



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE EM PACIENTES ANÚRICOS EM DIÁLISE PERITONEAL CRÔNICA

Nome: Bianca Garcez Massignan

Orientador: Professor Dr. Thyago Proença de Moraes

CURITIBA

2019

BIANCA GARCEZ MASSIGNAN

FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE EM PACIENTES ANÚRICOS EM DIÁLISE PERITONEAL CRÔNICA

Dissertação a ser apresentada como
requisito para obtenção do grau de Mestre
pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde, Escola de Medicina,
da Pontifícia Universidade Católica do
Paraná

Orientador: Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes

CURITIBA

2019

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central
Luci Eduarda Wielganczuk – CRB – 9/1118

M417f 2019	Massignan, Bianca Garcez Fatores de risco para mortalidade em pacientes anúricos em diálise peritoneal crônica / Bianca Garcez Massignan ; orientador: Thyago Proença de Moraes. – 2019. 47, 9 f. : il. ; 30 cm Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2019 Bibliografia: f. 43-46 1. Diálise peritoneal. 2. Anúria. 3. Mortalidade. I. Moraes, Thyago Proença de. II. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título. CDD 22. ed. – 617.461059
---------------	---

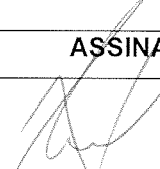
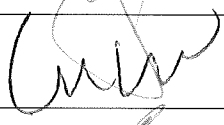


Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Escola de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE DISSERTAÇÃO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL DE MESTRADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.

Aos 25 dias do mês de março de 2019 às 09hs e 00min., realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação "**Fatores de risco para mortalidade em pacientes anúricos em diálise peritoneal crônica.**" apresentado por **Bianca Massignan** para obtenção do título de mestre; Área de concentração: Medicina e áreas afins.

A banca examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes – Presidente (PUCPR)	
Prof. Dr. Roberto Flávio Silva Pecoits Filho – (PUCPR)	
Prof. Dr. Pasqual Barretti (FAPESP)	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes

Conceito: Aprovado

Prof. Dr. Roberto Flávio Silva Pecoits Filho

Conceito: Aprovado

Prof. Dr. Pasqual Barretti

Conceito: Aprovado

Parecer Final: Aprovado

Observações da Banca Examinadora:

Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes
Presidente da Banca Examinadora

Prof.ª Dra. Cristina Pellegrino Baena
Coordenadora do PPGCS-PUCPR

Prof.ª Dra. Cristina Pellegrino Baena
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde
Escola de Medicina - PUCPR

Nota Biográfica

BIANCA GARCEZ MASSIGNAN, graduada em medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR) em 2014. Durante a graduação participou das atividades da Liga Acadêmica de Nefrologia da PUC-PR (LiNefro) como ligante em 2013 e como coordenadora na gestão de 2014. Participou do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) em 2012-2013 com o projeto de pesquisa na área da Nefrologia. Cursou Residência em Clínica Médica no Hospital de Clínicas do Paraná (HC-PR) e Residência em Nefrologia no Hospital Santa Casa de Curitiba (HSCC).

Dedicatória

À Deus, pela minha vida

À minha família, minha maior incentivadora e a razão da minha felicidade

Ao meu orientador, Dr. Thyago, pelo exemplo, paciência, dedicação e confiança

E ao Dr. Roberto Pecoits, pelo incentivo e oportunidade

Agradecimentos

À empresa Baxter Healthcare, patrocinadora do estudo.

A todos os pacientes participantes que permitiram a utilização de seus dados e assim tornaram possível novos avanços no conhecimento sobre a diálise peritoneal.

E a todas as clínicas participantes e seus funcionários que colaboraram com a formação do banco de dados.

“Se fracassar, ao menos que fracasse ousando grandes feitos, de modo que a sua postura não seja nunca a dessas almas frias e tímidas que não conhecem nem a vitória nem a derrota.”

(Theodore Roosevelt)

Lista de Abreviaturas

CAD – *coronary artery disease*

CV – cardiovascular

DAP – doença arterial periférica

DPAC – diálise peritoneal ambulatorial contínua

DPA – diálise peritoneal automatizada

DP – diálise peritoneal

DRC – doença renal crônica

EFDR – estágio final da doença renal

FRR – função renal residual

GER – gasto energético de repouso

HD – hemodiálise

HR – *hazard ratio* ou razão de risco

IMC – índice de massa corporal

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

PAD – *peripheral artery disease*

PD – *peritoneal dialysis*

RRF – *residual renal function*

RAC – relação albumina creatinina

RCT – *randomized clinical trials*

SD – *standard deviation* ou desvio padrão

TFG – taxa de filtração glomerular

TSR – terapia de substituição renal

UF – ultrafiltração

Lista de Figuras

Figura 1 – Prevalência mundial da doença renal crônica.

Figura 2 - Proporção da mortalidade total devido à doença renal.

Figura 3 - Classificação dos estágios da doença renal crônica.

Figura 4 – Diálise Peritoneal.

Figura 5 - Curva de sobrevida de Kaplan-Maier ajustada para idade, sexo e diabetes para pacientes em Diálise Peritoneal e Hemodiálise.

Figura 6 - Cálculo do Kt/V total na Diálise Peritoneal.

Resumo

Introdução: A função renal residual (FRR) é um fator de extrema importância para pacientes em tratamento dialítico crônico e está relacionada à melhor sobrevida. Os pacientes em diálise peritoneal (DP), quando anúricos, apresentam maior mortalidade e estão expostos a piores desfechos clínicos se comparados a aqueles que apresentam diurese. Apesar de a maioria dos pacientes em DP perderem sua FRR nos primeiros anos de terapia, ainda pouco se sabe sobre fatores preditores de mortalidade nessa população.

Objetivo: Identificar, entre os pacientes anúricos em DP, fatores preditores de mortalidade.

Método: Para essa análise, foram utilizados os dados do BRAZPD II, estudo multicêntrico, prospectivo e nacional. Foram incluídos na análise pacientes adultos, incidentes em DP, com no mínimo 90 dias de terapia e anúricos no *baseline*. O evento de interesse foi mortalidade por todas as causas e mortalidade por causas cardiovasculares (CV). Pacientes que permaneceram vivos ao final do estudo foram considerados censurados. A análise foi realizada em três modelos distintos – Cox, Risco Competitivo e Multinível.

Resultado: Foram analisados dados de 2826 pacientes anúricos, com idade média de 60.1 ± 16.7 anos. Desses, 33,6% eram diabéticos, 46,2% homens e 64,1% da raça branca. A taxa de mortalidade dos pacientes anúricos foi de 6.2 (5.4 a 7.1) mortes a cada 1000 pacientes-mês, enquanto que para pacientes com FRR de 3.9 (3.4 a 4.4) mortes a cada 1000 pacientes-mês. A principal causa de morte foi CV (35,7%), seguida de sepse não relacionada à terapia (34,5%). Para os três modelos, quatro fatores preditores para mortalidade geral foram identificados: maior idade, IMC $< 18 \text{ kg/m}^2$, diabetes (DM) e doença arterial periférica. Para mortalidade CV, apenas dois fatores independentes de mortalidade foram identificados: maior idade e DM. Para o subgrupo de pacientes cujos dados laboratoriais estavam disponíveis, hipocalemia foi identificada como fator preditor para mortalidade geral e CV, enquanto que a hipercalemia foi identificada como fator de risco apenas para mortalidade geral em dois modelos.

Conclusão: Pacientes anúricos em DP apresentam maior mortalidade quando comparados a aqueles com FRR. Os fatores preditores de mortalidade encontrados foram semelhantes aos já descritos na literatura, porém a associação de hipocalemia à maior mortalidade em pacientes anúricos em DP foi pela primeira vez descrita. Pelo achado da associação entre distúrbios do potássio e maior mortalidade, estratégias para determinar alvos terapêuticos e formas de tratamento devem ser alvos de estudos futuros.

Palavras-chave: diálise peritoneal, mortalidade, anúria

Abstract

Background and objectives: Residual renal function (RRF) is an extremely important factor for patients on chronic dialysis and is related to better survival. Patients on peritoneal dialysis (PD), when become anuric, have higher mortality and are exposed to worse clinical outcomes when compared to those with diuresis. Although most PD patients lose their RRF in the early years of therapy, little is known about risk factors in this population. Thus, the objective of this study is to identify predictors of mortality among anuric patients in peritoneal dialysis.

Methods: For this analysis, data from BRAZPD II, a multicenter, prospective and national study, were used. Adult incident PD patients, with at least 90 days of therapy and anuric patients in the baseline were included in the analysis. The event of interest was all mortality and cardiovascular mortality (CV). Patients who remained alive at the end of the study were considered censored. The analysis was performed in three distinct models - Cox, Competitive and Multilevel Risk.

Results: Data from 2826 anuric patients were analyzed, with a mean age of 60.1 ± 16.7 years. 33.6% were diabetic, 46.2% were men and 64.1% were Caucasian. The mortality rate of anuric patients was 6.2 (5.4 to 7.1) deaths per 1000 patient-months. Whereas, for patients with RRF the mortality was 3.9 (3.4 to 4.4) deaths per 1000 patient-months. The main causes of death were cardiovascular (35.7%) followed by sepsis unrelated to the therapy (34.5%). All the three models had four independent predictors in common: older age, BMI $<18 \text{ kg/m}^2$, diabetes (DM) and peripheral arterial disease. For CV mortality only two independent factors for mortality were identified: advanced age and DM. For the subgroup of patients presenting laboratory data, hypokalemia was identified as a risk factor for general mortality and CV, while hyperkalemia was identified as a risk factor for overall mortality only in two models.

Conclusions: Anuric patients in chronic PD have higher mortality rate when compared to those with RRF. The traditional risk factors found were similar to those previously reported, but the association of hypokalemia with the higher mortality in this population was described for the first time. Since, we were able to found modifiable predictive factor to mortality among anuric patients, as the association between potassium disturbances and mortality, future studies focusing therapeutics strategies and targets do control of potassium disturbances are necessary and urgent.

Keywords: peritoneal dialysis, mortality, anuria

SUMÁRIO

1. Introdução	12
1. Doença Renal Crônica	12
1.1 Epidemiologia e Impacto Mundial.....	12
1.2 Definição, Classificação e Progressão.....	14
2. Terapias Dialíticas	16
2.1 Hemodiálise.....	16
2.2 Diálise Peritoneal.....	17
2.2.1 Mortalidade e Fatores de Risco	19
3. Adequação Dialítica na Diálise Peritoneal	21
3.1 Função Renal Residual e Anúria.....	23
2. Objetivo Geral	26
2.1 Objetivos Secundários.....	26
3. Métodos.....	27
4. Artigo	28
5. Considerações Finais	42
6. Referências Bibliográficas.....	43
7. Produção Paralela.....	47

1. INTRODUÇÃO

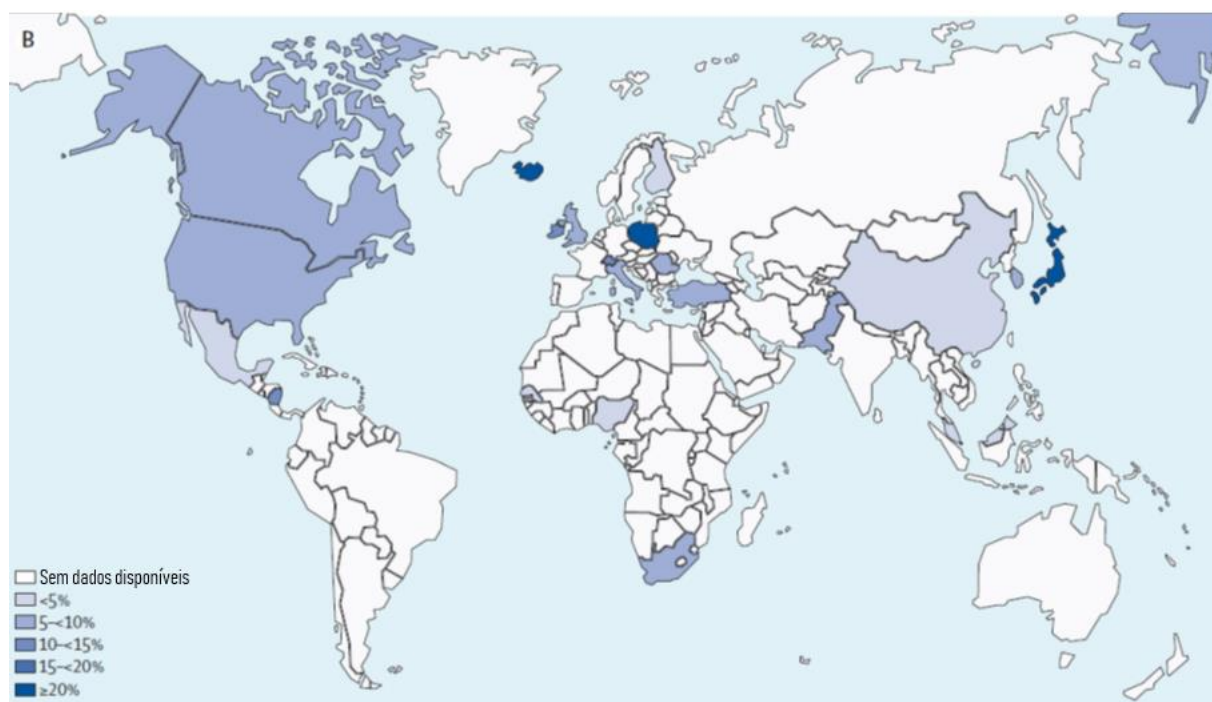
1. A Doença Renal Crônica

1.1 Epidemiologia e Impacto Mundial

A doença renal crônica (DRC) é reconhecida como um problema global de saúde pública e o aumento de sua incidência reportado nas últimas décadas tem sido associado à transição demográfica da população como resultado da melhora da expectativa de vida e do rápido processo de urbanização. O aumento da incidência de outras doenças crônicas, como diabetes e hipertensão, também contribui para o desenvolvimento e a progressão da doença renal, assim como dificulta o seu manejo. Diabetes é responsável por 30-50% dos casos de DRC e acomete 285 milhões (6,4%) de adultos no mundo, enquanto que um quarto da população apresenta hipertensão, embora essa proporção possa vir a aumentar em aproximadamente 60% até 2025.¹

Atualmente, os dados epidemiológicos sobre a DRC são limitados e subestimam a verdadeira prevalência representada pela doença renal. Por ser uma doença frequentemente com apresentação assintomática nas fases iniciais e pela falta de investimentos em programas de rastreio, muitos pacientes permanecem sem o diagnóstico e vão a óbito sem ter o conhecimento da doença. Por outro lado, os estudos que trazem esses dados, por muitas vezes, são com populações heterogêneas e utilizam diferentes métodos para quantificar o dano renal e estimar a taxa de filtração glomerular (TFG). A incidência e a prevalência da DRC variam globalmente (Figura 1). No Brasil a prevalência da DRC gira em torno de 8,9% e se estima que 3 a 6 milhões de adultos apresentem a doença, enquanto que em países de alta renda, como Estados Unidos e Austrália, o diagnóstico da DRC é realizado em 11-13% da população.¹⁻⁴

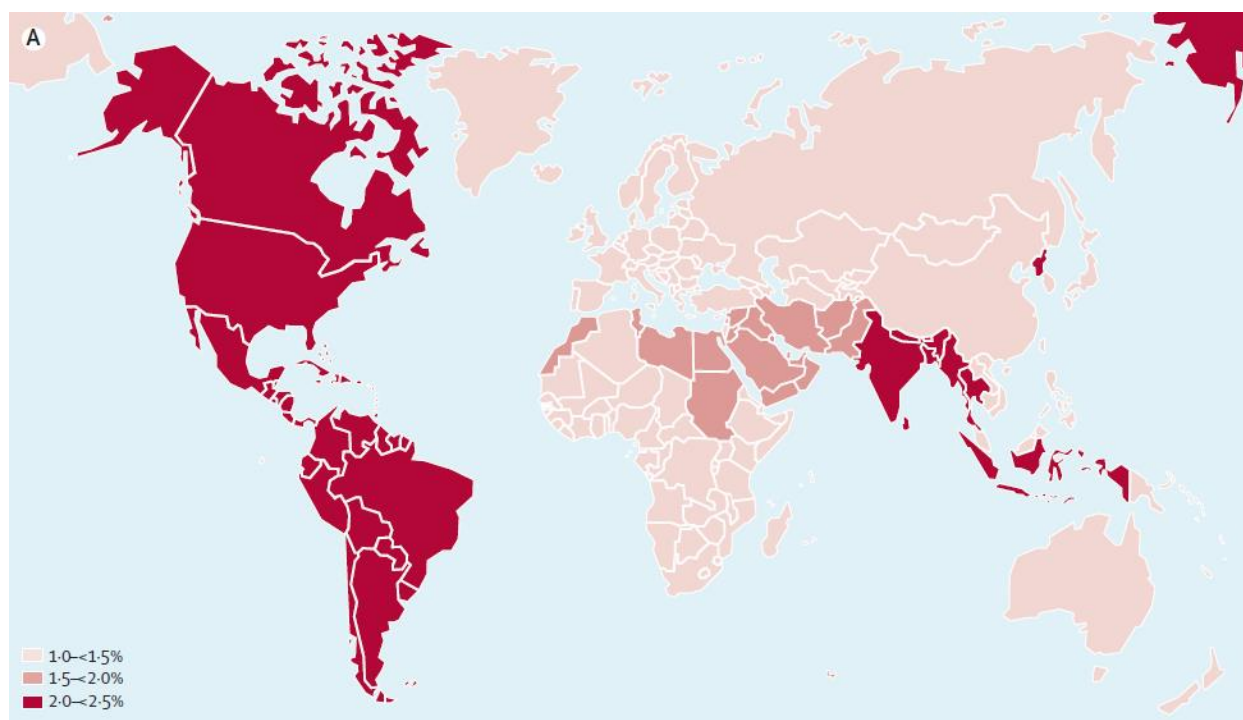
Figura 1. Prevalência mundial da doença renal crônica.



FONTE: Adaptado de : A. C. Webster, E. V. Nagler, R. L. Morton, and P. Masson, “Chronic Kidney Disease,” *Lancet*, vol. 389, no. 10075, pp. 1238-1252, 2017.

Apesar de o avanço nos cuidados de saúde terem possibilitado maior sobrevida aos pacientes com DRC, especialmente relacionados às terapias de substituição renal (TSR) – hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal –, a doença ainda está relacionada ao aumento da mortalidade, morbidade e piora da qualidade de vida, assim como é responsável por gerar muitos gastos à economia do país (Figura 2). No mundo, a doença renal é responsável por aproximadamente 5-10 milhões de óbitos anualmente e os países de alta renda normalmente gastam 2-3% de seu orçamento anual reservado para tratamento de saúde no tratamento da doença renal terminal, embora aqueles que recebem esse tratamento representem menos de 0,03% da população total.⁵

Figura 2. Proporção da mortalidade total devido à doença renal.



FONTE: A. C. Webster, E. V. Nagler, R. L. Morton, and P. Masson, “Chronic Kidney Disease,” *Lancet*, vol. 389, no. 10075, pp. 1238-1252, 2017.

1.2 Definição, Classificação e Progressão

A definição e a classificação da DRC evoluíram ao longo do tempo e as diretrizes atuais definem essa condição como a redução da função renal demonstrada pela TFG menor que 60 ml/min/1,73m² e/ou pela presença de marcadores de dano renal, presentes por pelo menos 3 meses independentemente da causa. Marcadores de lesão renal são definidos pelo KDIGO como: relação albumina/creatinina urinária ≥ 30 mg/g (RAC), alteração no sedimento urinário, alteração hidroeletrolítica devido a tubulopatias, anormalidades na histologia renal, alterações estruturais detectadas por imagem e história de transplante renal.⁶

A maioria dos pacientes com DRC são assintomáticos ou apresentam sintomas inespecíficos não relacionados à doença renal. O diagnóstico é comumente feito após achados em testes laboratoriais de rastreio ou *check-up*, ou quando os sintomas tornam-se graves e o paciente procura atendimento médico para investigação. Se os fatores de risco forem identificados precocemente, tanto a injúria renal aguda quanto a DRC podem ser prevenidas e se a doença renal for diagnosticada precocemente, o agravamento da função renal pode ser retardado ou evitado por intervenções de baixo custo, como tratamento para hipertensão e

diabetes, terapia medicamentosa, controle de tabagismo, estímulo à realização de atividade física e controle e redução do consumo de sal.^{1,4}

De acordo com a TFG e a presença ou não de albuminúria, os pacientes com DRC são classificados em cinco estágios da doença (Figura 3).⁶ A velocidade da redução da TFG é altamente variável entre os pacientes e o tempo para a progressão para os estágios finais pode variar conforme a etiologia da DRC, pela presença ou ausência de proteinúria, pela idade, pelo controle de morbidades associadas, assim como também existe uma variabilidade inter e intrapessoal na taxa de progressão entre os indivíduos com diagnósticos renais semelhantes. O risco de hospitalização aumenta conforme a doença renal avança e o risco de morte aumenta exponencialmente à queda da TFG, sendo que, dessa forma, os pacientes com DRC apresentam cinco a dez vezes mais chances de morrer prematuramente do que progredir para os estágios finais da doença renal (EFDR).⁷⁻⁹

Figura 3. Classificação dos estágios da doença renal crônica.

Prognóstico de insuficiência renal crônica por GFR e categorias da albuminúria: KDIGO 2012				Categorias dos níveis de albuminúria		
				Descrição e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal para ligeiro aumento <30 mg/g <3 mg/mmol	Aumento moderado 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Aumento grave >300 mg/g >30 mg/mmol
Categorias de GFR (ml/min/1.73m ²) Descrição e intervalo	G1	Normal ou alto	≥90			
	G2	Diminuição ligeira	60-89			
	G3a	Diminuição moderada	45-59			
	G3b	Diminuição pouco severa	30-44			
	G4	Diminuição grave	15-29			
	G5	Falência renal	<15			

FONTE: Adaptado de “KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease,” *Kidney Int. Suppl.*, vol. 3, no. 1, pp. 136-150, 2013.

As complicações clássicas da DRC – anemia, distúrbios hidroeletrólíticos e doença mineral óssea – normalmente começam a ser identificadas no Estágio 3b, quando a TFG é menor que 45 ml/min/1,73m². As alterações laboratoriais, como distúrbios no potássio, cálcio, fósforo, acidose e anemia, aumentam de intensidade progressivamente com a queda da TFG, porém normalmente são bem controladas com orientações dietéticas e tratamento

medicamentoso. Quando o paciente com DRC atinge o Estágio 5, com a TFG menor que 15 ml/min/1,73m², a função dos rins nativos torna-se insuficiente para manter a depuração das escórias nitrogenadas e o balanço volêmico e o paciente torna-se sintomático, sendo necessário optar por uma terapia de substituição renal ou pelo tratamento conservador, em casos paliativos.¹

2. Terapias Dialíticas

Mundialmente, o número de pacientes em EFDR que necessita de um tratamento dialítico vem aumentando rapidamente nas últimas décadas. A Coreia é um dos países que apresenta maior aumento na taxa de incidência (120%, de 2000/2001 para 2012/2013) e prevalência de pacientes em EFDR (de 585 pacientes/milhão da população em 2000/2001 para 1.442 pacientes/milhão da população em 2012/2013).¹⁰ No Brasil, os números são menores, porém também vêm crescendo nos últimos anos. Segundo o último censo disponível em 2016, cerca de 39.714 pacientes iniciaram diálise no país, com uma taxa de incidência estimada de 193 pacientes por milhão da população.¹¹ A taxa de mortalidade por todas as causas dos pacientes com DRC dialítica é 6,5 a 7,9 vezes maior do que a população em geral e somente 50 a 60% dos pacientes que progridem para a necessidade de diálise permanecem vivos três anos após o diagnóstico de EFDR.¹²

A escolha da modalidade de diálise é uma importante decisão, que não afeta apenas os programas de financiamento de terapia de substituição renal, mas também influencia a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes. As terapias dialíticas disponíveis atualmente para os pacientes em EFDR são: a hemodiálise (HD) e a diálise peritoneal (DP).¹³

2.1. Hemodiálise

A hemodiálise foi o primeiro procedimento que demonstrou a capacidade de substituir parcialmente a função renal e tornou-se o tratamento mais amplamente utilizado para pacientes com EFDR. O tratamento convencional é realizado de forma intermitente, em uma clínica ou em um hospital, três vezes na semana, durando em média quatro horas por sessão, na qual o sangue do paciente é filtrado por meio de um dialisador. Para o procedimento ser realizado, o paciente deve apresentar acesso venoso (fístula arteriovenosa, cateter venoso profundo ou próteses) para que, mediante um sistema de circulação extracorpórea, o sangue possa entrar em contato com o dialisato e remover, assim as escórias e o líquido excedente. Entretanto, uma

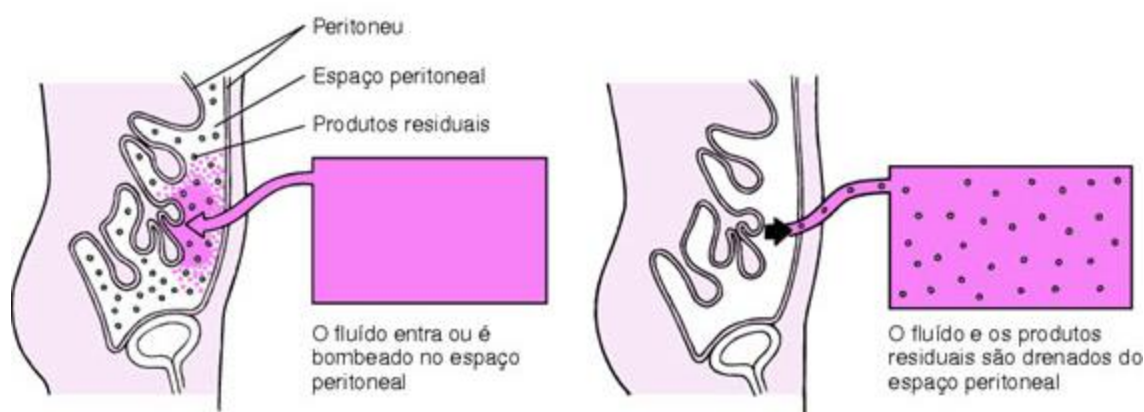
pequena proporção de pacientes é tratada em sua residência e tem maior flexibilidade para programar suas sessões de diálise segundo sua conveniência e necessidade. A hemodiálise domiciliar, apesar de oferecer uma qualidade de vida superior, esbarra em dificuldades para sua expansão, especialmente relacionadas ao seu custo e execução. Na grande maioria dos países ao redor do mundo, a HD convencional tornou-se a TSR predominante.^{14,15} No Brasil, as estimativas são semelhantes, sendo a HD convencional a terapia de escolha de 92% dos pacientes em diálise em 2016.¹¹

Apesar de sua ampla utilização, alguns estudos sugerem que a HD pode conferir algumas desvantagens quando em comparação com a DP. Devido à natureza de circulação extracorpórea, há maior risco de transmissão de infecções transmitidas pelo sangue e isso se reflete na maior incidência de soro conversão de hepatite B e C em centros de HD sobre a população em DP.¹⁶ Além disso, a incidência de anemia e a necessidade de doses maiores de agentes estimuladores da eritropoiese parecem ser maiores em pacientes submetidos à HD.¹⁷ Outros supostos inconvenientes dessa terapia incluem índices mais baixos na avaliação da qualidade de vida¹⁸ piores desfechos com transplante renal¹⁹, maiores custos para pacientes e o sistema de saúde²⁰ e perda acelerada da função renal residual.²¹

2.2 Diálise Peritoneal

A diálise peritoneal é uma TSR realizada no domicílio do paciente onde o peritônio funciona como uma membrana semipermeável. Por sua natureza domiciliar, oferece aos pacientes maior flexibilidade e autonomia de horários. Nessa terapia, é implantado no abdome um cateter peritoneal e por meio dele são realizadas, de forma cíclica e diária, na cavidade peritoneal, a infusão e a drenagem de uma solução rica em glicose. A membrana peritoneal é amplamente vascularizada e a solução de diálise, após infundida na cavidade peritoneal, entra em contato com o sangue e isso permite que as substâncias acumuladas, como ureia, creatinina e potássio, assim como o líquido em excesso, sejam removidas através pelos poros peritoneais por meio de mecanismos de convecção, difusão e ultrafiltração (Figura 4).¹⁵

Figura 4. Diálise Peritoneal.



FONTE: Sociedade Brasileira de Nefrologia. Disponível em “<https://sbn.org.br/publico/tratamentos/dialise-peritoneal>”

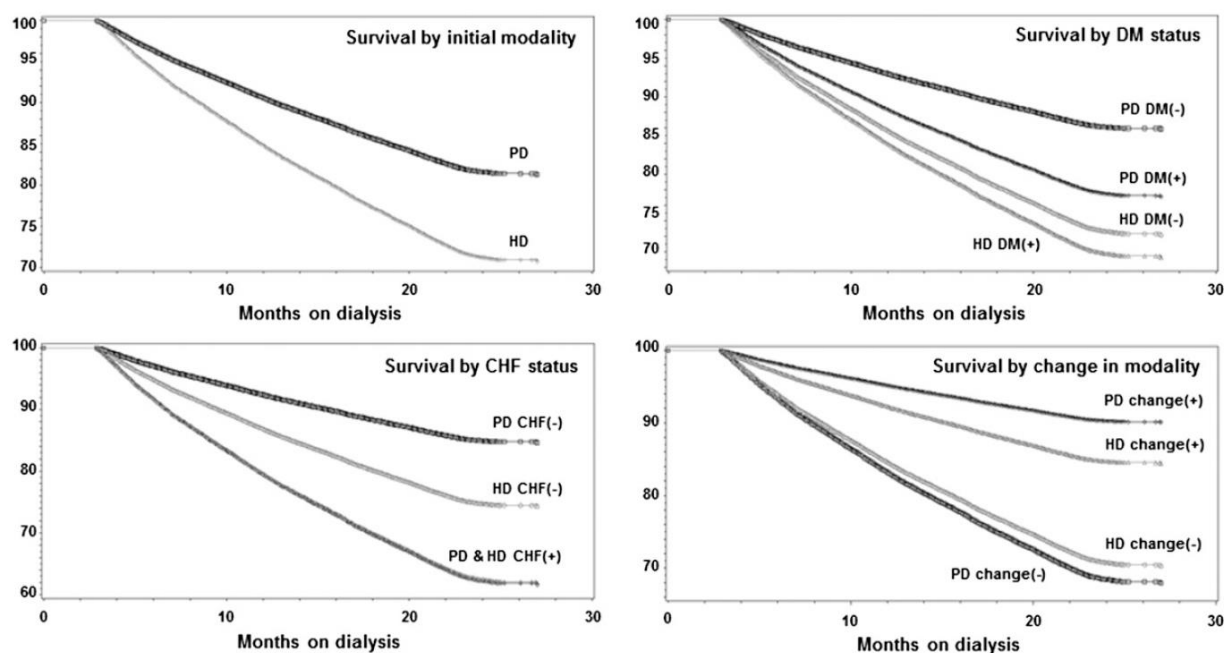
A infusão do dialisato pode ser realizada de forma: manual, quando o paciente infunde em média dois litros de solução na cavidade peritoneal e faz a troca desta três a quatro vezes por dia manualmente, conhecida como diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC); ou automatizada, quando a infusão e a drenagem são realizadas por uma máquina – chamada de cicladora –, modalidade conhecida como diálise peritoneal automatizada (DPA).¹⁵ No Brasil, em 2016, segundo o último censo, 8% dos pacientes dialíticos realizavam DP.¹¹

Alguns estudos de base populacional demonstraram uma vantagem na sobrevida em pacientes tratados com DP sobre à HD nos primeiros dois anos de terapia, sendo a provável razão atribuída a sua capacidade de preservar a função renal residual (FRR) (Figura 5).²²⁻²⁴ No entanto, esses estudos são de caráter observacional e até hoje, o único estudo randomizado realizado que teve como objetivo determinar qual modalidade de diálise confere melhor sobrevida aos pacientes, foi interrompido precocemente.²⁵ Alterações na estrutura da membrana peritoneal ao longo do tempo e a capacidade reduzida de ultrafiltração poderiam explicar porque os pacientes em DP perdem sua vantagem de sobrevida após os primeiros anos em diálise. Esses pacientes tendem a estar expostos a maiores concentrações e volumes de dextrose, resultando em hipoalbuminemia, hiperglicemia e alterações na função da membrana peritoneal.²⁴

Atualmente, a sobrevida na DP vem sendo consistentemente aprimorada mundialmente, sendo os dados mais dramáticos registrados nos Estados Unidos, com uma melhora na taxa de sobrevida de cinco anos de 37,3% para 50,3%. Dessa forma, a taxa de sobrevida de pacientes

em DP a curto prazo é geralmente considerada superior à da HD, enquanto que a sobrevida a longo prazo é comparável ou inferior à da HD.^{14,23}

Figura 5. Curva de sobrevida de Kaplan-Maier ajustada para idade, raça, sexo e diabetes para pacientes em Diálise Peritoneal e Hemodiálise.



FONTE: Comparing mortality of peritoneal and hemodialysis patients in the first 2 years of dialysis therapy: A marginal structural model analysis. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2013; 8: 619-28.

2.2.1 Mortalidade e Fatores de Risco na Diálise Peritoneal

Apesar da melhora nas taxas de sobrevida nos últimos tempos, a mortalidade dos pacientes em DP ainda permanece alta, sendo grande parte dos óbitos devido a doenças cardiovasculares (30-50%). Alguns fatores já foram descritos como preditores de sobrevida nos pacientes em DP, sendo na sua grande maioria fatores de risco não modificáveis. Idade avançada, presença de diabetes e tempo em diálise são fatores preditores independentes de sobrevida. Para cada aumento de um ano na idade, há um acréscimo no risco de óbito de 4%. Pacientes diabéticos apresentam um risco de óbito 30% maior que não diabéticos e pacientes que iniciam DP virgens de terapia renal substitutiva apresentam redução de risco de óbito em 28% quando comparados a aqueles que são transferidos da HD para a DP. Estado nutricional,

albumina sérica baixa e hipervolemia também são fatores relacionados à maior mortalidade de pacientes em DP.^{21,26}

A sobrecarga hídrica é comum entre os pacientes em DP e representa um importante fator de risco não tradicional de doenças cardiovasculares. Insuficiência cardíaca congestiva, que representa 5% dos óbitos dessa população, está intimamente relacionada à sobrecarga volêmica. Estudos mostram que a sobrecarga de fluido clinicamente evidente está associada à diminuição da sobrevida do paciente e da técnica, a maiores taxas de peritonite (com organismos entéricos), ao aumento da massa ventricular esquerda e ao comprometimento da qualidade de vida. Atualmente, a utilização de ferramentas, como a bioimpedância nos pacientes em DP, detecta o excesso de volume, mesmo quando os pacientes são assintomáticos, achado este que também é um forte preditor de mortalidade.^{27,28}

Anormalidades no potássio sérico são fatores de risco que também podem, em parte, explicar o risco cardíaco geral dos pacientes em DP. A hipercalemia é comumente associada à doença renal avançada e observada com certa frequência em pacientes em HD e está relacionada com maior mortalidade. Por outro lado, a hipocalemia também pode estar presente em até 36% dos pacientes tratados com DP, prevalência essa provavelmente atribuível, pelo menos em parte, à modalidade de diálise, em que nenhuma solução de diálise comercialmente disponível tem adição de potássio.²⁹

Pacientes em DP com níveis de potássio menores que 3,5 mEq/L são associados a piores desfechos clínicos, sendo a hipocalemia responsável por um aumento de até 49% na mortalidade cardiovascular.³⁰ Os mecanismos exatos relacionados a hipocalemia e a maior mortalidade ainda são incertos, porém sabe-se que os distúrbios do potássio estão relacionados à alteração na despolarização das células musculares, afetando a contração muscular; à maior disfunção endotelial e à maior predisposição a arritmias ventriculares.³¹

A anúria, classificada como um volume urinário menor que 100 ml em 24 horas, também é um importante preditor de mortalidade para pacientes em DP. A diurese residual, não só contribui para o *clearance* de pequenas moléculas, mas também auxilia na manutenção de um melhor balanço volêmico e pressórico, apresenta importante papel na remoção de moléculas médias e balanço de fósforo, assim como tem relação inversa com inflamação sistêmica, calcificação valvular, anemia e hipertrofia ventricular. Visto a sua importância, a função renal residual (FRR) e a anúria serão discutidas em tópico a parte.³²

3. Adequação Dialítica na Diálise Peritoneal

A adequação da diálise refere-se, classicamente, à quantificação da depuração de ureia e creatinina pela diálise. Entretanto, as Diretrizes da Sociedade Internacional de Diálise Peritoneal sugerem que a adequação da DP deve ser interpretada considerando-se não apenas o *clearance* de pequenos solutos, mas também uma análise clínica que avalie qualidade de vida, bem-estar, aspectos nutricionais, estado volêmico, valores de hemoglobina, metabolismo de cálcio e fósforo e controle de níveis pressóricos.³³

Em 1981, a ideia de que uma quantidade mínima de diálise fosse oferecida aos pacientes em EFDR foi testada. Um estudo realizado com grupos de pacientes recebendo prescrições de hemodiálise diferentes foi interrompido precocemente, pois aqueles que apresentavam maiores taxas de ureia apresentavam também maior morbidade.³⁴ Posteriormente na reanálise desses dados, calculou-se o *clearance* de ureia por sessão de hemodiálise e o conceito de “Kt/V” foi introduzido, em que: K = *clearance* de ureia, t = tempo de diálise e V = volume de distribuição de ureia (que representa o volume de água corporal total). Os resultados mostraram que um valor de Kt/V menor correlacionava-se aos piores desfechos clínicos.³⁵

Na DP, o Kt/V também pode ser calculado com o objetivo de determinar o *clearance* total de pequenas moléculas. Nessa modalidade, considera-se para o cálculo: o *clearance* renal, quando o paciente apresenta mais de 100 ml de diurese por dia, e o *clearance* peritoneal para a obtenção, respectivamente, do Kt/V renal e do Kt/V peritoneal, os quais, quando somados, resultam no Kt/V total. Para a obtenção desses valores, é coletado o volume urinário de 24 horas, dialisato drenado em 24 horas e uma amostra de sangue para quantificar a ureia sérica. Os resultados obtidos em 24 horas são multiplicados por 7, para obtenção do Kt/V semanal. O cálculo está representado na Figura 6.¹⁵

Figura 6. Cálculo do Kt/V total na Diálise Peritoneal.

$$Kt/V \text{ Peritoneal} = \frac{\frac{\text{Ureia no dialisato de 24h}}{\text{Ureia sérica}} \times \text{Volume drenado 24h}}{\text{Água corporal total (F\acute{o}rmula de Watson)}} \times 7(\text{dias da semana})$$
$$Kt/V \text{ Renal} = \frac{\frac{\text{Ureia na urina de 24h}}{\text{Ureia sérica}} \times \text{Volume Urin\acute{a}rio 24h}}{\text{Água corporal total (F\acute{o}rmula de Watson)}} \times 7(\text{dias da semana})$$

FONTE: Adaptado de: M. C. Riella, “Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrolíticos,” 6a ed., 2018.

Em 1996, foi realizado o primeiro estudo que demonstrou a importância dos *clearances* na DP. Realizado no Canadá com 680 pacientes, o estudo CANUSA observou que para cada aumento de 0,1 no Kt/V semanal, havia redução no risco relativo de óbito de 6%.^[36] No ano seguinte, baseado nesses dados, as diretrizes da National Kidney Foundation recomendaram que o Kt/V mínimo para os pacientes em DP na modalidade DPAC deveria ser no mínimo de 2,0.³⁷

Na reanálise do estudo CANUSA, foi demonstrado que o *clearance* renal e peritoneal não são equivalentes. A diurese, quando presente acima de 100 ml por dia, é chamada de FRR e é muito mais importante que o *clearance* peritoneal. Nessa reanálise, a cada aumento de diurese em 250 ml, o risco relativo de óbito reduzia em 36%, enquanto que o *clearance* peritoneal não foi preditor de mortalidade.³⁸

Em 2002, o maior estudo randomizado de pacientes em DP foi realizado para avaliar se o aumento do *clearance* peritoneal estaria relacionado à maior sobrevida. O estudo ADEMEX, realizado no México, não encontrou diferença na mortalidade entre o grupo controle (Kt/V = 1,62) e o grupo intervenção (Kt/V = 2,13).³⁹ Resultados semelhantes foram obtidos em um estudo realizado no ano seguinte, em Hong Kong, que também foi desenhado para avaliar os desfechos clínicos relacionados a diferentes níveis de Kt/V em pacientes em DPAC. Nesse estudo, os pacientes foram randomizados em três grupos, com Kt/V alvo diferentes (1.5 a 1.7; 1.7 a 2.0; >2.0). Aqueles com Kt/V total mantido abaixo de 1,7 tiveram significativamente mais problemas clínicos e anemia grave, mas não houve diferença no resultado demonstrado para pacientes com Kt/V mantido acima de 2,0 e entre 1,7 e 2,0.⁴⁰

Portanto, diante da falta de evidência de benefícios com maiores valores de *clearance* peritoneal, as últimas diretrizes de adequação em DP de 2006 foram alteradas, passando a recomendar que o Kt/V semanal alvo mínimo seja de 1,7 e não mais 2,0, como previamente sugerido.^{33,41}

3.1 Função Renal Residual e Anúria

A preservação da FRR é um dos objetivos clínicos primários de todo nefrologista, em todos os estágios da doença, inclusive em pacientes em diálise, em que sua presença também traz grandes benefícios e está relacionada à melhor qualidade de vida. A diurese residual não só proporciona o *clearance* de pequenas moléculas como também desempenha papel importante na manutenção do equilíbrio volêmico, controle de fósforo e remoção de moléculas médias. Há forte relação inversa entre diurese, calcificação valvular e hipertrofia cardíaca em pacientes em diálise, assim como o declínio da FRR também contribui significativamente para anemia, inflamação e desnutrição.^{32,42}

Apesar de alguns estudos não encontrarem mudanças na FRR após a exposição ao contraste iodado em pacientes em DP, seu uso ainda deve ser limitado.⁴³ Da mesma forma, anti-inflamatórios e drogas nefrotóxicas devem ser utilizados com cautela a fim de preservar a FRR. Por outro lado, o uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina nesses pacientes é indicado para tratamento da hipertensão por apresentar efeito renoprotetor e auxiliar na preservação da FRR. O uso de diuréticos não parece estar relacionado com a preservação da FRR, porém seu uso deve ser considerado a fim de aumentar a diurese e melhorar o balanço volêmico e assim evitar exposições a altas concentrações de dextrose.^{21,44}

Por mais cuidadoso e correto que seja o manejo dos pacientes em diálise, a perda do volume urinário ocorre nos primeiros anos de terapia. Os fatores que afetam a taxa de declínio da FRR têm semelhanças com aqueles que afetam a taxa de declínio na TFG na DRC. Alguns preditores significativos já descritos para perda da FRR incluem: sexo feminino, raça não branca, história de diabetes, insuficiência cardíaca congestiva, elevados níveis pressóricos e proteinúria.⁴⁵ O estresse hemodinâmico durante as sessões de HD, a exposição contínua a soluções bioincompatíveis na DP assim como o *status* inflamatório crônico também aceleram a perda da FRR.²¹

Quando anúricos, os pacientes em DP têm o excesso de líquidos manejado exclusivamente pela restrição da ingestão hídrica e pelo aumento do volume drenado pela diálise. A hipervolemia e a hipertensão tornam-se muito mais frequentes e com difícil controle

e podem levar à maior hipertrofia cardíaca, relacionada à pior sobrevida. Até 91% dos pacientes em diálise apresentam hipertrofia ventricular esquerda, sendo os pacientes anúricos aqueles que apresentam as maiores massas cardíacas, visto que a FRR é inversamente associada à severidade da hipertrofia. A hipoalbuminemia e a anemia mais grave devido à resistência da eritropoietina também estão relacionadas à perda da FRR e agravam a hipertrofia ventricular, contribuindo ainda mais para a mortalidade cardiovascular.^{32,42,46}

A calcificação vascular e valvular também é uma complicação importante nos pacientes em diálise e está relacionada ao desequilíbrio no metabolismo mineral ósseo. A DP é convencionalmente relacionada a um melhor controle de fósforo que a HD, apesar de a hiperfosfatemia também ser um achado frequente nesses pacientes. O fósforo é eliminado pela urina e por conta disso, cerca de um terço dos pacientes em DP com diurese residual apresentam hiperfosfatemia, enquanto que este achado está presente em quase metade dos pacientes anúricos. A perda da FRR leva ao controle insuficiente do fósforo que, junto à maior resposta inflamatória, leva a um maior risco e predisposição à calcificação valvular e ao maior grau de enrijecimento arterial.³²

A inflamação, fator de extrema importância nos pacientes com DRC, está presente em cerca de 12-65% dos pacientes em diálise. A elevação de marcadores, como a proteína C reativa, interleucina-6 e outras citocinas pró-inflamatórias, está relacionada à maior mortalidade geral e cardiovascular e a perda FRR potencializa o quadro inflamatório. Ainda que por mecanismos incertos, a perda da diurese está relacionada ao aumento do estresse oxidativo, ativação de monócitos e produção de citocinas. Por outro lado, como já mencionado, o declínio da FRR é potencializado pelo estado inflamatório, aumentando a mortalidade dos pacientes quando estes tornam-se anúricos.³²

O bom estado nutricional também é importante para pacientes em diálise e a FRR contribui significativamente para a sua manutenção. A desnutrição está presente em 23-76% dos pacientes em HD e 18-56% dos pacientes em DP, sendo sempre relacionada a piores desfechos clínicos. A ingestão proteica, o consumo energético e a ingestão de micronutrientes são influenciados pela presença da diurese e diferente do *clearance* renal, o *clearance* peritoneal não demonstrou ser fator independente relacionado ao estado nutricional.^{32,46} A perda de FRR também pode contribuir para o aumento da desnutrição por meio de sua estreita relação com o aumento do gasto energético de repouso (GER). O dispêndio de energia em repouso é responsável por 60% a 80% do gasto total de energia. Seu aumento sustentado pode levar ao desequilíbrio energético e à desnutrição se não for compensado por um aumento na ingestão de energia. Dados sugerem que os pacientes em EFDR apresentam aumento do GER,

embora o mecanismo exato não seja claro. O hipermetabolismo medeia o aumento da mortalidade e da morte cardiovascular em pacientes em DP, em parte por sua estreita associação à perda de FRR.⁴⁶

Dessa forma, quando comparados a pacientes com FRR preservada, os pacientes anúricos apresentam hipertrofia ventricular esquerda mais grave, pior controle da pressão arterial, maior enrijecimento arterial, mais anemia, albumina sérica mais baixa, níveis mais altos de fosfato sérico, maior *status* inflamatório e pior estado nutricional.^{47,48}

Por não apresentarem *clearance* renal, a sobrevida dos pacientes anúricos depende exclusivamente do *clearance* peritoneal. A manutenção da diálise é a única forma de remoção de líquidos e escórias e o valor ideal de volume drenado pela diálise peritoneal em 24 horas, também chamado de ultrafiltração (UF), ainda é controverso. Sabe-se que a sobrecarga volêmica é prevalente em pacientes anúricos e a remoção inadequada de líquidos nessa população contribui para o aumento do risco de doenças cardiovasculares, hipoalbuminemia e inflamação sistêmica.⁴⁹

Uma coorte Europeia de pacientes anúricos, ao avaliar pacientes anúricos que realizavam DP na modalidade automatizada, encontrou como fatores de pior sobrevida uma UF < 750ml/24h, desnutrição, idade avançada e a presença de diabetes, não havendo relação da sobrevida à depuração de pequenas moléculas. [49] Esses resultados vão ao acordo com os dados do estudo NECOSAD, no qual foi encontrada uma associação com o aumento do risco de óbito nos pacientes que apresentavam menor UF e Kt/V peritoneal semanal < 1,5.⁵⁰ O European Best Practice Guideline Working Group sugere uma UF mínima de 1L/dia para pacientes anúricos em DP⁵¹, no entanto, a Sociedade Internacional de Diálise Peritoneal acredita que nenhum alvo numérico para UF possa ser formulado.³³

Pacientes anúricos em DP são um desafio na prática médica, pois dependem exclusivamente do *clearance* peritoneal. Apresentam mortalidade maior que a população geral e, como não apresentam diurese residual, são frequentemente expostos a maiores concentrações de glicose para manter um balanço volêmico negativo. Dessa forma, muitos apresentam falha da técnica por falência do peritônio com níveis insuficientes de UF e necessitam realizar a troca da terapia dialítica, migrando para a HD. Alguns fatores preditores de mortalidade para essa população já foram descritos em estudos europeus e asiáticos, porém o volume de UF ideal e fatores de risco modificáveis são pouco conhecidos.⁴²

2. OBJETIVO GERAL

Identificar os fatores preditivos para mortalidade geral e mortalidade cardiovascular entre os pacientes anúricos em diálise peritoneal.

2.1 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- a) descrever as características gerais, clínicas e demográficas da população anúrica;
- b) comparar as características gerais entre os pacientes anúricos e não anúricos;
- c) descrever a sobrevida dos pacientes anúricos;
- d) comparar a taxa de mortalidade entre anúricos e não anúricos;
- e) descrever as principais causas de óbito em pacientes anúricos.

3. MÉTODOS

Para essa análise, foram utilizados os dados do BRAZPD II, estudo multicêntrico, prospectivo e observacional de pacientes em diálise peritoneal, cujas características já foram previamente publicadas. A coorte compreende dados de 122 centros de diálise do Brasil e representa aproximadamente 65 a 70% dos pacientes em DP prevalentes no país ao longo do período do estudo.⁵²

Lançado em dezembro de 2004, o estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa Locais e todos os pacientes tiveram o Termo de Consentimento assinado. Todos os centros de diálise que participaram apresentavam pelo menos dez pacientes em DP e o período de inclusão foi até janeiro de 2011.⁵²

O evento de interesse foi mortalidade por todas as causas e a mortalidade por causas cardiovasculares. Anúria foi definida como volume urinário em 24 horas menor que 100 ml. Risco competitivo foi definido como: para mortalidade, qualquer causa de saída da terapia, exceto o óbito. Todos os pacientes que permaneceram vivos após o estudo foram considerados como censurados.

Foram identificados e incluídos na análise: todos os pacientes anúricos, com no mínimo 90 dias em DP e com mais de 18 anos. Foram excluídos da análise pacientes prevalentes em DP.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em média $\pm$ desvio padrão ou mediana, enquanto que as variáveis categóricas foram expressas em porcentagens ou frequências.

Os desfechos clínicos foram analisados utilizando-se três modelos distintos. O primeiro usando o modelo de regressão de Cox, o segundo com análise de risco competitivo conforme descrito por Fine & Gray e o terceiro com a análise multinível. Os eventos classificados como risco competitivo foram qualquer evento que interrompeu o seguimento do estudo, exceto o evento primário. As análises univariadas foram corridas para todos os potenciais fatores de confusão e aqueles em que foi obtido um valor de p inferior a 0.10 selecionamos para inclusão no modelo multivariável. Também testamos colinearidade entre todas as covariáveis.

Os resultados foram expressos em intervalos de confiança de 95%. Significância estatística foi definida como $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas com o software STATA 14.0®.

4. ARTIGO

Associations between fluid and electrolyte disorders and Mortality in Peritoneal Dialysis Patients with Anuria

Bianca Massignan¹; Roberto Pecoits-Filho¹; Ana Elizabeth Figueiredo²; Pasqual Barretti³;

Silvia Carreira Ribeiro¹; Jeffrey Perl⁴; Thyago Proença de Moraes¹

¹ Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR). Curitiba. Brazil; ²Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde (Nefrologia). Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Porto Alegre. Brazil; ³Universidade Estadual Paulista (UNESP). Botucatu. Brazil; ⁴ University of Toronto. Toronto. Canada on behalf of the BRAZPD Investigators.

Running title:

Outcomes in anuric PD patients

Corresponding author:

Thyago Proença de Moraes. MD, PhD

School of Medicine

Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Rua Imaculada Conceição. 1155

Curitiba. PR 80215-901

Phone/Fax: +55 41 32711657

Email: thyago.moraes@pucpr.br

Keywords: Potassium; Hypokalemia; Competing Risk; Multilevel; Survival

INTRODUCTION

Anuric peritoneal dialysis (PD) patients are at high risk for adverse outcomes compared to those with preserved residual kidney function (RKF). Potential reasons that have been postulated for the higher mortality risk among these patients include a higher propensity to hypervolemia, inflammation, electrolyte disturbances and reduction in the removal of uremic toxins^{1,2}. In addition, anuric patients represent a significant percentage of the PD population, despite concerns that PD may not be as efficacious in this subgroup of patients, and very few large studies were dedicated to understand the risk factors for all-cause and cause-specific mortality in this population. Therefore, the aim of our study was to identify independent and potentially modifiable risk factors for all-cause and cause-specific mortality among anuric PD patients.

METHODS

This is a nationwide prospective study from the BRAZPD II cohort. General characteristics of the population have been described in detail elsewhere³. Adults patients initiating PD from December 2004 to January 2011 were included in the study. Prevalent patients in PD were excluded. The database comprises data from 122 dialysis centers distributed in 78 cities that covers all regions of Brazil. The medical ethical committees of all participating centers approved the study. Data collection included demographic data including age, gender, race, cause of end-stage renal disease, time of pre-dialysis care, family income, education level (illiteracy, elementary, secondary, and higher), distance from dialysis center (< 25; 25 – 50; > 50 km) and center experience in patient-years. Clinical data included PD modality – continuous ambulatory PD (CAPD) or automated PD (APD), body mass index (BMI; kg/m²), blood pressure (mmHg), presence of edema, and exit-site conditions. The presence of comorbid conditions (lupus, malignancy, coronary artery disease, known left ventricular hypertrophy, stroke, peripheral artery disease, and diabetes) was registered and the Davies score calculated accordingly. Peritoneal dialysis-specific data, such as dialysis prescription, residual renal volume, and ultrafiltration volume were also collected in a subgroup of patients.

The outcomes of interest were all cause and cardiovascular mortality, which was defined as any cardiac death including sudden death and arrhythmia. The definition of anuria was a daily urinary output < 100ml at the start of the study (initial 90 days of therapy). Longitudinal data on RKF measures were not captured nor instances where study subjects recovered RKF. The study didn't collect prospective data on RRF and icodextrin was not

available in the country during the study period. Potassium and ultrafiltration were used in a time-average format. Figure 1 summarizes patient selection for this study.

Statistics

Continuous variables were expressed as mean $\pm$ SD or median and interquartile range, whilst categorical variables were expressed as frequencies and percentages. We used three distinct models to investigate the risk factors for mortality. In the first model we performed the traditional Cox regression analysis, in the second a competing risk analysis and in the third model we did a three-level multilevel analysis. All models were adjusted for all covariates found to have a p value < 0.10 in the univariate analysis. For the competing risk analysis the patients alive at the end of the study were treated as censored, any other reason of dropout (apart from the outcome of interest) were treated as a competing risk. In addition, we also tested interactions between all covariates selected for the final model to, if significant, include these interactions in the model. Statistical significance was set at the level of $p < 0.05$. All analysis was performed with STATA14.

RESULTS

Our study included 2,826 incident anuric patients, of which 53% were transferred from hemodialysis due to therapy failure. We don't have data on the indication for transfer from HD to PD that could help to understand why the high prevalence of anuria in the cohort (28%). Mean age was 60.1 ± 16.7 years, 33.6% were diabetics, 46.2% males and 64.1% of White race. Twenty six patients recovered kidney function and dropped PD along the study. Table 1 summarizes general and demographic characteristics of the population in details and compared with our non-anuric cohort of patients.

There were 614 deaths in the group of 2,826 anuric patients. The main causes of death were cardiovascular (35.7%), followed by sepsis unrelated to PD (34.5%), peritonitis 9.4% (death within 2 weeks of a peritonitis episode) and cerebrovascular (6.5%). Crude mortality rate of anuric patients was 6.2 (5.4 to 7.1) deaths per 1000 patient-months whilst for patients with RRF was 3.9 (3.4 to 4.4) deaths per 1000 patient-months.

The three models had four independent predictors in common: older age, body mass index < 18 , diabetes and peripheral artery disease. Low literacy and center experience were independent predictors in either the Cox and competing risk model. When we analyzed the data considering the presence of 2 different levels (patient and clinic characteristics) the effect of center size and literacy disappeared (Figure 2). Previous history of hemodialysis met the

inclusion criteria for the competing risk and multilevel model but it didn't predict the event. Details about the hazard ratios and CI 95% can be found in the supplemental material.

Regarding cardiovascular mortality age > 65 years and diabetes were the only independent predictors in all 3 models. Peripheral artery disease was independently predictor of CV death in both the Cox and Multilevel model while center experience was a predictor in the Cox and competing risk model (Figure 3).

In addition we also analyzed the subgroup of patients that had valid data on potassium serum levels (n=2,540). Hypokalemia ($K < 3.5 \text{ mmol/L}$) was an independent predictor of all-cause and cardiovascular death in all models. In contrast, hyperkalemia ($K > 5.5 \text{ mmol/L}$) was found to predict all-cause mortality in the Cox and Multilevel models but was not associated with cardiovascular mortality (Figure 4).

DISCUSSION:

In this large cohort study of anuric patients on PD, we observed that anuria was associated with a 60% increased crude mortality rate, and identified two modifiable risk factors for all-cause and cardiovascular mortality: center experience and serum potassium levels.

Although anuric patients had a higher risk of death, the distribution of the causes of death did not differ from those of patients with RKF. Patients with anuria are exposed to the development of several complications including hypervolemia, acute pulmonary edema, left ventricular hypertrophy and inflammation. Our database, as many other large cohort studies, doesn't have information about volume status. Consequently, we cannot associate the increased mortality of anuric patients to hypervolemia. We captured, however, acute pulmonary edema as a cause of death and that did not differ between patients with and without RKF (1.8 vs 1.4%).

To the best of our knowledge, only two observational studies have analyzed risk factors for all-cause mortality specifically in anuric patients^{4,5}. In the NECOSAD study, 166 anuric patients were included whilst 505 patients were analyzed in a study from Korea. Both studies described non-modifiable risk factors that did not differ from general PD populations as age, dialysis vintage, diabetes and comorbidity index. Only the Dutch study described a potential, but not easily modifiable risk factor: each gram/deciliter increase in serum albumin level was associated with a 0.57% risk reduction.

Interestingly, time-averaged ultrafiltration was clearly not associated to patient survival. A similar result was recently reported by a Korean multicenter study⁵. Some reasons that could justify this lack of association was that automated PD was freely available to any PD patient and previous studies were able to demonstrate that patients with higher risk of hypervolemia (high transporters), when properly managed, have similar survival to controls⁶. Another possibility was that patients with symptoms of hypervolemia or with low UF were early transferred to hemodialysis to avoid future complications. Nevertheless, the competing risk model didn't show either any association between UF and survival.

The variability of outcomes between different centers cannot be justified by patients characteristics alone. Several papers raised attention to the importance that center characteristics may play in patients outcomes. For example, center experience has been found to positively impact different clinical outcomes in PD setting. Data from the ANZDATA shown that centers with the higher proportion of PD patients had lower peritonitis rates and better technique survival^{7,8}. Similar findings related to technique failure were reported in France, Netherlands, United States and others⁹⁻¹¹. The impact of center size on mortality is in other

side less consistent^{12,13}. Our findings initially suggests a reduction of 9% in all-cause mortality for each 10 patients-year increase in center size in the Cox model but that disappeared in both the competing risk and multi-level model.

More consistent was the association of potassium disturbances with patient survival, particularly potassium serum levels below 3.5mEq/L. Hypokalemia was a strong risk factor for all-cause and cardiovascular mortality in line with previous findings of general PD populations around the globe¹⁴⁻¹⁶. This finding becomes more important because hypokalemia is a modifiable risk factor with a prevalence on PD that can be 10 times higher than that observed for hemodialysis patients¹⁴⁻¹⁶. Several factors may contribute to the development of hypokalemia in this population including a low diet intake, which has been describe is some cohorts as being below half the recommended doses for the general population^{17,18}, and the absence of any potassium in all currently commercial available PD solutions.

The best strategy to treat hypokalemia is yet to be defined. An adequate diet intake is intuitive but no study of our knowledge properly addressed this issue. The prescription of drugs that induce potassium retention is one interesting possibility. Recently, some studies, including one randomized controlled trial designed to evaluate the impact of spironolactone in left ventricular hypertrophy, found that patients with normal serum potassium had in average an increase of 0.4mmol/L after 2 months of therapy^{19,20}. In contrast, we didn't find any effect of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin-converting-enzyme inhibitors on potassium serum levels in a previous work²¹.

The strengths of this study include the large sample size, the robust statistical analysis taking into account the presence of competing risks, center characteristics and the adjustments for several important confounders. However, some limitations should be acknowledged: as a cohort study we our data cannot prove causality, we don't have data on membrane profile, biomarkers of inflammation, nutritional data and longitudinal data on RKF. The latter is important because patients that may have lost RKF, and in rare situations recovered RKF, along the study were always classified as in the baseline. Finally, patients were categorized as anuric based on a single measurent.

In conclusion, anuric patients are at high risk of death compared to patients with RKF. Randomized clinical trials to analyze the impact of potassium correction on patient survival, the best strategy for potassium correction and the target of the serum potassium levels, particularly for hypokalemic patients, are urgent.

Table 1. Demographic and biochemical characteristics of the study population

Variable	Patients with RRF (n=4,181)	Anuric patients (n=2,826)	
Age (years)	59.6±15.8	60.1±16.7	NS
Age > 65 years	38.9%	42.3%	<0.05
Body mass index (kg/m ²)	25.0±4.7	23.9±4.6	<0.05
Coronary artery disease (yes)	22.8%	19.0%	<0.05
Diabetes (yes)	49.1%	33.6%	<0.05
Family income (<2 min. Brazilian wage/month)	31.1%	39.6%	<0.05
Gender (male)	49.0%	46.2%	<0.05
Initial modality (APD)	47.4%	45.3%	NS
Literacy (<4years formal education)	65.1%	67.3%	NS
Peripheral artery disease (yes)	20.7%	21.5%	NS
Pre-dialysis care (yes)	55.4%	38.4%	<0.05
Previous hemodialysis (yes)	33.3%	53.4%	<0.05
Race (White)	64.5%	64.1%	NS
Biochemical			
Serum potassium (mmol/L)	4.4±0.6	4.5±0.7	<0.05
Hypokalemia (<3.5mmol/L) (%)	6.1%	7.4%	<0.05
Hyperkalemia (>5.5mmol/L) (%)	4.7%	7.9%	<0.05

FIGURE 1. Flowchart of the study population

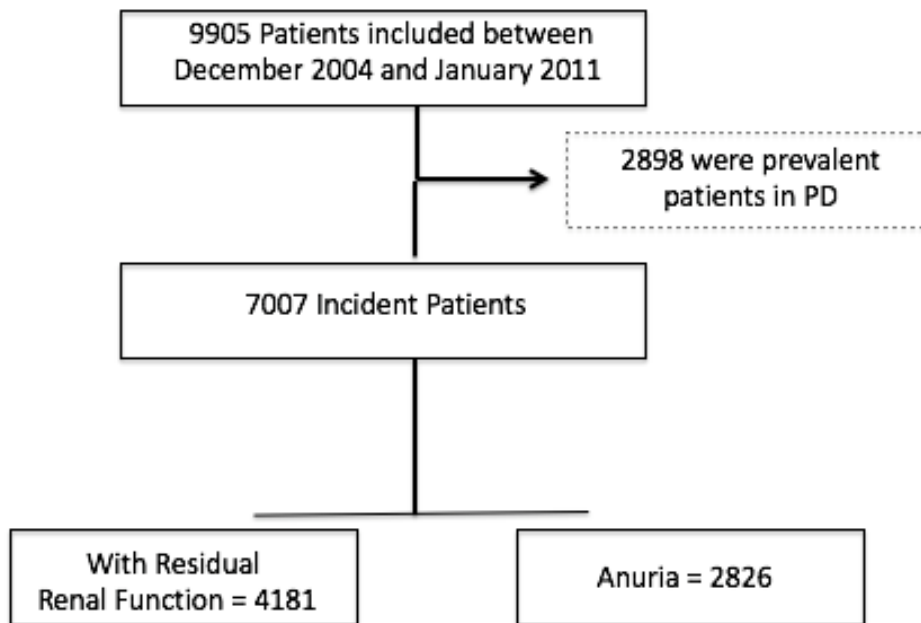
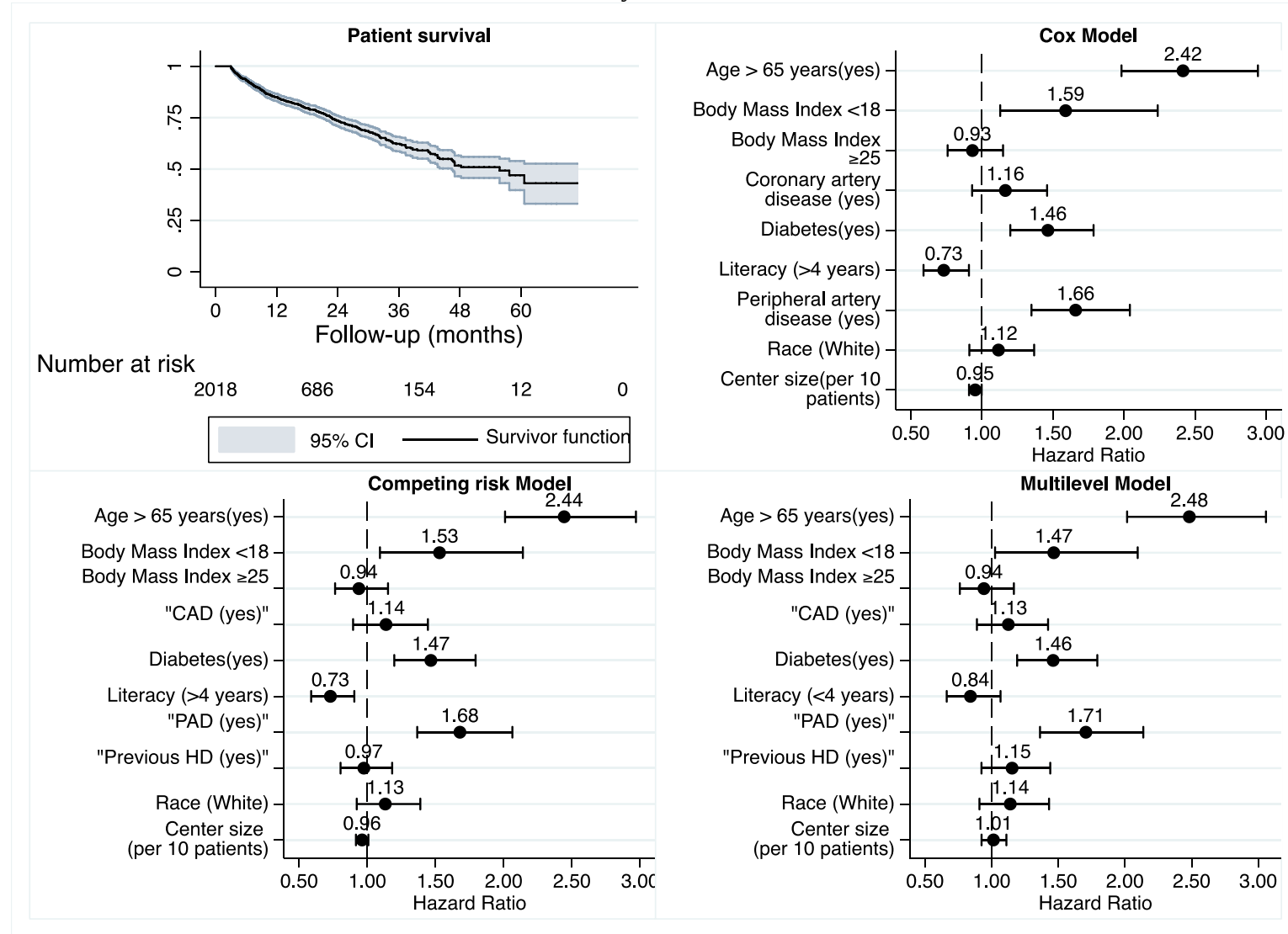


FIGURE 2. Patient survival and risk factors for mortality



CAD: Coronary artery disease; PAD: Peripheral artery disease; HD: Hemodialysis

FIGURE 3. Time to Cardiovascular mortality and its risk factors

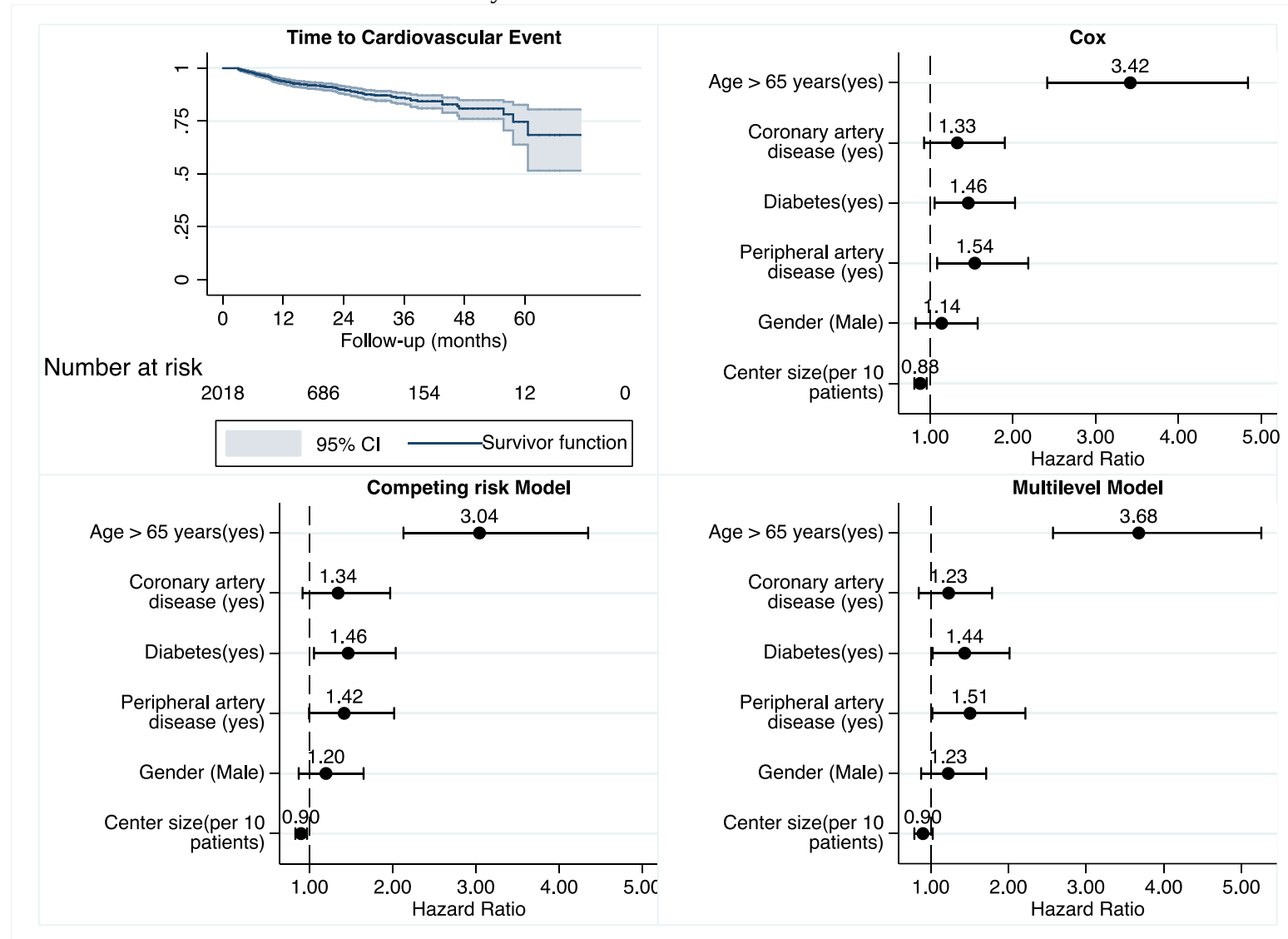
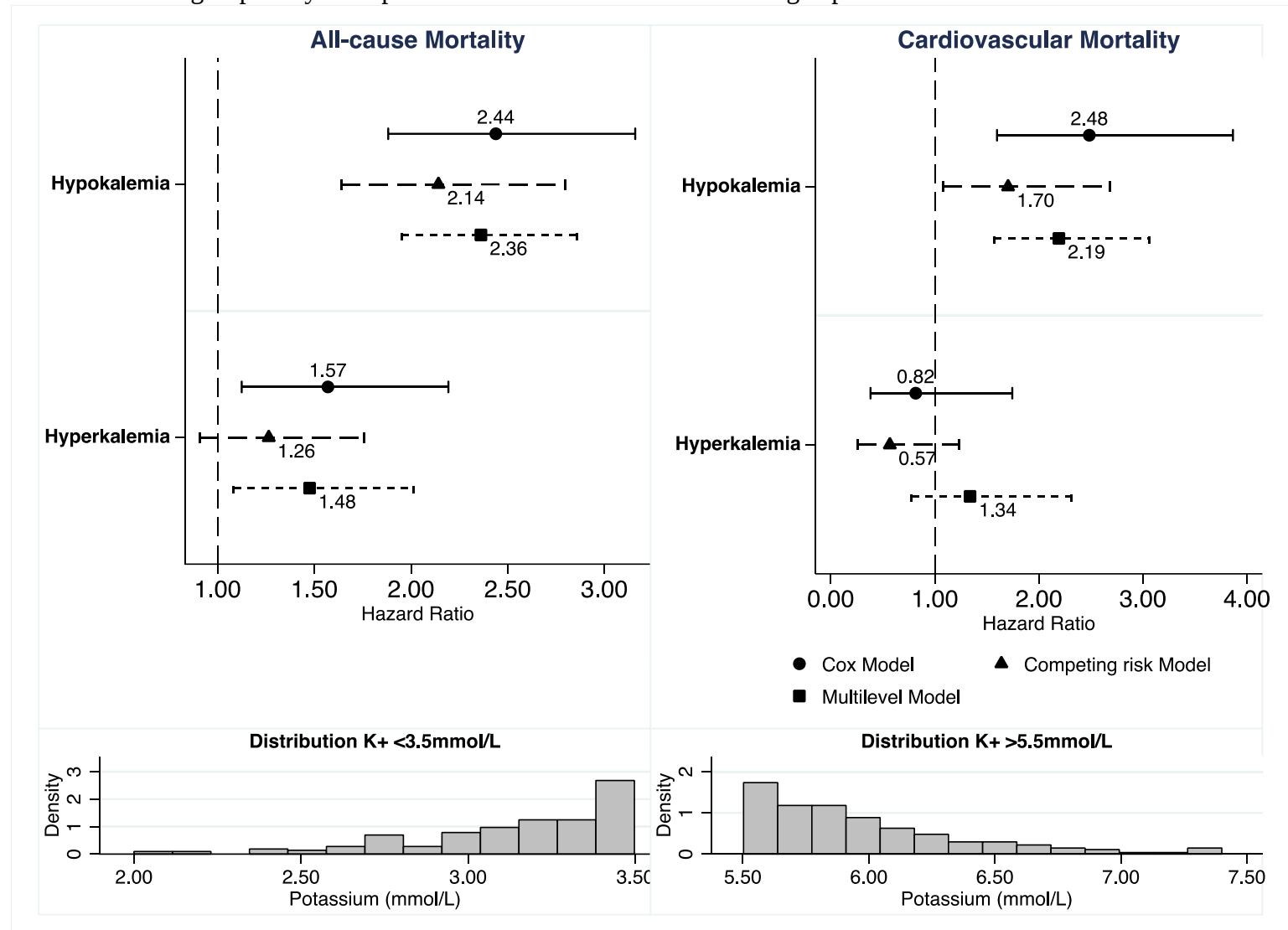


FIGURE 4. Subgroup analysis of patients with valid data on time-averaged potassium



Models adjusted for age, body mass index, diabetes, coronary artery disease, peripheral artery disease, literacy

REFERENCES

1. Bargman, J.M., Thorpe, K.E., Churchill, D.N. & Group, C.P.D.S. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* **12**, 2158-2162 (2001).
2. Chung, S.H., Heimbürger, O., Stenvinkel, P., Qureshi, A.R. & Lindholm, B. Association between residual renal function, inflammation and patient survival in new peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* **18**, 590-597 (2003).
3. de Moraes, T.P., *et al.* Characterization of the BRAZPD II cohort and description of trends in peritoneal dialysis outcome across time periods. *Perit Dial Int* **34**, 714-723 (2014).
4. Jansen, M.A., *et al.* Predictors of survival in anuric peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* **68**, 1199-1205 (2005).
5. Park, J.Y., *et al.* Survival predictors in anuric patients on peritoneal dialysis: A prospective, multicenter, propensity score-matched cohort study. *PLoS One* **13**, e0196294 (2018).
6. Yang, X., Fang, W., Bargman, J.M. & Oreopoulos, D.G. High peritoneal permeability is not associated with higher mortality or technique failure in patients on automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* **28**, 82-92 (2008).
7. Nadeau-Fredette, A.C., *et al.* Center-Specific Factors Associated with Peritonitis Risk-A Multi-Center Registry Analysis. *Perit Dial Int* **36**, 509-518 (2016).
8. See, E.J., *et al.* Risk Predictors and Causes of Technique Failure Within the First Year of Peritoneal Dialysis: An Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA) Study. *Am J Kidney Dis* **72**, 188-197 (2018).
9. Huisman, R.M., Nieuwenhuizen, M.G. & Th de Charro, F. Patient-related and centre-related factors influencing technique survival of peritoneal dialysis in The Netherlands. *Nephrol Dial Transplant* **17**, 1655-1660 (2002).
10. Guillouet, S., *et al.* Estimation of the Center Effect on Early Peritoneal Dialysis Failure: A Multilevel Modelling Approach. *Perit Dial Int* **36**, 519-525 (2016).

11. Afolalu, B., *et al.* Technique failure and center size in a large cohort of peritoneal dialysis patients in a defined geographic area. *Perit Dial Int* **29**, 292-296 (2009).
12. Plantinga, L.C., Fink, N.E., Finkelstein, F.O., Powe, N.R. & Jaar, B.G. Association of peritoneal dialysis clinic size with clinical outcomes. *Perit Dial Int* **29**, 285-291 (2009).
13. Evans, D., Lobbedez, T., Verger, C. & Flahault, A. Would increasing centre volumes improve patient outcomes in peritoneal dialysis? A registry-based cohort and Monte Carlo simulation study. *BMJ Open* **3**(2013).
14. Ribeiro, S.C., *et al.* Low Serum Potassium Levels Increase the Infectious-Caused Mortality in Peritoneal Dialysis Patients: A Propensity-Matched Score Study. *PLoS One* **10**, e0127453 (2015).
15. Torlen, K., Kalantar-Zadeh, K., Molnar, M.Z., Vashistha, T. & Mehrotra, R. Serum potassium and cause-specific mortality in a large peritoneal dialysis cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* **7**, 1272-1284 (2012).
16. Lee, S., *et al.* Lower serum potassium associated with increased mortality in dialysis patients: A nationwide prospective observational cohort study in Korea. *PLoS One* **12**, e0171842 (2017).
17. Yu, H.L., Lu, X.H., Su, C.Y., Tang, W. & Wang, T. Potassium metabolism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* **36**, 748-754 (2014).
18. WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic disease. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. (World Health Organization (WHO), Geneva, 2003).
19. Langote, A., Hiremath, S., Ruzicka, M. & McCormick, B.B. Spironolactone is effective in treating hypokalemia among peritoneal dialysis patients. *PLoS One* **12**, e0187269 (2017).
20. Ito, Y., *et al.* Long-term effects of spironolactone in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* **25**, 1094-1102 (2014).
21. Ribeiro, S.C., *et al.* Impact of Renin-Angiotensin Aldosterone System Inhibition on Serum Potassium Levels among Peritoneal Dialysis Patients. *Am J Nephrol* **46**, 150-155 (2017).

Supplemental information

Table 1. Risk factors for all-cause and cardiovascular mortality

Variable	All-cause mortality			Cardiovascular mortality		
	Cox	CR	Multilevel	Cox	CR	Multilevel
Age > 65y	2.41(1.98-2.94)	2.44(2.01-2.97)	2.48(2.01-3.06)	3.42(2.41-4.84)	3.04(2.12-4.35)	3.68(2.57-5.25)
BMI<18	1.59(1.13-2.24)	1.53(1.09-2.14)	1.46(1.02-2.09)			
BMI>25	0.93(0.76-1.15)	0.94(0.76-1.15)	0.94(0.76-1.17)			
CAD	1.16(0.93-1.46)	1.14(0.89-1.44)	1.12(0.89-1.42)	1.33(0.93-1.90)	1.34(0.92-1.97)	1.23(0.84-1.79)
Diabetes	1.46(1.20-1.79)	1.46(1.20-1.79)	1.46(1.19-1.79)	1.46(1.05-2.02)	1.46(1.05-2.03)	1.44(1.02-2.01)
Gender				1.14(0.82-1.57)	1.20(0.87-1.65)	1.22(0.88-1.71)
Literacy(>4y)	0.73(0.59-0.91)	0.73(0.59-0.90)	0.84(0.66-1.07)			
PAD	1.66(1.35-2.04)	1.68(1.36-2.06)	1.71(1.36-2.14)	1.54(1.08-2.18)	1.42(0.99-2.01)	1.50(1.02-2.22)
Previous HD		0.97(0.80-1.18)	1.15(0.92-1.44)			
Race(White)	1.12(0.91-1.37)	1.13(0.92-1.39)	1.14(0.91-1.43)			
Center Size(per 10)	0.95(0.91-0.99)	0.96(0.92-1.01)	1.01(0.92-1.11)	0.88(0.81-0.96)	0.90(0.83-0.97)	0.90(0.79-1.02)

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo foi o primeiro a avaliar pacientes anúricos em diálise peritoneal na América Latina. Os estudos até hoje encontrados na literatura trazem dados de populações europeias, asiáticas e da América do Norte e foram realizados com coortes menores que a brasileira. Pôde-se confirmar que a taxa de mortalidade de pacientes anúricos no Brasil é superior a aqueles que ainda apresentam função renal residual. Dessa forma, medidas para a sua preservação devem ser também objetivo primário das equipes médicas que acompanham pacientes em DP.

Quanto às características gerais, clínicas e demográficas, os pacientes anúricos, quando comparados à população geral em DP do Brasil, apresentavam menor prevalência de diabetes e menores taxas nos cuidados pré-diálise. Além disso, os pacientes estudados apresentavam também maiores taxas de hemodiálise prévia, provavelmente por falha de acesso vascular e necessidade de troca de terapia com migração para a DP.

A idade avançada, a presença de diabetes, a doença arterial periférica e o IMC < 18 mostraram-se como fatores de risco independentes para mortalidade geral e cardiovascular na população estudada. Esses fatores de risco já haviam sido descritos anteriormente na população em DP e em alguns subgrupos de anúricos. Dessa forma, sabendo que a maioria desses fatores já está estabelecida no momento do diagnóstico da doença renal, é essencial ter este conhecimento para que sejam realizados melhor ajuste glicêmico, medidas de prevenção para DAP e, junto à equipe multidisciplinar, melhor acompanhamento do estado nutricional, com vistas a melhorar a sobrevida desses pacientes.

Diferente dos fatores de risco tradicionais, os distúrbios do potássio não haviam sido previamente estudados em pacientes anúricos em DP. Em nosso estudo, observamos uma associação entre baixos níveis de potássio e maior mortalidade, o que já havia sido previamente descrito em pacientes com FRR.

Sabendo que a hipocalemia é um fator de risco modificável, acreditamos que maiores estudos devem ser realizados com o objetivo de avaliar possíveis tratamentos e, posteriormente, se a correção desse distúrbio em pacientes anúricos em DP tem relação com o aumento de sobrevida.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] A. C. Webster, E. V. Nagler, R. L. Morton, and P. Masson, “Chronic Kidney Disease,” *Lancet*, vol. 389, no. 10075, pp. 1238–1252, 2017.
- [2] A. D. Hazzan, C. Halinski, S. Agoritsas, S. Fishbane, and M. V. DeVita, “Epidemiology and Challenges to the Management of Advanced CKD,” *Adv. Chronic Kidney Dis.*, vol. 23, no. 4, pp. 217–221, 2016.
- [3] A. W. G. B. Marinho, A. da P. Penha, M. T. Silva, and T. F. Galvão, “Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura,” *Cad. Saúde Coletiva*, vol. 25, no. 3, pp. 379–388, 2017.
- [4] S. M. Barreto *et al.*, “Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort : association with race and socioeconomic position,” pp. 380–389, 2016.
- [5] V. A. Luyckx, M. Tonelli, and J. W. Stanifer, “The global burden of kidney disease and the sustainable development goals,” *Bull. World Health Organ.*, vol. 96, no. 6, p. 414–422C, 2018.
- [6] W. D. K. 2012 C. P. G. for the E. and M. of C. K. D. K. I. S. [Internet]. 2013;3(1):136–50. A. from: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIG. C.-M. G. K. S. Kasiske B, “KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease,” *Kidney Int. Suppl.*, vol. 3, no. 1, pp. 136–150, 2013.
- [7] “U.S. Renal Data System, USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD,” 2012.
- [8] M. Tonelli *et al.*, “Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 17, no. 7, pp. 2034–2047, Jul. 2006.
- [9] S. Thompson *et al.*, “Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 26, no. 10, pp. 2504–2511, Oct. 2015.
- [10] R. Saran *et al.*, “US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 71, no. 3, p. A7, 2018.
- [11] R. C. Sesso, A. A. Lopes, F. S. Thomé, J. R. Lugon, and C. T. Martins, “Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016,” *J. Bras. Nefrol.*, vol. 39, no. 3, pp. 261–266, 2017.
- [12] S. T. Hardy, D. Zeng, A. V. Kshirsagar, A. J. Viera, C. L. Avery, and G. Heiss, “Primary prevention of chronic kidney disease through population-based strategies for blood pressure control: The ARIC study,” *J. Clin. Hypertens.*, vol. 20, no. 6, pp. 1018–1026, 2018.
- [13] R. Sinnakirouchenan and J. L. Holley, “Peritoneal Dialysis Versus Hemodialysis: Risks, Benefits, and Access Issues,” *Adv. Chronic Kidney Dis.*, vol. 18, no. 6, pp. 428–432, Nov. 2011.
- [14] A. Liew, “Perspectives in renal replacement therapy: Haemodialysis,” *Nephrology*, vol. 23, pp. 95–99, 2018.
- [15] M. C. Riella, “Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos,” 6a ed., 2018, p. 1115.

- [16] M. Cendoroglo Neto *et al.*, “Incidence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among haemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission,” *Nephrol. Dial. Transplant*, vol. 10, no. 2, pp. 240–246, 1995.
- [17] F. Coronel *et al.*, “Erythropoietin requirements: A comparative multicenter study between peritoneal dialysis and hemodialysis,” *J. Nephrol.*, vol. 16, no. 5, pp. 697–702, 2003.
- [18] A. W. Wu *et al.*, “Changes in Quality of Life during Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Treatment: Generic and Disease Specific Measures,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 15, no. 3, pp. 743–753, 2004.
- [19] H.-T. Lin, F.-C. Liu, J.-R. Lin, S.-T. Pang, and H.-P. Yu, “Impact of the pretransplant dialysis modality on kidney transplantation outcomes: a nationwide cohort study,” *BMJ Open*, vol. 8, no. 6, p. e020558, Jun. 2018.
- [20] K. Sennfalt, M. Magnusson, and P. Carlsson, “Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis--a cost-utility analysis,” *Perit. Dial. Int.*, vol. 22, no. 1, pp. 39–47, 2002.
- [21] J. Kendrick and I. Teitelbaum, “Strategies for improving long-term survival in peritoneal dialysis patients,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 5, no. 6, pp. 1123–1131, 2010.
- [22] L. R. Lukowsky, R. Mehrotra, L. Kheifets, O. A. Arah, A. R. Nissenson, and K. Kalantar-Zadeh Prof., “Comparing mortality of peritoneal and Hemodialysis patients in the first 2 years of dialysis therapy: A marginal structural model analysis,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 8, no. 4, pp. 619–628, 2013.
- [23] A. A. Merchant, R. R. Quinn, and J. Perl, “Dialysis modality and survival: Does the controversy live on?,” *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, vol. 24, no. 3, pp. 276–283, 2015.
- [24] V. A. Kumar, M. A. Sidell, J. P. Jones, and E. F. Vonesh, “Survival of propensity matched incident peritoneal and hemodialysis patients in a United States health care system,” pp. 1–7, 2014.
- [25] N. S. T. G. Roup, “Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment : A randomized controlled trial,” vol. 64, pp. 2222–2228, 2003.
- [26] M. S. Hakemi *et al.*, “Predictors of patient survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis: 10-Year experience in 2 major centers in Tehran,” *Iran. J. Kidney Dis.*, vol. 4, no. 1, pp. 44–49, 2010.
- [27] J. K. Ng *et al.*, “Asymptomatic fluid overload predicts survival and cardiovascular event in incident Chinese peritoneal dialysis patients,” pp. 1–11, 2018.
- [28] Y. L. Kim and W. Van Biesen, “Fluid Overload in Peritoneal Dialysis Patients,” *Semin. Nephrol.*, vol. 37, no. 1, pp. 43–53, 2017.
- [29] K. Torle n, K. Kalantar-Zadeh, M. Z. Molnar, T. Vashistha, and R. Mehrotra, “Serum potassium and cause-specific mortality in a large peritoneal dialysis cohort,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 7, no. 8, pp. 1272–1284, 2012.
- [30] S. C. Ribeiro, A. E. Figueiredo, P. Barretti, R. Pecoits-Filho, and T. P. De Moraes, “Low serum potassium levels increase the infectious-caused mortality in peritoneal dialysis patients: A propensity-matched score study,” *PLoS One*, vol. 10, no. 6, pp. 1–13, 2015.
- [31] S. Lee *et al.*, “Lower serum potassium associated with increased mortality in dialysis patients : A nationwide prospective observational cohort study in Korea,” pp. 1–15, 2017.

- [32] A. Y.-M. Wang and K.-N. Lai, "The importance of residual renal function in dialysis patients.," *Kidney Int.*, vol. 69, no. 10, pp. 1726–1732, May 2006.
- [33] M. M. Bargman, J. Burkart, R. T. Krediet, C. Pollock, H. Kawanishi, and W. Lo, "Guideline Dp," vol. 26, no. December 2005, pp. 520–522, 2006.
- [34] E. G. Lowrie, N. M. Laird, T. F. Parker, and J. A. Sargent, "Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 305, no. 20, pp. 1176–1181, Nov. 1981.
- [35] F. A. Gotch and J. A. Sargent, "A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS).," *Kidney Int.*, vol. 28, no. 3, pp. 526–534, Sep. 1985.
- [36] "Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group.," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 7, no. 2, pp. 198–207, Feb. 1996.
- [37] "NKF-DOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. National Kidney Foundation.," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 30, no. 3 Suppl 2, pp. S67-136, Sep. 1997.
- [38] J. M. Bargman, K. E. Thorpe, and D. N. Churchill, "Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study.," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 12, no. 10, pp. 2158–2162, Oct. 2001.
- [39] R. Paniagua *et al.*, "Effects of Increased Peritoneal Clearances on Mortality Rates in Peritoneal Dialysis: ADEMEX, a Prospective, Randomized, Controlled Trial," *J Am Soc Nephrol*, vol. 13, no. 5, pp. 1307–1320, 2002.
- [40] W.-K. Lo *et al.*, "Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective study.," *Kidney Int.*, vol. 64, no. 2, pp. 649–656, Aug. 2003.
- [41] "Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy.," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 48 Suppl 1, pp. S98-129, Jul. 2006.
- [42] M. J. Carvalho and A. Rodrigues, "Importance of Residual Renal Function and Peritoneal Dialysis in Anuric Patients," in *Contributions to Nephrology*, vol. 163, 2009, pp. 155–160.
- [43] O. Moranne, S. Willoteaux, D. Pagniez, P. Dequiedt, and E. Boulanger, "Effect of iodinated contrast agents on residual renal function in PD patients," no. December 2005, pp. 1040–1045, 2006.
- [44] J. A. F. M. Edcalf, K. E. P. G. H. Arris, J. O. H. N. W. Alls, L. G. Hospital, and U. Kingdom, "Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis," vol. 59, pp. 1128–1133, 2001.
- [45] L. M. Moist *et al.*, "Predictors of Loss of Residual Renal Function among New Dialysis Patients," no. 16, pp. 556–564, 2000.
- [46] A. Y. Wang, "The 'heart' of peritoneal dialysis: residual renal function," vol. 27, no. 6, pp. 116–124, 2007.
- [47] A. Y. M. Wang *et al.*, "Important differentiation of factors that predict outcome in peritoneal dialysis patients with different degrees of residual renal function," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 20, no. 2, pp. 396–403, 2005.
- [48] J. Y. Park *et al.*, "Survival predictors in anuric patients on peritoneal dialysis: A prospective, multicenter, propensity score-matched cohort study," *PLoS One*, vol. 13, no. 4, pp. 1–13, 2018.
- [49] E. A. Brown *et al.*, "Survival of Functionally Anuric Patients on Automated Peritoneal

- Dialysis: The European APD Outcome Study,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 14, no. 11, pp. 2948–2957, 2003.
- [50] M. A. M. Jansen, F. Termorshuizen, J. C. Korevaar, F. W. Dekker, E. Boeschoten, and R. T. Krediet, “Predictors of survival in anuric peritoneal dialysis patients,” *Kidney Int.*, vol. 68, no. 3, pp. 1199–1205, 2005.
- [51] N. Dombros *et al.*, “European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 7 Adequacy of peritoneal dialysis,” *Nephrol. Dial. Transplant*, vol. 20 Suppl 9, pp. ix24-ix27, Dec. 2005.
- [52] A. E. Figueiredo *et al.*, “CHARACTERIZATION OF THE BRAZPD II COHORT AND DESCRIPTION OF TRENDS IN,” vol. 34, pp. 714–723, 2014.

7. PRODUÇÃO PARALELA

Systemic lupus erythematosus and clinical outcomes in peritoneal dialysis

T Proença de Moraes, B Massignan, A E Figueiredo, P Barretti, M Olandoski, A Kirk and R Pecoits-Filho

Lupus published online 14 October 2014

DOI: 10.1177/0961203314555353

The online version of this article can be found at:

<http://lup.sagepub.com/content/early/2014/10/13/0961203314555353>

Published by:



<http://www.sagepublications.com>

Additional services and information for *Lupus* can be found at:

Email Alerts: <http://lup.sagepub.com/cgi/alerts>

Subscriptions: <http://lup.sagepub.com/subscriptions>

Reprints: <http://www.sagepub.com/journalsReprints.nav>

Permissions: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>

>> [OnlineFirst Version of Record](#) - Oct 14, 2014

[What is This?](#)

PAPER

Systemic lupus erythematosus and clinical outcomes in peritoneal dialysis

T Proença de Moraes¹, B Massignan¹, AE Figueiredo², P Barretti³, M Olandoski¹, A Kirk⁴ and R Pecoits-Filho¹
¹School of Medicine, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, Brazil; ²Graduate Program in Medicine and Health Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil; ³School of Medicine, UNESP, Botucatu, Brazil; and ⁴Wessex Renal and Transplant Service, Queen Alexandra Hospital, Portsmouth, UK; on behalf of the BRAZPD Investigators

Background: The prevalence of systemic lupus erythematosus (SLE) patients requiring renal replacement therapy (RRT) is increasing but data on clinical outcomes are scarce. Interestingly, data on technique failure and peritoneal-dialysis (PD)-related infections are rarer, despite SLE patients being considered at high risk for infections. The aim of our study is to compare clinical outcomes of SLE patients on PD in a large PD cohort. **Methods:** We conducted a nationwide prospective observational study from the BRAZPD II cohort. For this study we identified all patients on PD for greater than 90 days. Within that subset, all those with SLE as primary renal disease were matched with PD patients without SLE for comparison of clinical outcomes, namely: patient mortality, technique survival and time to first peritonitis, then were analyzed taking into account the presence of competing risks. **Results:** Out of a total of 9907 patients, we identified 102 SLE patients incident in PD and with more than 90 days on PD. After matching the groups consisted of 92 patients with SLE and 340 matched controls. Mean age was 46.9 ± 16.8 years, 77.3% were females and 58.1% were Caucasians. After adjustments SLE sub-hazard distribution ratio for mortality was 1.06 (CI 95% 0.55–2.05), for technique failure was 1.01 (CI 95% 0.54–1.91) and for time to first peritonitis episode was 1.40 (CI 95% 0.92–2.11). The probability for occurrence of competing risks in all three outcomes was similar between groups. **Conclusion:** PD therapy was shown to be a safe and equally successful therapy for SLE patients compared to matched non-SLE patients. *Lupus* (2014) 0, 1–9.

Key words: Lupus; peritoneal dialysis; BRAZPD; mortality; peritonitis; technique failure

Introduction

The prevalence of systemic lupus erythematosus (SLE) patients requiring renal replacement therapy (RRT) is increasing, although the reasons are not completely understood and likely multifactorial.^{1,2} Consequently, the choice of initial dialysis modality and the identification of risk factors determining clinical outcomes have gained significant importance. Until recently, SLE patients on peritoneal dialysis (PD) were considered at greater risk of dying from dialysis-related infections.^{3,4} However,

a recently published large cohort study found that mortality rates in this subgroup were similar to SLE patients on hemodialysis (HD) and independent of immunosuppressant therapy.⁵ Nevertheless, SLE is still considered an important risk factor for infectious complications both in HD and PD compared to non-SLE patients.^{5–7}

In PD patients, peritonitis remains the most important cause of technique failure.⁸ However, data concerning technique survival in SLE patients on PD are rare and often limited by several important factors such as small sample sizes and selection bias.^{4,6} When analyzing such observational data, the use of a propensity score (PS) to reduce the effect of confounding is a powerful and recognized strategy to produce more meaningful outcomes.^{9,10} In addition, when a patient is at risk of more than one mutually exclusive event and the occurrence of any of these events prevents another from happening,

Correspondence to: Thyago Proença de Moraes, School of Medicine, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Rua Imaculada Conceição, 1155 Curitiba, PR 80215-901, Brazil.
Email: thyago.moraes@pucpr.br

Received 29 June 2014; revised: 27 August 2014
accepted 22 September 2014

the traditional Kaplan-Meier analysis can produce misleading information. In this case, a more sophisticated statistical approach that takes into account the existence of these competing risks is desirable.

The aim of our study is to analyze clinical outcomes, namely mortality, technique failure and time to first peritonitis, of PD patients with and without SLE matched for several covariates using PS and considering the presence of competing risks.

Methods

This is a nationwide prospective study from the Brazilian Peritoneal Dialysis Multicenter Study (BRAZPD) II cohort, the characteristics of which have previously been published.¹¹ The BRAZPD II cohort was launched in December 2004 and followed patients until January 2011. The database comprises data from 122 dialysis centers of all regions from Brazil. The number of prevalent patients in each year was correspondent to approximately 65% to 70% of all PD patients in the country. Data collection included demographic data including age (years), gender, race, cause of end-stage renal disease (ESRD), history and time of pre-dialysis care, family income (minimum wages (MW) per month: 0 to 2, 3 to 5, 6 to 10, 11 to 20, > 20 MW), education level (illiteracy, elementary, secondary and higher), distance from dialysis center (<25, 25 to 50 > 50 km), region where patients live and its Human Development Index (HDI) and center experience in patient-years. Clinical data included PD body mass index (BMI) (kg/m²), blood pressure (BP) (mmHg), presence of edema, and PD modality divided into continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) or automated peritoneal dialysis (APD). APD is a term used for all forms of PD that employ a mechanized device to assist in the delivery and drainage of dialysate. The presence of comorbid conditions (lupus, malignancy, coronary artery disease, known left ventricular hypertrophy, stroke, peripheral artery disease and diabetes) was registered and Davies score calculated accordingly.

Brazil has a public health care system that provides universal access to renal replacement therapy, and a group of patients start PD as first treatment.¹² Currently the prevalence of PD is similar to several countries from all continents including Europe, North America (except Mexico) and Latin America.¹³

For this study we identified all patients on PD for greater than 90 days and within that subset, all

those recorded as having SLE as their primary renal disease were matched with PD patients without SLE for comparison of clinical outcomes (Figure 1). The option not to include patients on PD for less than 90 days was taken to avoid the potential influence of prior therapies on clinical outcomes.

Matching procedure

A set of covariates was selected to estimate the propensity score (PS). These were: age, BMI, center experience, Davies score, diabetes, family income, gender, literacy, PD modality, race, previous HD, duration of pre-dialysis care and year of initiation of PD. The PS was calculated using logistic regression, as proposed by Fine and Gray,¹⁴ and patients with SLE were matched with controls using the nearest neighbor technique with a predefined caliper of 0.2. As sample size between the groups varies significantly, to optimize balance and precision patients with SLE were matched with more than one control.¹⁵ This matching procedure was performed using the MatchIt package for R.¹⁶

Clinical outcomes

We analyzed clinical outcomes using both the traditional Cox proportional hazards model and the competing risk analysis proposed by Fine and Gray.¹⁴ For patient survival, the event of interest was death from any cause and for technique survival; the event of interest was a definite switch to HD for any cause. Competing risks were defined as follows: (1) for mortality, any cause of dropout from therapy apart from death; (2) for technique failure, any cause of dropout from therapy apart from switching from PD to HD. All patients still alive at the end of the study were treated as censored.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean $\pm$ SD or median and range, while categorical variables (gender, race, primary renal disease, presence of comorbid conditions, initial therapy, current PD modality, etc.) were expressed as frequencies or percentages. Cox proportional hazard models were estimated using SPSS 20.0 and sub-hazard distribution using competing risk analysis were calculated with the CRR function available in the CMPSRK package for R. Assumptions for proportional hazards and proportional sub-distribution hazards were checked with residual plots. Statistical significance was set at the level of $p < 0.05$.

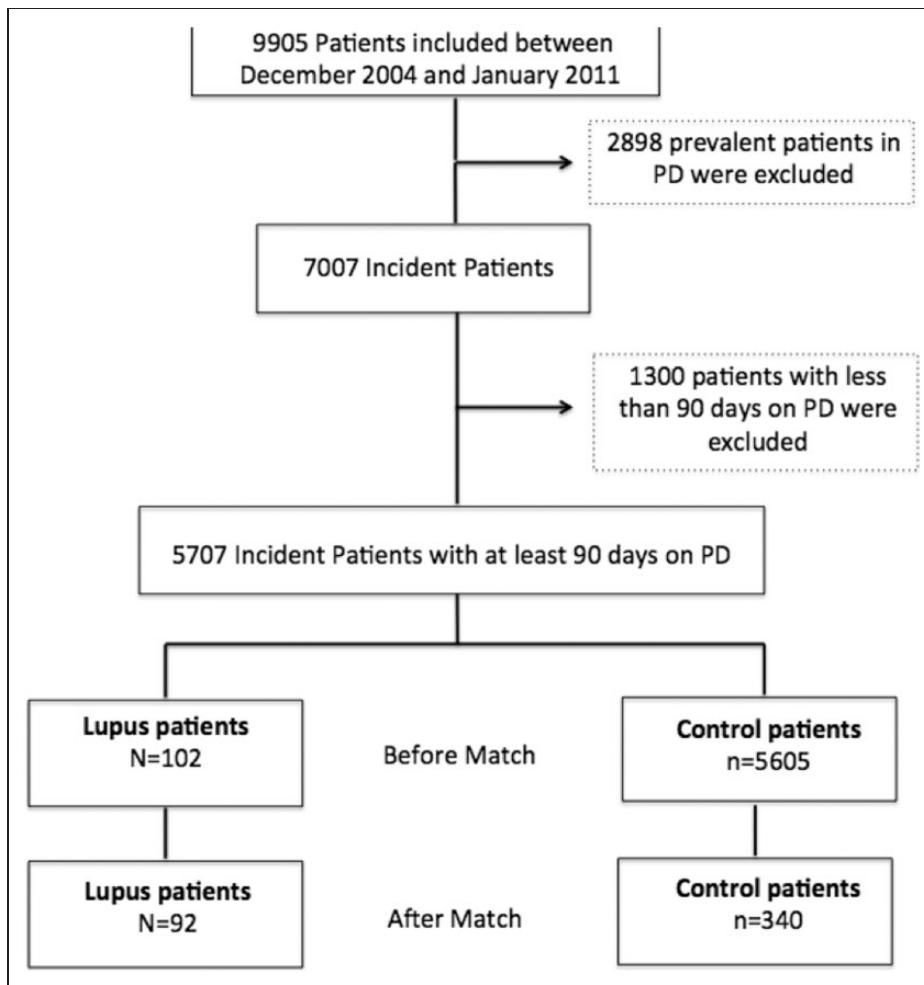


Figure 1 Characterization of the study population.
PD: peritoneal dialysis.

Results

Study population

Out of a total of 9907 patients from the BRAZPD II database, we excluded all prevalent patients and those having had less than 90 days on PD. Of the remaining 5707 we identified 102 patients with SLE as the primary renal disease and 5605 controls (on PD for other causes). After matching, the groups consisted of 92 patients with SLE and 340 matched controls (Figure 1).

Baseline characteristics

Mean age was 46.9 ± 16.8 , 77.3% were females, 71% had history of hypertension, 58.1% were Caucasians, prevalence of BMI < 18.5 was 12.5% and 56.3% were overweight (BMI > 25 kg/m²) and diabetes was present in 10.2% of all patients.

Baseline characteristics of the study population divided by sub-groups are presented in Table 1. Davies scores were similar between groups and were not included in the models because of a significant correlation with age (0.45; $p < 0.01$) and because diabetes is a component of the score. In addition, family income positively correlated with literacy (0.41; $p < 0.01$) and was also excluded from all models. All variables were balanced with the matching procedure and the distribution of the PS between groups is shown in Figure 2.

Clinical outcomes

Patient survival

There were 51 events during the study period: 37 in the control group and 14 in patients with SLE. Cardiovascular disease (CVD) was the main cause of death in the control group with 19 events (51%) followed by infections not related to PD, $n = 12$

Table 1 Clinical and demographic characteristics of matched patients

Variable	SLE	Control	p
<i>Primary renal disease</i>			<0.001
Lupus	100%	0%	
Hypertension	0%	23.5%	
Diabetes	0%	9.4%	
Glomerulonephritis	0%	15.3%	
Other causes	0%	%	
Unknown	0%	25.3%	
Age (years)	44.9 ± 16.27	47.5 ± 16.92	0.19
Body mass index (kg/m ²)	23.03 ± 4.67	23.15 ± 4.24	0.80
Center experience (patient-years)	38.40 ± 25.75	38.30 ± 22.45	0.97
<i>Davies score</i>			0.21
0–1	72.8%	65.3%	
2–3	27.2%	34.7%	
Diabetes (yes)	8.7%	10.6%	0.70
<i>Education level</i>			
≤4 years	43.5%	49.1%	
>4 years	56.5%	50.9%	
Family income (<2 Braz. min. wage per month) ^a	64.1%	67.1%	0.62
Gender (female)	81.5%	76.2%	0.33
Hemoglobin (g/dl)	10.6 ± 1.8	10.6 ± 1.9	0.90
Hypertension	72.8%	70.6%	0.70
Phosphate (mg/dl)	5.3 ± 1.3	5.2 ± 1.3	0.43
Potassium (mEq/l)	4.4 ± 0.8	4.5 ± 0.7	0.49
Previous hemodialysis (yes)	54.3%	47.9%	0.16
Race (white)	57.6%	58.2%	1.00
Time of pre-dialysis care (months)	28.08 ± 36.65	28.90 ± 42.02	0.86

^aIn 2006 one Brazilian minimum wage was equivalent to 128US\$ and in 2010 raised to 325US\$. SLE: systemic lupus erythematosus. US: United States.

(32%). In the patients with SLE there were five deaths from CVD (36%) and six due to infections not related to PD (42%). Peritonitis was responsible for 8% ($n=4$) and 7% ($n=1$) of all deaths in control and SLE patients, respectively.

On multivariate Cox analysis, we found two independent predictors of mortality: (I) age > 65 years (hazard ratio (HR) 3.77, confidence interval (CI) 95% 1.93–7.34) and (II) diabetes (HR 2.40; CI 95% 1.13–5.11). Lupus as the primary renal disease was not a risk factor for mortality (HR 1.06; CI 95% 0.55–2.05). Even after adjusting for competing risks, no difference was found in the cumulative incidence failure between control and SLE patients for mortality ($p=0.23$) and for the events comprising the competing risks ($p=0.42$) (Figure 3). After adjustments for covariates, SLE sub-hazard distribution ratio was 1.06 (CI 95% 0.55–2.05; $p=0.85$) and the predictors remained the same obtained in Cox regression (Table 2). The curves of cumulative incidence function (CIF) for the main event of interest, adjusted and unadjusted, and for competing risks are shown in Figure 3(a)–(c).

Technique survival

There were 64 events during the study period, 50 in the control group and 14 in the SLE group. Peritonitis was the main cause of technique failure in both groups representing 60% ($n=30$) and 64.2% ($n=9$) in the control and SLE groups, respectively. Ultrafiltration failure was the second cause of technique failure with 15.6% ($n=10$) in the control group and 28.6% ($n=4$) in SLE group.

Technique failure was similar between SLE and control patients. In Cox regression analysis the HR was 1.00 (CI 95% 0.54–1.85) and considering competing risks the sub-hazard distribution ratio was 1.01 (CI 95% 0.54–1.91) adjusted for covariates. The occurrence of competing risks did not differ statistically between groups ($p=0.84$). We found two independent predictors for technique failure: (I) automated PD (APD) as the initial PD modality (subdistribution HR (SHR) 1.82; CI 95% 1.11–2.98) and previous HD (SHR 1.81; CI 95% 1.04–3.16) Table 3. The curves for cumulative incidence failure are shown in Figure 4.

Time to first peritonitis episode

The peritonitis rate in the control group was one episode per 27.6 patient-months and for the SLE group, one episode per 31.2 patient-months (analysis of variance (ANOVA) p value 0.68). There was no difference in time to first peritonitis episode between groups. In Cox regression analysis the HR for the SLE group was 1.40 (CI 95% 0.92–2.11) and two factors were found to be independent risk factors: (I) continuous ambulatory PD (HR 1.49, CI 95% 1.02–2.16) and (II) literacy (more than four years in school) (HR 0.65, CI 95% 0.45–0.93). After adjustment for competing risks, only literacy remained an independent risk factor (SHR 0.64; CI 95% 0.44–0.92). Compared to the control groups there was no difference between groups even after adjustments for covariates (SHR 1.24; CI 95% 0.80–1.92) Table 4. All curves for cumulative incidence failure are shown in Figure 5.

Discussion

This is the first large cohort study to analyze PD technique failure in SLE patients. Overall, our results showed that a patient with SLE does not present a higher risk for technique failure and time to first peritonitis. In addition it confirms that mortality rates of SLE patients are similar to comorbidity-matched patients using several clinical and laboratory variables.

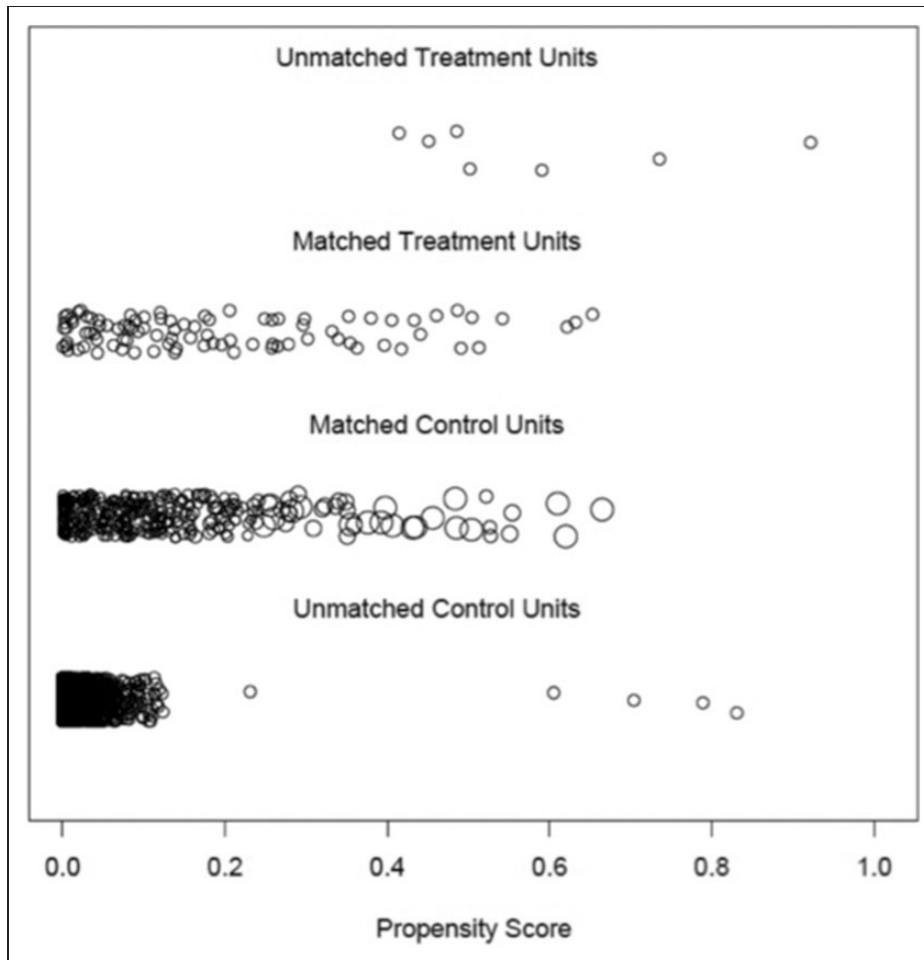


Figure 2 Distribution of propensity scores.

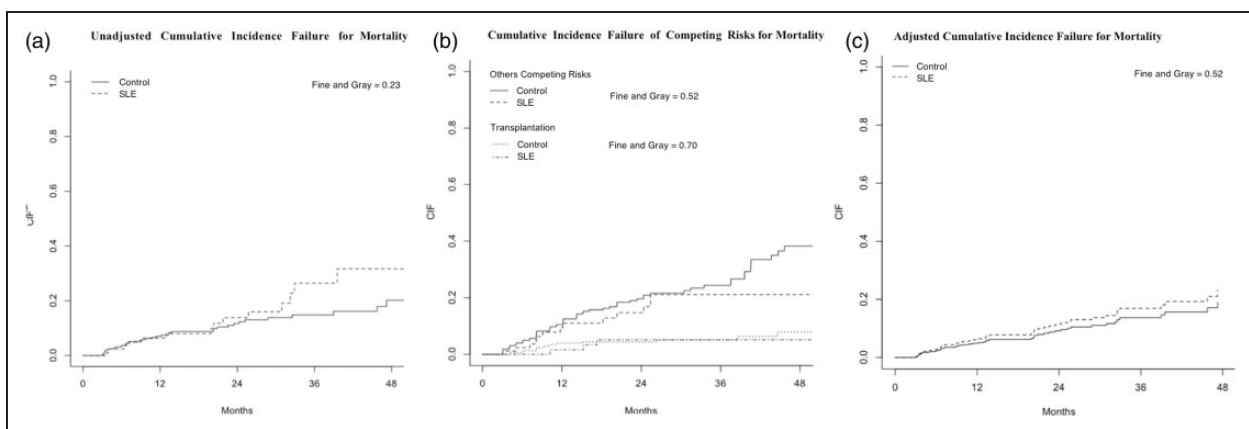


Figure 3 Cumulative incidence failure for mortality.
SLE: systemic lupus erythematosus.

Relevant publications have reported similar survival rates between SLE and non-SLE patients who need HD and, less frequently, PD.^{17,18} Nevertheless, only a small percentage of SLE

patients start their RRT in PD.¹⁹ Our study confirms a similar survival rate between SLE and non-SLE patients. Highlighted within the data is that causes of death differ between these groups.

Table 2 Determinants of overall mortality

<i>Statistical model</i>						
	<i>Cox</i>			<i>Competing risk</i>		
	<i>Hazard ratio</i>	<i>CI 95%</i>	<i>p</i>	<i>Sub-hazard distribution</i>	<i>CI 95%</i>	<i>p</i>
Lupus (yes)	1.06	0.55–2.05	0.85	1.23	0.65–2.33	0.52
Age >65 years (yes)	3.77	1.93–7.34	<0.001	3.41	1.73–6.71	0.0004
Body mass index ^a						
<18.5 kg/m ²	1.67	0.75–3.67	0.21	1.57	0.67–3.71	0.30
>25 kg/m ²	0.73	0.36–1.50	0.39	0.79	0.39–1.61	0.52
Center experience ^b						
20 to 32	0.60	0.26–1.38	0.23	0.64	0.25–1.66	0.36
33 to 49	0.99	0.43–2.27	0.99	1.09	0.48–2.49	0.83
≥50	1.05	0.46–2.39	0.91	1.03	0.46–2.30	0.94
Diabetes (yes)	2.40	1.13–5.11	0.02	2.43	1.12–5.27	0.02
Educational level ^c	0.63	0.35–1.14	0.13	0.60	0.33–1.08	0.09
Gender (female)	1.11	0.53–2.29	0.78	1.08	0.50–2.33	0.83
Hemoglobin >10 g/dl	1.16	0.60–2.25	0.66	1.35	0.66–2.75	0.41
Modality (CAPD)	1.03	0.56–1.91	0.92	0.89	0.46–1.70	0.72
Race (white)	0.84	0.47–1.52	0.57	1.24	0.69–2.24	0.46
Phosphate (mg/dl) ^d						
4.5 to 5.5	1.04	0.54–2.01	0.91	1.07	0.50–2.27	0.86
>5.5	0.52	0.22–1.24	0.14	0.51	0.20–1.27	0.15
Potassium (mEq/l) ^e						
<3.5	0.82	0.27–2.51	0.73	1.39	0.42–4.53	0.59
>5.5	0.56	0.16–1.93	0.36	0.91	0.19–4.24	0.90
Previous HD (yes)	1.77	0.95–3.28	0.07	1.72	0.94–3.14	0.08
Pre-dialysis care (yes)	0.84	0.45–1.58	0.59	0.85	0.46–1.58	0.60

CI: confidence interval; HD: hemodialysis; CAPD: continuous ambulatory peritoneal dialysis. References: ^a18.5 to 25 kg/m²; ^bUp to 19 patient-years; ^cLess than four years in school; ^d≤4.5 mg/dl; ^e3.5 to 5.5 mEq/l.

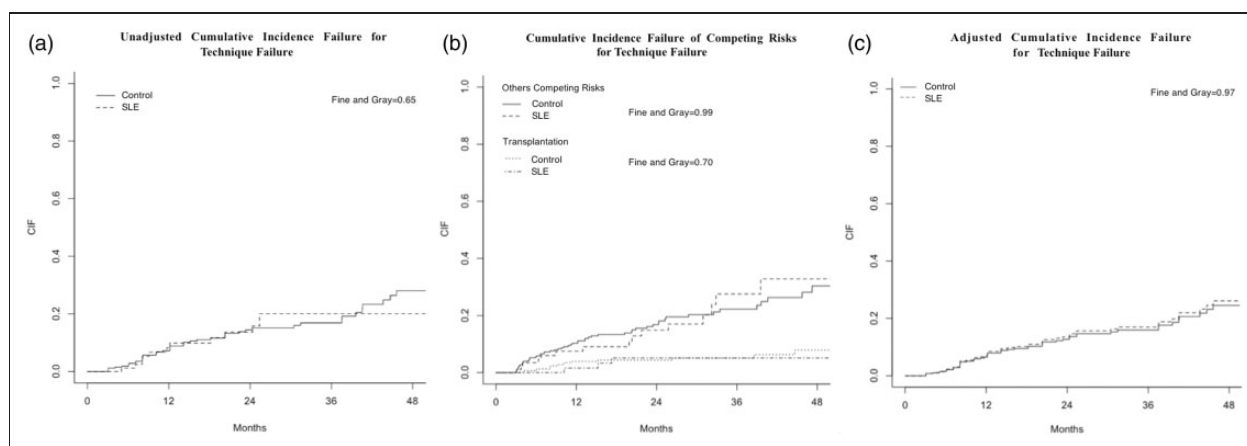


Figure 4 Cumulative incidence failure for technique failure. SLE: systemic lupus erythematosus.

Infections not related to PD are the main cause of death in SLE patients. The immune dysfunction of lupus is probably linked to higher infection-related mortality in these patients.²⁰ Another explanation could be the use of immunosuppressive or disease-modifying drugs in SLE patients. Unfortunately we

were unable to gather this data. The only predictors of mortality were older age and diabetes independent of the type of analysis used (with and without competing risks).

In contrast to mortality, technique failure has rarely been studied in patients with SLE. This is

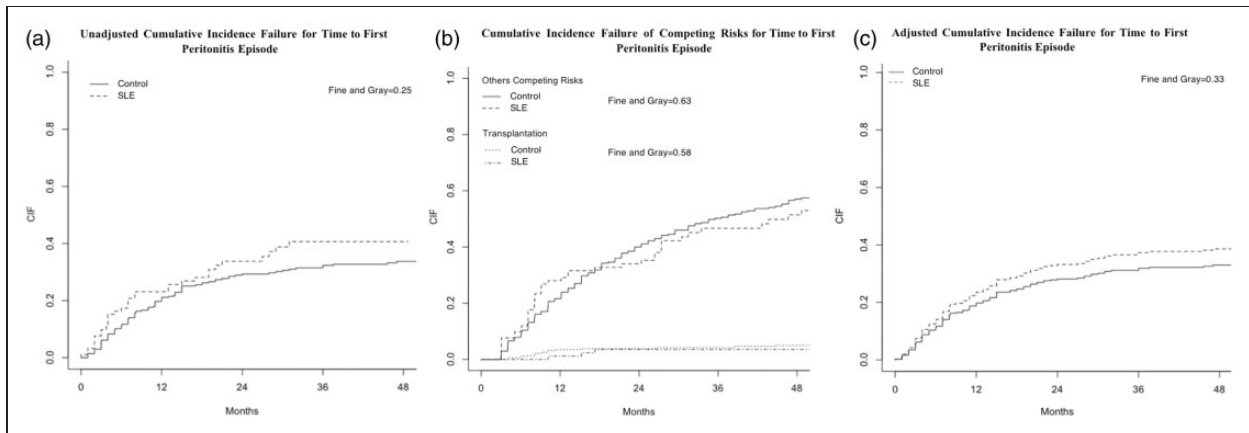


Figure 5 Cumulative incidence failure for time to first peritonitis episode. SLE: systemic lupus erythematosus.

Table 3 Determinants of technique failure

	Cox			Competing risk		
	Hazard ratio	CI 95%	p	Sub-hazard distribution	CI 95%	p
Lupus (yes)	1.00	0.54–1.85	0.99	1.01	0.54–1.91	0.97
Age >65 years (yes)	1.48	0.71–3.11	0.30	1.22	0.57–2.60	0.61
Body mass index ^a						
<18.5 kg/m ²	1.49	0.69–3.18	0.31	1.38	0.60–3.16	0.94
>25 kg/m ²	0.94	0.51–1.72	0.83	0.98	0.54–1.78	0.45
Center experience ^b						
20 to 32	1.31	0.65–2.64	0.45	1.57	0.81–3.03	0.18
33 to 49	0.78	0.34–1.77	0.55	0.82	0.37–1.80	0.62
≥50	1.05	0.49–2.26	0.90	1.05	0.50–2.22	0.90
Diabetes (yes)	0.57	0.19–1.69	0.31	0.68	0.29–1.59	0.37
Educational level ^c	0.73	0.43–1.24	0.25	0.77	0.46–1.29	0.32
Gender (female)	1.25	0.65–2.40	0.49	1.08	0.56–2.08	0.81
Hemoglobin >10 g/dl	0.56	0.27–1.15	0.11	0.54	0.26–1.15	0.11
Modality (CAPD)	1.94	1.14–3.32	0.01	1.82	1.11–2.98	0.02
Race (white)	0.96	0.56–1.64	0.89	1.09	0.69–1.78	0.73
Phosphate (mg/dl) ^d						
4.5 to 5.5	1.10	0.55–2.20	0.78	1.12	0.60–2.11	0.71
>5.5	1.03	0.50–2.11	0.94	0.78	0.30–2.01	0.66
Potassium (mEq/l) ^e						
<3.5	1.36	0.50–3.68	0.55	0.78	0.30–2.01	0.61
>5.5	0.92	0.35–2.40	0.86	0.75	0.20–2.76	0.66
Previous HD (yes)	1.89	1.08–3.30	0.02	1.81	1.04–3.16	0.04
Pre-dialysis care (yes)	1.17	0.66–2.08	0.59	1.33	0.74–2.37	0.34

CI: confidence interval; HD: hemodialysis; CAPD: continuous ambulatory peritoneal dialysis. References: ^a18.5 to 25 kg/m²; ^bUp to 19 patient-years; ^cLess than four years in school; ^d≤4.5 mg/dl; ^e3.5 to 5.5 mEq/l.

despite the fact that lupus immune dysfunction could potentially contribute to peritonitis, which is still the main cause of technique failure.⁸ To our knowledge, only two small, single-center studies analyzed technique failure and infectious complications in these patients. One is a Chinese

retrospective case-control study with 23 SLE patients matched only for age and gender in which the authors describe a lower time to first peritonitis episode and a higher peritonitis rate in SLE patients.⁴ The second study is also a Chinese case-control study that had 18 SLE patients

Table 4 Determinants of time to first peritonitis episode

<i>Statistical model</i>						
	<i>Cox</i>			<i>Competing risk</i>		
	<i>Hazard ratio</i>	<i>CI 95%</i>	<i>p</i>	<i>Sub-hazard distribution</i>	<i>CI 95%</i>	<i>p</i>
Lupus (yes)	1.40	0.92–2.11	0.11	1.24	0.80–1.92	0.33
Age > 65 years (yes)	1.31	0.81–2.12	0.28	1.08	0.65–1.79	0.77
Body mass index ^a						
<18.5 kg/m ²	1.18	0.70–1.98	0.52	1.05	0.61–1.82	0.86
>25 kg/m ²	0.85	0.56–1.28	0.44	0.91	0.61–1.36	0.66
Center experience ^b						
20 to 32	1.25	0.77–2.02	0.36	1.30	0.80–2.12	0.29
33 to 49	1.07	0.64–1.79	0.80	1.00	0.60–1.66	0.99
≥50	1.05	0.63–1.76	0.85	1.00	0.59–1.71	0.99
Diabetes (yes)	0.77	0.39–1.49	0.43	0.67	0.34–1.32	0.25
Educational level ^c	0.65	0.45–0.93	0.02	0.64	0.44–0.92	0.02
Gender (female)	1.17	0.75–1.81	0.49	1.02	0.67–1.55	0.92
Hemoglobin >10 g/dl	0.75	0.48–1.18	0.22	0.86	0.56–1.31	0.86
Modality (CAPD)	1.49	1.02–2.16	0.04	1.32	0.90–1.92	0.15
Race (white)	0.93	0.65–1.32	0.67	1.10	0.78–1.56	0.59
Phosphate (mg/dl) ^d						
4.5 to 5.5	1.40	0.89–2.19	0.14	1.15	0.73–1.80	0.55
>5.5	0.86	0.52–1.43	0.57	0.79	0.48–1.31	0.36
Potassium (mEq/l) ^e						
<3.5	1.50	0.80–2.83	0.21	0.70	0.36–1.35	0.28
>5.5	1.28	0.72–2.29	0.40	1.20	0.53–2.69	0.66
Previous HD (yes)	1.12	0.78–1.60	0.55	1.14	0.79–1.63	0.48
Pre-dialysis care (yes)	0.98	0.67–1.43	0.92	1.19	0.82–1.71	0.36

CI: confidence interval; HD: hemodialysis; CAPD: continuous ambulatory peritoneal dialysis. References: ^a18.5 to 25 kg/m²; ^bUp to 19 patient-years; ^cLess than four years in school; ^d≤4.5 mg/dl; ^e3.5 to 5.5 mEq/l.

matched for age, gender and race.⁶ In this study the authors found a strikingly high mortality for SLE caused mainly by CVD, which could represent an effect caused by unbalanced covariates. In our study technique failure and time to first peritonitis episode were similar between SLE and non-SLE patients. Importantly, groups were very well balanced for covariates normally associated with poor outcomes, particularly age, diabetes, race, previous HD, literacy, PD modality and center experience. This similarity of outcomes was obtained using the traditional approach of Cox and considering competing risks. The latter is of particular importance since it avoids bias potentially caused by censoring subgroups with a better prognosis.

Peritonitis, as expected, was the main cause of technique failure. Both groups presented similar rates of peritonitis and were within the current targets recommended by the International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD). The higher susceptibility to infections of SLE patients in our study was evidenced by infections being the main cause of death in these patients. Interestingly, this

susceptibility to infections appeared to not extend to PD-related infections, particularly peritonitis. Reasons for this observation are not clear but could be related to differences in the immune response of different organs or, more likely, the difficulty for an organism to reach the peritoneal cavity. This may represent the vast improvement in the understanding of how to maintain sterility and cleanliness while performing PD exchanges.

This study present some limitations: (I) although matched and well balanced for several covariates using a PS approach, this method does not account for unmeasured confounders, unlike a randomized, controlled, clinical trial; (II) the absence of data related to residual renal function that, despite the likelihood of them being similar between groups because of a similar dialysis vintage, does not exclude the possibility of there being a statistically significant difference; (III) there was no information about disease activity in the database; (IV) the lack of supporting evidence as to the validity of the diagnosis (SLE); and (V) the absence of data about the use of hydroxychloroquine, which was recently described as a modifier of cardiovascular

risk in SLE patients.^{21,22} However, our study has some important strengths: (I) the study was based on a national prospective cohort; (II) the groups were well balanced for several clinical and demographic variables using a PS analysis; (III) and finally, competing risks were taken into account in all analysis.

In conclusion, based on a large prospective cohort study, PD therapy was shown to be a safe and adequate therapy for SLE patients requiring PD, with similar outcomes for mortality, technique failure and time to first peritonitis episode compared to non-SLE patients.

Funding

This work (design, implementation, software development, data collection) was supported by Baxter Healthcare, Brazil. The current data extraction and analysis was supported by an investigator-driven study grant provided to PUCPR, as part of the Clinical Evidence Council Program from Baxter Healthcare.

Conflict of interest statement

RPF has received research grants, consulting fees and speaker honorarium from Baxter Healthcare. AF has received consulting fees and a speaker honorarium from Baxter Healthcare. PB has received consulting fees and a speaker honorarium from Baxter Healthcare. TPM has received consulting fees and a speaker honorarium from Baxter Healthcare. The other authors have nothing to declare.

References

- Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, Pardo V, Contreras GN. Review: Lupus nephritis: Pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus* 2010; 19: 557–574.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1–150.
- Kerschbaum J, König P, Rudnicki M. Risk factors associated with peritoneal-dialysis-related peritonitis. *Int J Nephrol* 2012; 2012: 483250.
- Huang JW, Hung KY, Yen CJ, Wu KD, Tsai TJ. Systemic lupus erythematosus and peritoneal dialysis: Outcomes and infectious complications. *Perit Dial Int* 2001; 21: 143–147.
- Chang YS, Liu CJ, Wu TH, *et al.* Survival analysis in systemic lupus erythematosus patients on maintenance dialysis: A nationwide population-based study in Taiwan. *Rheumatology* 2013; 52: 166–172.
- Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH, Mok CC. Clinical outcomes of systemic lupus erythematosus patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2797–2802.
- Lee PT, Fang HC, Chen CL, Chiou YH, Chou KJ, Chung HM. Poor prognosis of end-stage renal disease in systemic lupus erythematosus: A cohort of Chinese patients. *Lupus* 2003; 12: 827–832.
- Li PK, Szeto CC, Piraino B, *et al.* Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int* 2010; 30: 393–423.
- Armstrong K. Methods in comparative effectiveness research. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4208–4214.
- Dahabreh IJ, Sheldrick RC, Paulus JK, *et al.* Do observational studies using propensity score methods agree with randomized trials? A systematic comparison of studies on acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2012; 33: 1893–1901.
- de Moraes TP, Figueiredo AE, Campos L, Olandoski M, Barretti P, Pecoits-Filho R. Characterization of the BRAZPD II cohort and description of trends in peritoneal dialysis outcome across time periods. *Perit Dial Int*. Epub ahead of print 2 September 2014.
- Lugon JR, Strogoff de Matos JP. Disparities in end-stage renal disease care in South America. *Clin Nephrol* 2010; 74(Suppl 1): S66–S71.
- Jain AK, Blake P, Cordy P, Garg AX. Global trends in rates of peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 533–544.
- Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999; 94: 494–509.
- Ming K, Rosenbaum P. Substantial gains in bias reduction from matching with a variable number of controls. *Biometrics* 2000; 56: 118–124.
- Ho DE, Imai K, King G, Stuart EA. MatchIt: Nonparametric preprocessing for parametric causal inference. *JSS* 2011; 42: 1–28.
- Kang SH, Chung BH, Choi SR, *et al.* Comparison of clinical outcomes by different renal replacement therapy in patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Korean J Intern Med* 2011; 26: 60–67.
- Rietveld A, Berden JH. Renal replacement therapy in lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3056–3060.
- Devlin A, Waikar SS, Solomon DH, *et al.* Variation in initial kidney replacement therapy for end-stage renal disease due to lupus nephritis in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 1642–1653.
- Hahn BH, Ebling F, Singh RR, Singh RP, Karpouzias G, La Cava A. Cellular and molecular mechanisms of regulation of autoantibody production in lupus. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 433–441.
- Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, *et al.* Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: Data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1168–1172.
- Shinjo SK, Bonfa E, Wojdyla D, *et al.* Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: Data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 855–862.