. Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N. Engl. J. Med.* 2010 Apr 8;362(14):1312–24.
 119. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al., Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN.* 2006 Jul;17(7):2034–47.
 120. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al., Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature.* 2006 Dec 7;444(7120):770–4.
 121. USRDS. United States Renal Data System. 2022 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2022.
 122. Wagner M, Ansell D, Kent DM, Griffith JL, Naimark D, Wanner C, et al., Predicting Mortality in Incident Dialysis Patients: An Analysis of the United Kingdom Renal Registry. *Am. J. Kidney Dis.* 2011 Jun 1;57(6):894–902.
 123. van der Wal WM, Noordzij M, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT, Korevaar JC, et al., Full loss of residual renal function causes higher mortality in dialysis patients; findings from a marginal structural model. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 2011 Sep;26(9):2978–83.
 124. Wang Z, Jiang A, Wei F, Chen H. Cardiac valve calcification and risk of cardiovascular or all-cause mortality in dialysis patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2018 Dec;18(1):12.
 125. Wolf M. Forging Forward with 10 Burning Questions on FGF23 in Kidney Disease.

- J. Am. Soc. Nephrol. 2010 Sep;21(9):1427–35.
126. Xu C, Smith E, Tiong M, Ruderman I, Toussaint N. Interventions to Attenuate Vascular Calcification Progression in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review of Clinical Trials. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*. 2022 Mar 1;ASN.2021101327.
 127. Yamada S, Giachelli CM. Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho. *Bone*. 2017 Jul;100:87–93.
 128. Yamada S, Tokumoto M, Tatsumoto N, Taniguchi M, Noguchi H, Nakano T, et al., Phosphate overload directly induces systemic inflammation and malnutrition as well as vascular calcification in uremia. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2014 Jun 15;306(12):F1418-1428.
 129. Ye X, Kooman JP, van der Sande FM, Raimann JG, Usvyat LA, Wang Y, et al., Relationship between serum phosphate levels and survival in chronic hemodialysis patients: interactions with age, malnutrition and inflammation. *Clin. Kidney J*. 2021 Jan;14(1):348–57.
 130. Zhao S-J, Wang Z-X, Chen L, Wang F-X, Kong L-D. Effect of different phosphate binders on fibroblast growth factor 23 levels in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Palliat. Med*. 2021 Nov 2;apm-21-1943.
 131. Zyga S, Christopoulou G, Malliarou M. Malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in patients with end-stage renal disease. *J. Ren. Care*. 2011 Mar;37(1):12–5.

9 ANEXOS

9.1 Anexo I – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP/ HOSPITAL SÃO PAULO</p> </div> <div style="text-align: right;">  </div> </div>																
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP																
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA																
Título da Pesquisa: Registro Brasileiro de Diálise																
Pesquisador: Ricardo de Castro Cintra Sesso																
Área Temática:																
Versão: 1																
CAAE: 16928613.0.1001.5505																
Instituição Proponente: Nefrologia EPM																
Patrocinador Principal: SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA																
DADOS DO PARECER																
Número do Parecer: 362.578																
Data da Relatoria: 16/08/2013																
Apresentação do Projeto:																
A doença renal crônica em fase final apresenta crescente prevalência em todo o mundo inclusive no Brasil. Tem elevada morbidade e mortalidade e incorre em elevados custos para o tratamento renal substitutivo. Há necessidade da criação de uma base de dados nacional de pacientes com insuficiência renal crônica terminal (IRCT) em tratamento dialítico. Os objetivos principais deste projeto são: Criar um registro brasileiro com informações epidemiológicas sobre os pacientes em diálise crônica no Brasil, avaliar aspectos de morbidade, mortalidade; analisar e divulgar esses dados; investigar as características epidemiológicas dos pacientes, a prática assistencial e o tratamento dialítico crônico em nosso meio.																
Metodologia: Estudo observacional prospectivo realizado a partir de 2013 em unidades de diálise crônica no país. Será feito um levantamento de dados individuais do prontuário eletrônico dos pacientes com IRCT em programa ambulatorial crônico de diálise em unidades de diálise do país. Esses dados serão enviados via internet do centro de diálise para a secretaria do registro onde será criado um banco de dados eletrônico. As informações serão enviadas prospectivamente a cada mês, de cada paciente até que ocorra o óbito ou o transplante renal. Estimamos incluir um número entre 50 a 100 unidades de tratamento dialítico crônico no país, sendo que há em média pelo menos 100 pacientes de diálise em cada unidade, teremos mais de 10.000 pacientes em seguimento durante o estudo.																
<table border="0" style="width: 100%; font-size: small;"> <tr> <td colspan="4">Endereço: Rua Botucatu, 572 1ª Andar Conj. 14</td> </tr> <tr> <td>Bairro: VILA CLEMENTINO</td> <td>CEP: 04.023-061</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Município: SAO PAULO</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Telefone: (11)5539-7162</td> <td>Fax: (11)5571-1062</td> <td colspan="2">E-mail: cepunifesp@unifesp.br</td> </tr> </table>	Endereço: Rua Botucatu, 572 1ª Andar Conj. 14				Bairro: VILA CLEMENTINO	CEP: 04.023-061			UF: SP	Município: SAO PAULO			Telefone: (11)5539-7162	Fax: (11)5571-1062	E-mail: cepunifesp@unifesp.br	
Endereço: Rua Botucatu, 572 1ª Andar Conj. 14																
Bairro: VILA CLEMENTINO	CEP: 04.023-061															
UF: SP	Município: SAO PAULO															
Telefone: (11)5539-7162	Fax: (11)5571-1062	E-mail: cepunifesp@unifesp.br														
Página 01 de 04																

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO



Continuação do Parecer: 362.578

Serão coletados padronizados dados sobre: características sócio-demográficas, clínicas, comorbidades, aspectos do tratamento dialítico, dados laboratoriais e desfecho do paciente (continuidade em diálise, óbito ou transplante renal). Na análise dos dados avaliaremos aspectos sociodemográficos, taxas de incidência e prevalência, variações regionais, taxas de mortalidade, curvas de sobrevida, comorbidades, características selecionadas sobre o tratamento, exames laboratoriais e uso de medicações.

Espera-se que esse Registro e suas análises permitam o melhor conhecimento sobre o tratamento dialítico crônico no país, subsidiando informações para as políticas de tratamento renal substitutivo; e que permitam a implementação de intervenções para melhorar a assistência e os padrões de prática terapêutica visando a diminuição da morbidade, da mortalidade e a melhora da qualidade de vida dos pacientes com IRCT em nosso país.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos principais deste projeto são:

- Criar um registro brasileiro com informações sobre os pacientes renais crônicos em regime de diálise ambulatorial no Brasil; analisar e divulgar seus dados.
- Coletar informações sobre características sócio-demográficas, clínicas, comorbidades, e dados laboratoriais dos pacientes em tratamento dialítico crônico.
- Obter estimativas nacionais e regionais de taxas de incidência e prevalência de tratamento dialítico crônico.
- Avaliar aspectos de morbidade dos pacientes.
- Estudar a taxa de mortalidade dos pacientes em diálise.
- A partir dos dados coletados, investigar as características do tratamento dialítico crônico em nosso meio, visando implementar intervenções que permitam diminuir a morbidade, melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

NÃO SE APLICA

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo nacional e as unidades básicas do estudo serão as clínicas de diálise crônica do país. As informações serão provenientes dos centros de diálise cadastrados na Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Os centros de diálise cadastrados na SBN e que possuam gerenciamento

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)5539-7162 Fax: (11)5571-1062 E-mail: cepunfesp@unifesp.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO



Continuação do Parecer: 382.578

informatizado dos pacientes conforme adequado ao estudo serão convidados a participar do registro e enviar informações à coordenação do registro na SBN.

APRESENTADA CARTA DE ADESÃO DOS RESPONSÁVEIS PELOS CENTROS PARTICIPANTES DA PESQUISA

A coleta de informações será informatizada e feita conforme as de questões do questionário e planilha (Anexos) que contenha dados sobre as características de interesse no projeto. Em princípio, os dados solicitados serão enviados pelo responsável pela unidade de diálise, o qual se comprometerá com a veracidade das informações. Essas informações devem estar disponíveis nos prontuários dos pacientes para sua eventual confirmação e auditoria da base de dados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos obrigatórios apresentados (FOLHA DE ROSTO E PROJETO DE PESQUISA)

ANEXADA AUTORIZAÇÃO/CIÊNCIA DO ESTUDO PELO DIRETORIA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA

Recomendações:

NADA CONSTA

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

SEM INADEQUAÇÕES

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

parecer acatado pelo colegiado

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)5539-7162 Fax: (11)5571-1062 E-mail: cepunifesp@unifesp.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO



Continuação do Parecer: 382.578

SAO PAULO, 16 de Agosto de 2013

Assinador por:
José Osmar Medina Pestana
(Coordenador)

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)5539-7162 Fax: (11)5571-1062 E-mail: cepunifesp@unifesp.br



UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Ata da 269ª sessão de defesa de Dissertação de Mestrado do(a) aluno(a) **Mariana Mazzei Caiao Bressan** para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas

Ata de Defesa de Dissertação de Mestrado

Ao vigésimo nono dia do mês de março de dois mil e vinte e três, às 10:00 horas, através de videoconferência na plataforma Google Meet, reuniu-se a Comissão Examinadora designada na forma regimental pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, para julgar a dissertação, orientada pelo(a) Professor(a) **Jocemir Ronaldo Lugon**, apresentada pelo(a) aluno(a) **MARIANA MAZZEI CAIADO BRESSAN**, sob o Título: “Associação do fósforo sérico com mortalidade em uma coorte de pacientes incidentes em hemodiálise derivada do Registro Brasileiro de Diálise”, requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Médicas, área de concentração em Ciências Médicas. Aberta a sessão pública, o(a) candidato(a) teve a oportunidade de expor o trabalho. Em seguida, o(a) candidato(a) foi arguido(a) oralmente pelos membros da Banca, que, após deliberação, decidiu pela: Aprovação.

Aprovação “com restrições”; “com exigências”; “com sugestões da banca”; “condicionada” (vide artigo 101).

Reprovação.

Nos termos do Regulamento Geral dos Cursos de Pós-Graduação desta Universidade, foi lavrada a presente ata, lida e julgada, conforme vai assinada pelos membros da Banca Examinadora

Banca Examinadora:

Prof.(a) **JORGE PAULO STROGOFF DE MATOS** _____
(Universidade Federal Fluminense - UFF)

Prof.(a) **MIGUEL LUIS GRACIANO** _____
(Universidade Federal Fluminense – UFF)

Prof.(a) **MAURILO DE NAZARÉ DE LIMA LEITE JÚNIOR** _____
(Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ)

Prof.(a) **ANDRÉ LUIS BARREIRA** _____
(Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ)

Prof.(a) **GISELLY ROSA MODESTO PEREIRA** _____
(Universidade Federal do Fluminense - UFF)