



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROJETO DE PESQUISA DE ALUNO DE MESTRADO

**RESULTADOS DOS PACIENTES COM O USO PRECOCE DO CATETER DE
DIÁLISE PERITONEAL APÓS O PROCEDIMENTO DE IMPLANTE –ESTUDO DE
COORTE MULTICENTRICO NACIONAL**

MESTRANDA: Kellen Thayanne Hangai
ORIENTADOR: Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes

CURITIBA

2020

KELLEN THAYANNE HANGAI

**RESULTADOS DOS PACIENTES COM O USO PRECOCE DO CATETER DE
DIÁLISE PERITONEAL APÓS O PROCEDIMENTO DE IMPLANTE –ESTUDO DE
COORTE MULTICENTRICO NACIONAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes

CURITIBA

2020

Dedico este trabalho a Deus, autor da minha vida.

Aos meus pais, Frank e Cláudia, que sempre me apoiaram com amor e carinho.

E aos meus irmãos e ao meu companheiro, pelo apoio e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Ao meu Orientador, Dr Thyago, pela confiança, pela oportunidade e pela paciência ao ensinar.

Ao Dr Roberto Pecoits, pelos ensinamentos sempre objetivando a nossa evolução científica.

À empresa Baxter Healthcare, por patrocinar este estudo.

A todos os colaboradores das clínicas de diálise do Brasil, por auxiliarem na construção do banco de dados.

E aos pacientes, por permitirem a utilização dos seus dados clínicos e com isso, auxiliarem no conhecimento sobre Diálise Peritoneal de Início Urgente.

“Nenhum de nós pode saber do que somos capazes até sermos testados.”

(Elizabeth Blackwell)

RESUMO

Introdução: Pacientes que iniciam diálise não planejada têm maior probabilidade de serem tratados com hemodiálise (HD) usando um cateter venoso central temporário que está associado a resultados desfavoráveis como o aumento da mortalidade. Diante desse cenário, a diálise peritoneal (DP) não programada tem sido proposta como alternativa de terapia renal substitutiva com estudos demonstrando sobrevida do paciente equivalente à HD. Este é o primeiro estudo a comparar a DP de início urgente, definida como a diálise iniciada em até 72 horas da inserção do cateter de diálise peritoneal com a diálise de início precoce e a diálise de início convencional.

Método: Os dados foram extraídos do BRAZPD II, estudo multicêntrico, prospectivo e nacional. Foram incluídos pacientes adultos e que iniciaram a terapia de DP no mesmo momento em que foram incluídos no estudo. Estes foram divididos em 3 grupos: Grupo 1 (início urgente) iniciou DP dentro de 72h após a inserção do cateter, Grupo 2 (início precoce) entre 72h e 2 semanas e Grupo 3 (convencional) após 2 semanas. O objetivo primário é um desfecho composto de mortalidade por todas as causas e falha da técnica nos primeiros 90 dias de terapia. Para análise, foram utilizados modelos estatísticos distintos: regressão de Cox, risco competitivo de Fine e Gray e uma análise multinível.

Resultado: Foram incluídos 509 pacientes sendo 170 pacientes no grupo de início urgente, 153 no grupo de início precoce e 186 no grupo convencional. As curvas de sobrevivência dos três grupos foram proporcionais nos primeiros 90 dias e sem diferença estatística (log rank 0,21). A taxa de incidência bruta de eventos (por 1000 pacientes / mês) foi de 23,4 para o grupo de início urgente (IC95% 13,0 a 42,3), 21,9 para o grupo de início precoce (11,4 a 42,2) e 9,7 (4,0 a 23,4) para o grupo de início convencional. A morte cardiovascular foi a principal causa de morte em todos os grupos e a peritonite refratária foi responsável pelo abandono de 4 pacientes no subgrupo de início urgente. Não houve um aumento de risco para o desfecho composto nos primeiros 90 dias de terapia na DP de início urgente nos 3 modelos estatísticos.

Conclusão: A DP não programada parece ser uma opção segura e viável de tratamento, pois não está associada ao aumento da mortalidade e da falha técnica. Sua implementação pode contribuir para diminuir o ônus sobre a maior demanda por diálise em alguns países, diminuir os custos por ser mais atraente financeiramente e, finalmente, melhorar a penetração da DP.

Palavras-chave: Cateter. Diálise peritoneal. DP de início urgente. DP de início precoce. DP não programada.

ABSTRACT

Background: Patients who start unplanned dialysis are more likely to be treated with hemodialysis (HD) using a temporary central venous catheter that is associated with unfavorable outcomes such as increased mortality. Given this scenario, unplanned peritoneal dialysis (PD) has been proposed as an alternative to renal replacement therapy with studies demonstrating patient survival equivalent to HD. This is the first study to compare urgent-start PD, defined as dialysis within 72 hours of insertion of the peritoneal dialysis catheter with early-start and conventional-start dialysis.

Methods: Data were extracted from BRAZPD II, a multicenter, prospective and national study. Adult patients who started PD therapy at the same time they were included in the study were included. These were divided into 3 groups: Group 1 (urgent-start) initiated PD within 72h after the catheter insertion, Group 2 (early-start) between 72h and 2 weeks and Group 3 (conventional) after 2 weeks. The primary outcome is a composite outcome of all-cause mortality and technique failure within the first 90 days of therapy. For analysis, three different models were used: Cox regression, competitive risk of Fine and Gray and a multilevel analysis.

Result: 509 patients were included, 170 patients in the urgent-start group, 153 in the early-start group and 186 in the conventional group. The survival curves of the three groups were proportional during the first 90 days and without statistical difference (log rank 0.21). The raw incidence rate of events (per 1000 patients / month) within the groups was 23.4 for the urgent-start group (95% CI 13.0 to 42.3), 21.9 for the early-start group (11.4 to 42.2) and 9.7 (4.0 to 23.4) for the conventional-start group. Cardiovascular death was the main cause of death in all groups and refractory peritonitis was responsible for the drop out of 4 patients in the Urgent-start subgroup. There was no increased risk for the composite outcome in the first 90 days of therapy for urgent onset PD in the 3 statistical models.

Conclusion: Unplanned PD seems to be a safe and feasible option of treatment, as it is not associated with increased mortality and technical failure. Its implementation may contribute to reduce the burden over the higher demand for dialysis in some countries, reduce the costs for being more attractive financially and, finally, improve the penetration of PD.

Keywords: Catheter. Peritoneal dialysis. Urgent-start PD. Early-start PD. Unplanned PD.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APOL1– apoliproteína L1

BRAZPD– *Brazilian Peritoneal Dialysis Multicenter Study*

CVC– cateter venoso central

DAC – doença arterial coronariana

DCV – doença cardiovascular

DPAC – diálise peritoneal ambulatorial contínua

DPA – diálise peritoneal automatizada

DP – diálise peritoneal

DRC – doença renal crônica

DRCT – doença renal crônica terminal

DVP – doença vascular periférica

ELSA – Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto

EUA – Estados Unidos da América

FAV – fístula arteriovenosa

FEVE – fração de ejeção ventricular esquerda

FRR – função renal residual

HD – hemodiálise

HIV – Vírus humano da imunodeficiência

IC - Intervalo de confiança

KDIGO – *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

NFK-KDOQI – *National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

OMS – Organização Mundial da Saúde

pmh – por milhão de habitantes

SUS – Sistema Nacional de Saúde

RAC - relação albumina / creatinina

TFG – taxa de filtração glomerular

TSR – terapia de substituição renal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Prevalência mundial estimada de DRC em homens e mulheres conforme a idade.

Figura 2– Diagnóstico etiológico de pacientes em diálise no Brasil.

Figura 3 - Classificação dos estágios da doença renal crônica.

Figura 4 – Recomendações de encaminhamento ao especialista.

Figura 5 – Mortalidade entre os participantes com diálise peritoneal de início urgente versus o controle.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Modelos de prescrição inicial de diálise peritoneal de início urgente.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 Epidemiologia da Doença Renal Crônica	12
1.2 Causas e Fatores de risco	13
1.3 Definição, Classificação e Progressão	15
1.4 Complicações da DRC	16
1.5 Encaminhamento ao Especialista e Gerenciamento da DRC	16
1.6 Encaminhamento Tardio ao Especialista	18
1.7 Diálise Peritoneal	21
1.8 Diálise Peritoneal Não Planejada ou de Início Urgente	23
1.9 Mortalidade e Falência da Técnica na DP Não Planejada	24
2. JUSTIFICATIVA	30
3. OBJETIVOS	31
3.1 GERAL	31
3.2 ESPECÍFICOS	31
4. HIPÓTESE.....	32
5. MÉTODOS	33
5.1 Análise Estatística.....	34
6. ARTIGO	35
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61

1. INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia da Doença Renal Crônica

A doença renal crônica (DRC) é um termo geral para distúrbios heterogêneos que afetam a estrutura e função dos rins de forma irreversível ao longo de meses e anos e que possui apresentação clínica variável dependente da causa, da gravidade e da taxa de progressão da doença (1). O aumento do número de casos de DRC nos últimos anos está relacionado ao processo de envelhecimento da população e ao aumento da prevalência e incidência de diabetes e hipertensão arterial. O diabetes é a principal causa de doença renal crônica terminal (DRCT) na maioria dos países e é responsável por 40% ou mais dos novos casos de DRC (2). Estes fatores associados ao elevado custo e à morbimortalidade da DRC, a torna reconhecida como um problema global de saúde pública (3).

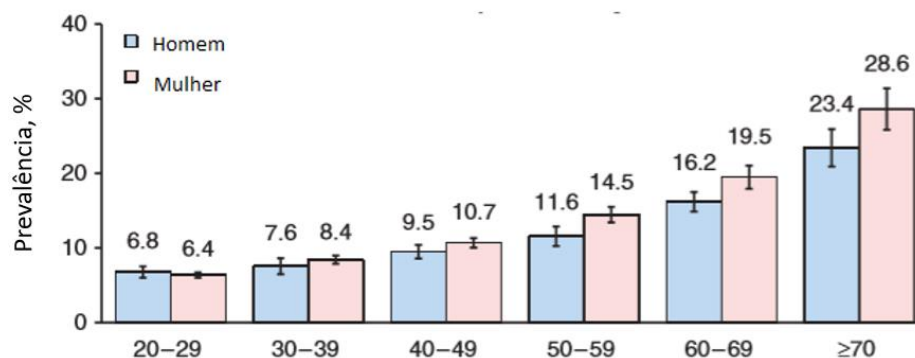
Pode-se observar uma alta prevalência e incidência de DRC no cenário mundial e suas variações entre os países em decorrência da diversidade étnica e racial, variedade etiológica e acesso à saúde para rastreio da DRC (3). Pensando neste contexto, por meio do Estudo Longitudinal Brasileiro de Saúde do Adulto (ELSA), a prevalência de DRC foi estimada em 8,9% no Brasil e foi observado um aumento com a idade (4). Nos Estados Unidos (EUA) a prevalência foi de 11%, mais próxima do quadro mundial na qual foi estimada por estudos em 13,4% (Figura 1) (5, 6). É importante ressaltar que essas estimativas de DRC podem ser enviesadas pela limitação dos marcadores e métodos usados para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG) e que são variáveis entre os estudos citados (7). Ainda no âmbito global, embora a prevalência de DRC seja maior nos países desenvolvidos, mudanças visualizadas na população mundial sugerem um aumento proporcional de DRCT nos países em desenvolvimento, onde o número de idosos, de diabéticos e de hipertensos está se expandindo (2, 6-8).

O aumento mundial do número de pacientes com DRC é refletido no crescente número de pessoas com DRCT que necessitam de uma terapia de substituição renal (TSR) como diálise ou transplante (9). No Brasil em 2018, a taxa de prevalência estimada de pacientes em TRS foi de 640 pacientes por milhão de habitantes (pmp) com aumento progressivo na última década (10). Nesse estágio avançado, em que é preciso alguma TRS, é evidenciado um maior risco de eventos cardiovasculares, de morte e de hospitalizações (11).

Em 2012, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 1,5% das mortes no mundo foram atribuídas à DRC (12). No Brasil, o número estimado de mortes em 2018 foi

25.986, resultando em uma taxa bruta de mortalidade de 19,5% (10). Dos pacientes em TSR, a grande maioria foi financiada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) que destinou mais de 2 bilhões de reais em 2015 (13). Embora apenas 1% das pessoas com DRC necessitem de alguma TSR, a DRC continua sendo a mais cara das doenças crônicas e reduz significativamente a vida útil dos pacientes. Menos de 1% da população, consome com diálise ou transplante 5% do orçamento anual mundial destinado à assistência à saúde. O diagnóstico precoce e a prevenção da progressão da DRC são elementos fundamentais para aliviar o ônus futuro da DRCT e da morbimortalidade associada (9, 12)

Figura 1. Prevalência mundial estimada de DRC em homens e mulheres conforme a idade.



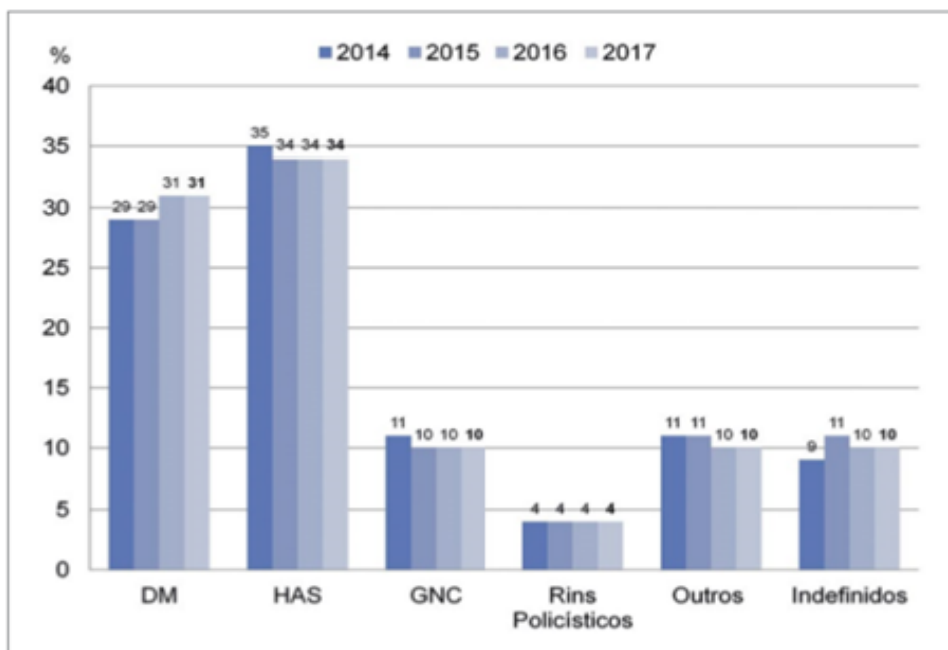
Fonte: Adaptado; (KATHERINE T. MILLS, 2015, p.955)

1.2 Causas e Fatores de risco

O diabetes e a hipertensão são as principais causas de DRC em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Ambas as doenças devem aumentar sua incidência e prevalência nos próximos anos.(7, 12) No Brasil, o diabetes e hipertensão também lideram como as principais causas de DRC nos pacientes em diálise (Figura 2) (14). As etiologias desconhecidas, glomerulonefrite e doenças túbulo-intersticiais resultantes de infecções e exposição a toxinas são mais comuns em países em desenvolvimento (2). Medicamentos fitoterápicos com efeitos nefrotóxicos usados nas Ásia e África também vêm se tornando cada vez mais disponíveis em países de alta renda. Infecções como HIV (Vírus humano da imunodeficiência) podem resultar em nefropatia que afetam mais afro-americanos do que brancos ou asiáticos e a terapia com antirretroviral também possui efeitos nefrotóxicos. Apesar de uma grande população infectada pelo HIV, a nefropatia por HIV é rara. Outras nefropatias por infecções, como hepatite B e hepatite C podem levar a DRC e afetam 2-4% da população no mundo(7, 12).

Evidências epidemiológicas e clínicas mostraram uma ligação entre vários fatores de risco com a iniciação e a progressão da DRC. Os fatores de risco podem ser divididos entre fatores de suscetibilidade e de iniciação (9). Com relação aos fatores de suscetibilidade, sabe-se que existe uma predisposição familiar e genética para DRC e que determinadas raças e etnias são mais suscetíveis. Em um estudo em 1996 nos EUA, foi demonstrado a existência de uma correlação entre DRC e pacientes afro-americanos com hipertensão, sugerindo um componente de predisposição familiar e genética (15). Esta hipótese de predisposição genética foi esclarecida em 2010 com a descoberta de duas variantes no gene APOL1 no cromossomo 22 (16). A idade também é um fator de suscetibilidade para a DRC. A prevalência da DRC aumenta com a idade e a redução da TFG com o envelhecimento pode ser atribuída principalmente à perda progressiva de néfrons (17, 18). Já com relação aos fatores de iniciação, muitos estudos demonstraram associação da DRC com hipertensão, diabetes, dislipidemia, obesidade e tabagismo (19-24).

Figura 2. Diagnóstico etiológico de pacientes em diálise no Brasil.



Legenda: Prevalência das principais causas de DRC em pacientes dialíticos.

Fonte: (FERNANDO SALDANHA, THOMÉ, 2019, p.211)

1.3 Definição, Classificação e Progressão

A DRC é definida como anormalidades da estrutura ou da função renal, presente por ≥ 3 meses, com implicações para a saúde. De acordo com o KDIGO, pelo menos um desses critérios deve estar presente por ≥ 3 meses que são: albuminúria por meio da relação albumina pela creatinina $\geq 30\text{mg/g}$ (RAC), alteração no sedimento urinário, alteração eletrolítica devido a distúrbios tubulares, anormalidades histológicas, anormalidades em exames de imagem, história de rim transplantado e TFG $<60\text{ ml/min/1.73 m}^2$. Essa definição recebeu algumas atualizações ao longo dos anos com principal intuito de otimizar o diagnóstico de DRC e evitar o retardo no início do tratamento (1, 3).

No que concerne a classificação da DRC, esta é dividida em 5 estágios com base na TFG conforme visto na Figura 3. Algumas alterações foram realizadas nas diretrizes de 2002 para 2012 que resultaram na inclusão da albuminúria na classificação da DRC. Esta inclusão se baseou em estudos que inicialmente demonstraram correlação entre proteinúria e progressão da DRC. Posteriormente, outros estudos evidenciaram associação entre aumento da albuminúria e mortalidade geral e cardiovascular, independente da TFG. A etiologia da DRC, apesar de não presente na classificação, possui importante influência no prognóstico dos pacientes e deve ser determinada, quando possível, juntamente com a TFG e albuminúria (1, 3, 25-28).

Figura 3. Classificação por estágios da DRC conforme TFG e albuminúria.

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	Aumento moderado	Aumento grave
				$<30\text{ mg/g}$ $<3\text{ mg/mmol}$	$30\text{-}300\text{ mg/g}$ $3\text{-}30\text{ mg/mmol}$	$>300\text{ mg/g}$ $>30\text{ mg/mmol}$
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			

Legenda: Verde- baixo risco; amarelo- moderado risco; laranja- alto risco; vermelho- muito alto risco.

Fonte: Adaptado; (KDIGO, 2012, p.6).

Além da proteinúria, outros fatores estão associados a progressão da DRC como genética, raça, idade, sexo e controle de comorbidades. A DRC possui taxa de progressão mais rápida entre idosos, homens e afro-americanos (9, 29-31). No diabetes mellitus insulino dependente, o tratamento intensivo retarda o início e a progressão da nefropatia diabética (32). Nos hipertensos, a redução pressórica não somente atenua a progressão da DRC como é também a medida mais eficaz para a redução do risco cardiovascular (33). Nos pacientes obesos, evidencia-se um risco para o desenvolvimento de DRC em indivíduos saudáveis e também um risco para progressão em pacientes com doença renal conhecida (34).

1.4 Complicações da DRC

Um paciente sob a influência de fatores de risco pode apresentar anormalidades na estrutura renal que geralmente precedem as anormalidades funcionais. A DRC é assintomática nos estágios iniciais e, com a sua progressão, os sintomas e as complicações vão surgindo. A DRC atinge todos os órgãos e os sintomas incluem fadiga, hiporexia, náuseas, vômitos, emagrecimento, edema periférico até sintomas mais graves como alterações no nível de consciência, convulsões, dispneia, pericardite e tamponamento cardíaco. Os sintomas geralmente são decorrentes do aumento das toxinas urêmicas e da hipervolemia. As complicações clássicas da DRC incluem anemia, distúrbios eletrolíticos e doença mineral óssea (1, 2, 12). Outras complicações englobam toxicidade a medicamentos, comprometimento cognitivo, aumento da fragilidade, aumento do risco de doença cardiovascular e de infecções. A maioria das doenças é irreversível e possui evolução lenta ao longo de décadas. Outras doenças, entretanto, podem ser reversíveis e/ou apresentam evolução em meses de forma rápida e progressiva. O diagnóstico da DRC é realizado por meio de exames laboratoriais nos estágios iniciais ao se avaliar as comorbidades associadas. Ao longo da progressão da DRC, o diagnóstico é suspeitado quando aparecem os sintomas e as complicações (1, 2, 35-37).

1.5 Encaminhamento ao Especialista e Gerenciamento da DRC

A identificação e encaminhamento precoce de pacientes com DRC ao especialista têm o potencial de reverter, atrasar ou impedir a progressão da doença. Algumas indicações de encaminhamento precoce ao especialista incluem queda abrupta da TFG, progressão da DRC, hematúria não facilmente explicada, hipertensão refratária ao tratamento com quatro ou mais agentes anti-hipertensivos, anormalidades persistentes do potássio sérico, nefrolitíase recorrente ou extensa ou doenças renais hereditárias. As indicações mais comuns podem ser observadas na Figura 4 (1).

O manejo da DRC se baseia no diagnóstico clínico, no diagnóstico etiológico e no estágio da doença. As recomendações baseadas em estágios são cumulativas, pois as recomendações para estágios finais incluem aquelas dos estágios iniciais. De modo geral, os objetivos do manejo da DRC incluem: o tratamento da causa da DRC e das comorbidades e a prevenção e tratamento das complicações da DRC. Tanto os sintomas quanto as complicações clássicas podem ser controlados inicialmente com orientação dietética e com medicamentos (1, 3).

Figura 4. Recomendações de encaminhamento ao especialista.

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

Fonte: Adaptado; (KDIGO, 2012, p.14).

No estágio 5 quando os sintomas e complicações se tornam graves podem ser tratados com alguma TSR ou com tratamento paliativo. As modalidades de TSR utilizadas são: hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal. O estágio 4 se concentra em uma das etapas mais importantes do manejo da DRC que consiste no planejamento e preparação da TSR (1, 2).

O preparo se constitui na confecção de um acesso permanente para a diálise, por meio de uma fístula arteriovenosa (FAV) para a hemodiálise (HD) ou implante de cateter peritoneal. Os pacientes em diálise peritoneal (DP) também devem ser preparados com o treinamento para a realização em domicílio desta modalidade. Em ambas as modalidades citadas devem, quando possível, ter início concomitante do preparo pré-transplante renal. As comorbidades, estilo de

vida e aspectos socioeconômicos do paciente são características que auxiliam na escolha da modalidade dialítica, pois tanto a HD quanto a DP possuem vantagens e desvantagens (38).

1.6 Encaminhamento Tardio ao Especialista

De todos os pacientes encaminhados, em média um terço ou mais apresenta encaminhamento tardio. A definição mais aceita de encaminhamento tardio é aquela em que o paciente apresenta menos de seis meses de tratamento conservador entre a primeira consulta com o nefrologista e o início da diálise. Essa prevalência não se modificou nos últimos anos, apesar dos esforços realizados visando aumentar a conscientização dos médicos, sobre as consequências frequentes e prejudiciais do encaminhamento tardio aos nefrologistas (39).

Alguns fatores possuem maior probabilidade significativa de estarem associados ao não encaminhamento ao especialista como mulheres, acima de 75 anos, não caucasianos, ausência de seguro de saúde, menor nível socioeducacional, não diabéticos e pacientes com múltiplas comorbidades (40-43). Os pacientes encaminhados tardiamente desenvolvem mais complicações da DRC, tais como anemia, doença óssea, hipertensão grave, sobrecarga de volume, hipoalbuminemia e possuem uma baixa prevalência de acesso vascular permanente (1, 40, 44). O encaminhamento precoce está associado ao aumento do uso de eritropoetina podendo inferir que a condução do tratamento da anemia seja melhor alcançado pelo nefrologista (45).

Como já discutido previamente, pacientes com DRC apresentam uma alta mortalidade e, devido a isso, as diretrizes concentram esforços para otimizar o diagnóstico e determinar o momento oportuno de encaminhar estes pacientes ao especialista. Quando se comparam pacientes encaminhados de forma precoce com aqueles de forma tardia, observa-se uma mortalidade quase duas vezes maior no segundo grupo. Em uma metanálise com 22 estudos, houve um aumento significativo da mortalidade geral no grupo referenciado tardiamente (risco relativo 1,99; IC 95%, 1,66 a 2,39, $P < 0,0001$). O risco de morte se estendeu até 1 ano após o início da TSR. Neste mesmo grupo foi observado uma maior duração do internamento hospitalar no momento do início da TSR com uma média de 25,3 dias (IC 95%, 8,0 a 16,1, $P = 0,0007$) comparado a 13,5 dias no grupo encaminhado precocemente (44). Resultados semelhantes foram visualizados em uma revisão sistemática com 27 estudos. Houve uma redução de mortalidade nos pacientes referenciados precocemente em 49%, 41%, 45% e 55% em 3, 6, 12 meses e 5 anos, respectivamente. Neste mesmo grupo, a hospitalização foi 8,8 dias mais curta (IC 95% 8,8 a 10,7, $P < 0,001$) comparado ao outro grupo, podendo estar relacionada

a um melhor preparo para o início da diálise e consequente redução das complicações e internamentos de emergência (45). Além da redução da mortalidade e da duração da hospitalização, o encaminhamento precoce está associado a uma economia de custos e mais anos de vida livre de uma TSR (46).

Em pacientes com DRC avançada, a diálise é idealmente iniciada de maneira eletiva, com o acesso permanente para diálise previamente estabelecido. O encaminhamento precoce se reflete em uma maior prevalência de FAV e uma frequência duas vezes maior de captação de pacientes para a DP. Assim, ressalta-se mais uma vez que um maior tempo de tratamento conservador se traduz em um melhor preparo para TSR e, conseqüentemente, uma maior sobrevida desses pacientes (45).

A realização de uma FAV ou preparação de um paciente para a DP requer um tempo suficiente para educar o paciente em relação a modalidade a ser escolhida, para treinamento do paciente específico da DP, para confeccionar o acesso e avaliar o início do seu uso. A experiência prática demonstra que normalmente há necessidade de 3 a 4 meses para que uma fistula esteja realmente pronta para a diálise (45). Portanto, determina-se que um período de no mínimo três meses no tratamento conservador pré-diálise seja necessário para uma adequada avaliação, educação e preparação da TRS (1). Infelizmente na prática, a capacidade de atendimento terciário dos sistemas de saúde é limitada, explicando em parte o encaminhamento tardio desses pacientes (45).

Um acesso permanente ideal é aquele que fornece um adequado fluxo para o dialisador, apresenta vida útil longa e baixa taxa de complicações. Dos acessos disponíveis, a FAV é aquela que melhor cumpre esses critérios (47). A confecção de fístulas arteriovenosas se depara com várias dificuldades clínicas. A idade do paciente, comorbidades como diabetes, doença cardiovascular (DCV), doença vascular periférica (DVP), histórico de falha de acesso vascular prévia são fatores que influenciam tanto no encaminhamento ao cirurgião vascular quanto na decisão da própria confecção da FAV pelo cirurgião. De fato, a literatura demonstra que estes fatores estão associados a uma menor sobrevida da FAV. Fração de ejeção ventricular esquerda reduzida (FEVE), baixa expectativa de vida e histórico de demência são fatores que levam os cirurgiões a contraindicarem o procedimento. Sabe-se que a criação de uma FAV resulta em alterações hemodinâmicas e, em um paciente com insuficiência cardíaca preexistente, isso pode levar à piora da função cardíaca ou falha da FAV (48).

Na prática, existe um menor número de cirurgiões vasculares dedicados à confecção de FAV e, conseqüentemente, um maior tempo de espera para o procedimento cirúrgico. Algumas diretrizes também recomendam a realização de rotina do mapeamento pré-operatório dos vasos, pois o diâmetro das veias do paciente é um importante fator a se considerar para decisão da elegibilidade de uma FAV. Entretanto, essa recomendação esbarra na dificuldade de acesso a esse exame. Outras dificuldades na prática estão relacionadas ao atraso na decisão da escolha da modalidade, devido ao menor tempo para a educação do paciente, e recusa por parte do paciente em realizar a FAV (48).

O encaminhamento tardio e a deterioração imprevisível da função renal, em pacientes com DRC já conhecida, levam à necessidade de um início urgente e não planejado da diálise. A diálise não planejada por ser definida como a diálise iniciada em um paciente com DRCT sem acesso vascular permanente ou cateter de diálise peritoneal. Um paciente que precisa urgentemente de diálise apresenta sinais e sintomas que não oferecem risco imediato à vida, porém que devem ser tratados de forma precoce, com a condição de se tornarem fatais. Assim, não é possível o uso da FAV, que depende de um período de amadurecimento para se tornar funcional, nem da espera tradicional de 14 dias para o uso do cateter de DP. Por conseguinte, apesar de todos os esforços para planejar o início da diálise, a maioria dos pacientes iniciam a diálise por meio de um cateter venoso central (CVC) temporário (49, 50).

Nos EUA, 80% dos pacientes que iniciaram a HD em 2017 estavam utilizando um CVC. O uso do CVC está fortemente e inversamente associado à duração do acompanhamento nefrológico pré-diálise: aqueles que tiveram acompanhamento por mais de 12 meses, apenas 36,3% tinham CVC. Em contrapartida, 80,5% que tinham CVC não tiveram acompanhamento nefrológico prévio (17). Ademais, o uso de cateteres vasculares está associado a inúmeras complicações.

Existe uma correlação do uso de CVC com aumento de infecções, de mortalidade, de hospitalização e de complicações vasculares como trombozes e estenoses. Em 2011, uma coorte prospectiva evidenciou que as primeiras duas semanas de HD por meio de um CVC estão associadas a um risco elevado de mortalidade e de hospitalização que permanecem elevados nos 90 dias seguintes. O início da diálise com uma fístula foi associado a uma redução do risco de morte precoce em 61%, enquanto a DP diminuiu o risco em 87% (51).

Uma causa significativa de morbidade e mortalidade relacionada ao CVC é a infecção. As infecções relacionadas ao CVC incluem desde infecções localizadas (sítio de saída e túnel)

a bacteremias. No entanto, as bacteremias são as mais importantes clinicamente devido à sua ocorrência comum e ao potencial de se tornar sepse. A incidência das infecções tem associação com duração do cateter, desse modo, a incidência varia entre 0,6 a 6,5 episódios por 1000 dias de cateter. As complicações infecciosas são graves e incluem endocardite, osteomielite, tromboflebite, artrite séptica, espondilodiscite e trombos atriais (52).

Além das infecções, o CVC resulta no aumento de procedimentos vasculares e em um maior risco de diálise inadequada (38). Uma das complicações comuns do CVC é a estenose venosa central, presente em até 41% dos pacientes, e associada a consequências devastadoras a longo prazo como diálise inadequada devido recirculação, prejuízo na maturação de fístulas e síndrome da veia cava superior (53).

Todas essas complicações do CVC provocam um aumento de custos. Uma revisão do faturamento do Medicare, principal financiador de serviços de diálise no EUA, mostrou que os custos anuais totais do primeiro ano para pacientes incidentes em HD usando uma fístula foram mais baixos (US \$ 68.002) em comparação com os cateteres (US \$ 86.927). Assim sendo, o CVC usado como acesso à diálise crônica deve ser minimizado devido à sua alta taxa de complicações e é recomendado, pela Diretriz de K/DOQI, que menos de 10% dos pacientes em hemodiálise tenham cateteres como acesso permanente à diálise crônica (47). Entretanto, o uso de cateteres continua a aumentar, como pode ser visualizado no Brasil, onde a proporção de pacientes em uso de CVC cresceu consideravelmente de 15,4%, em 2013, para 22,6%, em 2017 (14). Diante desse cenário, a diálise peritoneal não planejada, ou também conhecida como de início urgente, vem ganhando interesse e se tornando uma alternativa à hemodiálise não planejada.

1.7 Diálise Peritoneal

A DP é a modalidade de diálise que utiliza o peritônio, uma membrana bastante vascularizada, para a remoção de solutos e água. Por meio de um cateter implantado cirurgicamente no abdome, o qual apresenta um segmento na cavidade peritoneal, uma solução hiperosmolar é infundida e posteriormente drenada. A solução hiperosmolar, rica em glicose, quando infundida na cavidade peritoneal gera um gradiente de concentração. Este gradiente provoca a remoção do excesso de solutos e água dos vasos sanguíneos do peritônio para a cavidade peritoneal. O modelo dos três poros, descrito em 1991 por Rippe *et al.*, assume que a membrana peritoneal apresenta poros de diferentes tamanhos por onde ocorre a passagem de água e de solutos (54).

O processo de troca (infusão e drenagem da solução de glicose) é realizado diariamente de forma manual ou automatizada. Na forma manual, conhecida como diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD), as trocas são realizadas pelo paciente, quatro vezes ao dia, com volume de infusão em cada troca geralmente de 2 litros. Na forma automatizada, conhecida como diálise peritoneal automatizada (DPA), as trocas geralmente são noturnas e realizadas por uma máquina chamada de cicladora. Ambas as modalidades de DP são realizadas em domicílio e executadas pelo paciente ou seu cuidador após um treinamento adequado (54).

A diálise peritoneal oferece algumas vantagens que devem ser consideradas no momento da escolha da modalidade dialítica. Estudos observacionais demonstraram maior sobrevida da DP comparada à HD, principalmente nos primeiros dois anos de terapia dialítica e que, provavelmente, é decorrente da melhor preservação da função renal residual (FRR) (55) (56-58). Pacientes em DP apresentam uma diminuição mais lenta da FRR, que é de suma importância no estágio 5 da DRC, pois está ligada à maior sobrevida a longo prazo em pacientes dialíticos, à redução da pressão arterial e da hipertrofia ventricular esquerda, à melhora do controle volêmico, do estado nutricional e da adequacidade dialítica (59). Os pacientes em DP são também menos propensos a serem hospitalizados no primeiro ano de diálise e os custos com DP são menores quando comparados à HD (60-62).

Em 2005 nos EUA, o gasto médio anual do Medicare foi significativamente menor na DP em relação a HD (US \$ 56.807 versus US \$ 68.253), fato que se confirmou em outras países de acordo com uma revisão sistemática publicada em 2013 (60-62). Ademais, a DP oferece uma terapia domiciliar com maior flexibilidade no estilo de vida e no pré-transplante renal é a modalidade preferível pois está associada à menor incidência de função retardada do enxerto renal (63).

Apesar das vantagens citadas, a DP continua sendo subutilizada em muitos países e várias razões estão associadas como o encaminhamento tardio ao especialista, a falta de infraestrutura adequada e complicações específicas relacionadas à DP. Pelo estudo BRAZPD, dos 607 pacientes transferidos para HD, 65% foram transferidos devido à peritonite, seguido de 19% por falha da ultrafiltração, 13% por disfunção de cateter, 3% por infecção refratária no óstio de saída e 2% por outras causas (64, 65).

No cenário da DP não planejada, a DP raramente é considerada uma opção de diálise e algumas razões são implicadas. Dificuldades na criação de um acesso rápido de DP e preocupações com complicações mecânicas são obstáculos comuns, levando-se em conta a

relativa facilidade no implante de CVC e acesso fácil à hemodiálise (66). Assim, a estratégia de DP não planejada não somente visa aumentar a penetração de pacientes em DP, mas também reduz o uso de CVC e, como já exposto, auxilia na preservação da FRR. Conseqüentemente, leva à redução das complicações relacionadas ao implante de cateteres vasculares temporários e do número de procedimentos cirúrgicos a qual os pacientes são submetidos (49, 67).

1.8 Diálise Peritoneal Não Planejada ou de Início Urgente

Tradicionalmente, o início da DP convencional ocorre após 14 dias da inserção do cateter peritoneal, de forma planejada e eletiva. Este período de espera tem sido recomendado em parte para minimizar o risco de complicações relacionadas ao cateter, principalmente vazamentos pela incisão cirúrgica, e para permitir o treinamento dos pacientes (68). Na DP não planejada ou diálise de início urgente, a definição mais utilizada é aquela em que a DP é iniciada dentro de 14 dias da inserção do cateter peritoneal. No entanto, um paciente que pode aguardar até 14 dias para iniciar a diálise não se configura realmente em alguém com necessidade de início “urgente”. Dessa forma, a melhor definição de DP não planejada, apesar de não existir um consenso, é aquela cujos cateteres são utilizados para diálise entre 48 a 72 horas após a inserção, configurando um início verdadeiramente urgente. Portanto, os pacientes em DP de início urgente são uma mistura daqueles com DRC avançada, conhecida previamente ou não, que se deteriorou inesperadamente e necessitou de um início urgente de DP ao invés da HD que tem sido a abordagem padrão desses pacientes (49, 67).

É importante ressaltar que na presença de hipercalemia, acidose metabólica, ambas refratárias ao tratamento conservador, edema agudo pulmonar ou alterações urêmicas graves, a diálise deve ser iniciada em caráter emergencial, sendo contraindicada a DP de início urgente. Nestes casos, a HD é a modalidade preferida e serve como uma “ponte” ou um modo de diálise temporária até o início da DP, quando o paciente estiver clinicamente compensado (50). O início da DP entre 3 a 14 dias da inserção do cateter ou necessidade de HD para compensação do quadro clínico configura a “DP de início precoce”, um procedimento eletivo e ambulatorial, muitas vezes utilizado de forma rotineira nas clínicas de diálise (67).

Diferente da DP convencional, a DP de início urgente requer o estabelecimento de uma infraestrutura adequada, de uma logística que inclua o rápido implante do cateter peritoneal e o início precoce da diálise, de profissionais capacitados e de um espaço adequado, podendo ser realizada em uma unidade ambulatorial ou hospitalar. O nefrologista é o responsável por orquestrar todo o processo multidisciplinar envolvido. Cirurgiões, radiologistas

intervencionistas e administradores devem ser educados sobre a DP de início urgente, as vantagens do programa e a necessidade de uma resposta rápida a um pedido de colocação do cateter peritoneal. Protocolos são necessários para agilizar o processo de implante do cateter e início da diálise, com o principal intuito de reduzir as complicações mecânicas. Um enfermeiro da unidade de diálise deve ser capacitado para auxiliar as sessões de diálise nos pacientes urgentes e determinar o início do treinamento. No ambiente ambulatorial, há a necessidade de um espaço adequado para as diálises e treinamentos, visível e acessível ao enfermeiro, e que acomode camas ou poltronas permitindo o decúbito dorsal dos pacientes durante a diálise. Assim, uma vez atendidos, estes requisitos para um programa de DP de início urgente permitem uma transição mais tranquila da pré-diálise para a alta hospitalar e terapia domiciliar (49, 69).

1.9 Mortalidade e Falência da Técnica na DP Não Planejada

No âmbito da diálise de início urgente, a comparação entre diálise peritoneal e hemodiálise não tem resultado em diferenças significativas com relação à taxa de sobrevivência dos pacientes. Koch et al (2012) compararam 57 pacientes em HD com 66 em DP, de início não planejados, por um período de 6 meses. Pacientes em HD apresentaram proporção significativamente maior de bacteremia do que aqueles em DP (21,1% versus 3,0%, $P < 0,01$). O risco maior de bacteremia associado à HD possui provável relação com o uso de CVC, pois este acesso foi utilizado em todos os pacientes que realizaram a hemodiálise. Não houve diferenças significativas nas taxas de mortalidade geral, mortalidade cardiovascular, mortalidade por infecção e de hospitalização. A idade elevada no início da diálise foi um preditor significativo da mortalidade geral. Entretanto, o número relativamente pequeno de pacientes e eventos neste estudo limita o poder dos testes estatísticos principalmente ao comparar mortalidades específicas (70).

Jin et al. (2016) também não revelaram diferença significativa na sobrevivência entre os dois grupos (HD 82 pacientes versus DP 96 pacientes). No entanto, demonstraram que a HD de início urgente é um fator de risco para complicações em um período de curto prazo, como infecções, trombose, sangramento e remoção do CVC. Os pacientes em HD apresentaram uma proporção maior de bacteremia nos primeiros 30 dias de diálise principalmente relacionado à infecção por CVC (71). Outros estudos com amostras menores também não encontraram diferença significativa na sobrevivência dos pacientes, sobretudo em pacientes acima de 65 anos (72, 73).

Sabendo-se da sobrevida equivalente das modalidades dialíticas no contexto não planejado e dos menores custos relacionados à diálise peritoneal, tornou-se relevante investigar se esta vantagem econômica também se estenderia ao cenário de diálise não planejada. Assim, um estudo nos EUA em 2014, conseguiu obter tal resposta, coletando informações por meio de entrevistas de enfermeiros e de nefrologistas, de cinco clínicas com experiência em diálise de início urgente, e estimou os custos para DP e HD nos primeiros 90 dias de diálise. Os custos foram agrupados em custos hospitalares, custos de acesso e custos de diálise. Foi estimado um custo por paciente de US \$ 16.398 e US \$ 19.352, para a DP e HD respectivamente, resultando em uma significativa economia de custos na DP não planejada. A economia de cerca de US \$ 2735 foi resultante principalmente do menor custo relacionado à obtenção do acesso peritoneal quando comparado ao vascular (74).

Uma das principais limitações da DP não planejada é referente as complicações mecânicas. O vazamento pericater ou pela ferida operatória, com uma prevalência em torno de 1,9% a 28,8 %, é uma grande preocupação e limita, muitas vezes, o início precoce da DP (75, 76). Até o momento, nenhum consenso publicado foi realizado com recomendações sobre a modalidade ou prescrição ideal na DP de início urgente. Porém, vários estudos recomendam uma prescrição de diálise com baixos volumes de permanência e aumentos de volumes graduais associados à diálise em posição supina (Quadro 1). Estes fatores, ao evitar a pressão intraperitoneal elevada, ajudam a minimizar o risco de vazamento pericater (77).

A modalidade de diálise peritoneal automatizada (DPA) tem se mostrado superior a diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) não somente na remoção de pequenas moléculas de toxinas urêmicas e correção de distúrbios eletrolíticos, mas também na redução da incidência de disfunções relacionadas ao cateter (78, 79).

A migração do cateter também é uma complicação mecânica comum com uma prevalência entre 2,4 a 20% dos pacientes. Pode ser prevenida com um preparo intestinal no pré-operatório e, quando ocorre, geralmente é resolvida de forma espontânea por meio da conduta expectante. Entretanto, o preparo intestinal adequado no pré-operatório é dificultado pelo caráter urgente da diálise e, conseqüentemente, pela falta de tempo hábil para a sua realização. Quando o tratamento conservador frente a essas complicações mecânicas se mostra ineficaz, a reintervenção cirúrgica ou mudança para a HD se torna necessária (80).

Quadro 1. Modelos de prescrições iniciais de DP de início urgente.

Sharma et al. (2008) (81)	CAPD	Volume infusão: 0,5l 3 trocas diárias
Yang et al. (2011)(77)	CAPD	Volume de infusão: 0,5l ≥ 4 trocas diárias
Liu et al. (2014) (82)	CAPD DPA	Volume de infusão: 0,75-1,2l 3 ou 4 trocas diárias Volume de infusão: 0,75-1,2l 6 a 7 ciclos
Dias et al. (2017) “DP de alto volume” (83)	DPA	Volume de infusão: 30ml/kg Tempo total da cicladora: 24h
Nayak et al (2018) (84)	DPA	Volume de infusão: 0,5-0,75l Tempo de permanência: 30-45min Volume total da solução: 10-15l Tempo total da cicladora: 8-10h Sem último volume de infusão
Artunc et al. (2019) (85)	DPA	Volume de infusão: 1l Volume total da solução: 5-10l Tempo total da cicladora: 10h Volume tidal: 50-70% Último volume de infusão: 0,5l

Além dos fatores acima citados, diferentes técnicas cirúrgicas de ancoragem, utilizando sutura em bolsa na membrana peritoneal para fixar o cateter, foram descritas com a finalidade de reduzir o risco de complicações mecânicas (77, 81, 86). Mahmoud et al. (2019) comparou o implante do cateter por meio da orientação radiológica e da laparoscopia e demonstrou que ambas as alternativas são eficazes, com complicações e taxas de remoção semelhantes (87). Da mesma forma, um trabalho multicêntrico dos EUA que comparou o implante do cateter de diálise peritoneal por laparoscopia, laparotomia e percutânea, também não demonstrou diferenças significativas com relação às complicações mecânicas (88). Portanto, a escolha da técnica deve depender da experiência do centro de diálise, do nefrologista, cirurgião ou intervencionista responsável pelo implante (49, 87).

Um dos primeiros estudos comparando DP não planejada (58 pacientes) com DP planejada (88 pacientes) demonstrou que o número de complicações mecânicas no primeiro grupo foi significativamente maior e, conseqüentemente, houve uma maior necessidade de substituição cirúrgica dos cateteres (28,9% versus 7,7%, $P < 0,01$ e 19,2% versus 3,9%, $P < 0,02$). Deslocamentos do cateter e vazamentos foram as principais complicações mecânicas. A infusão de grandes volumes intraperitoneais, em torno de 1,2 a 1,5l, e a ausência de preparo

intestinal pré-operatório foram justificativas levantadas pelos autores para explicar a alta taxa de complicações mecânicas. Entretanto, apesar dessa maior taxa, maior idade dos pacientes e maior número de comorbidades, não houve diferenças significativas quanto à falência da técnica e às complicações infecciosas. A sobrevida da técnica em 3 meses foi de 86% e 90% para DP não planejada e planejada, respectivamente (89).

See et al. (2016) por meio de um estudo caso controle observaram que os pacientes que iniciaram a DP dentro de 14 dias do implante do cateter peritoneal eram mais propensos a desenvolver vazamentos e migração do cateter (12% versus 1%, $P = 0,047$), não apresentando também diferença significativa quanto à taxa de complicações infecciosas e à taxa de falha técnica quando comparados com a DP convencional. A maioria das complicações mecânicas foram tratadas e resolvidas de forma conservadora com menores volumes de permanência ou interrupção temporária da terapia (80).

Liu et al. (2014) estudaram 657 pacientes divididos em três grupos (<7 dias entre o início da diálise e o implante do cateter peritoneal, 8 a 14 dias e > 14 dias) e demonstraram uma incidência significativamente maior de disfunção de cateter no primeiro grupo quando comparados ao terceiro grupo (8,4% versus 1,7%, $P = 0,004$). O período mais curto entre a inserção do cateter e o início da diálise não interferiu na sobrevida da técnica, porém a disfunção de cateter e a peritonite foram fatores preditores independentes para a falha técnica. Foram utilizados volumes de infusão iniciais de 0,75 a 1,2l, com 3 a 4 trocas diárias na DPAC e 6 a 7 ciclos na DPA. O volume de infusão rapidamente era aumentado para 2 litros na segunda semana do implante. A progressão rápida para um alto volume de infusão poderia induzir a flutuação do cateter e aumento da pressão intraperitoneal provocando deslocamentos e vazamentos. Não houve diferença significativa entre os grupos com relação a taxa de peritonite. Entretanto, devido ao possível viés de seleção, os dados basais dos pacientes não eram comparáveis (82).

Em 2017, um estudo randomizado foi suspenso de forma precoce por demonstrar que a DP quando iniciada em uma semana do implante do cateter, comparada com 4 semanas, estava associada a um risco significativamente maior de vazamentos pericater (28,2% versus 2,4%, $P = 0,001$), porém não estava associada a um risco maior de falha técnica. Os vazamentos ocorreram com mais frequência em diabéticos e poderiam ser explicados pelas alterações no processo de cicatrização de feridas nestes pacientes. Além disso, altos volumes de infusão e aumentos graduais rápidos destes volumes foram utilizados. Os pacientes iniciavam a diálise

com um volume de infusão estabelecido em 1 L no primeiro dia, 1,5 L no segundo dia e 2 L já no terceiro dia, por meio de 4 trocas manuais diárias. Taxas de infecções foram semelhantes entre os grupos e não tiveram associação com os vazamentos (76).

Pacientes jovens, menor nível de albumina e hemoglobina, sexo masculino, história prévia de cirurgia abdominal, peso elevado, nefropatia diabética e curto período de amaciamento foram alguns fatores que evidenciaram associação com complicações mecânicas (77, 82, 90-92).

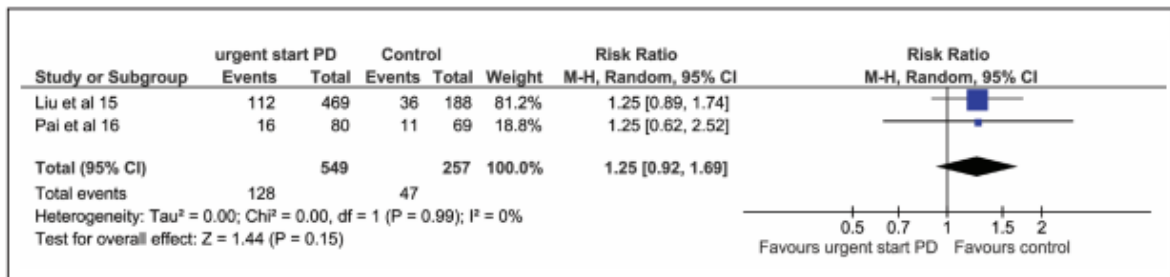
Vários outros estudos não demonstraram maior taxa de complicações mecânicas na DP não planejada, porém foram realizados a partir de amostras menores de 100 pacientes (66, 81, 84, 85, 88, 93, 94). Yang et al. (2011). foi o único estudo com uma amostra maior que não encontrou diferença significativa de complicações mecânicas e infecciosas entres os grupos estudados. Os grupos eram constituídos de 226 pacientes que iniciaram DP com menos de 14 dias do implante do cateter peritoneal e 84 pacientes com mais de 14 dias do implante. A técnica cirúrgica com implante de cateter Tenckhoff no subcutâneo na forma de túnel invertido em “U” com uma sutura em bolsa na bainha do reto posterior e o aumento gradual do volume do dialisato foram as duas razões levantadas que explicariam a baixa taxa de complicações mecânicas (77).

De modo geral, pode ser observado que os estudos que resultaram em menores taxas de vazamentos utilizaram baixos volumes de infusão iniciais e foram cautelosos ao incrementar volumes adicionais diários. Com relação às complicações infecciosas principalmente a peritonite, ao contrário da percepção comum de que o uso precoce do cateter pode resultar no aumento do risco de infecção, até o momento não foi evidenciado associação com a DP não planejada (77, 80, 82, 84, 85, 89, 91, 93, 95). De mesma forma, não foi evidenciado correlação entre vazamentos e infecções (76).

Quanto à sobrevida dos pacientes ao comparar DP planejada com DP não planejada, poucos estudos avaliaram esse desfecho. Uma metanálise de 2019 estudou a mortalidade como desfecho primário, porém somente dois estudos incluídos relataram este desfecho (Figura 5). O primeiro estudo constituído de 149 pacientes (DP não planejada 80 versus DP planejada 69) e o segundo estudo de 657 pacientes (< 7 dias: 344, 8 - 14 dias: 137, > 14 dias: 176). Ambas foram coortes retrospectivas realizadas em centros únicos. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos exposição e controle (RR: 1,25, IC 95%: 0,92 a 1,69; P = 0,99) (96).

Wojtaszek et al. (2019) foi o único estudo que encontrou uma sobrevida reduzida nos primeiros 90 dias de diálise na DP de início urgente (14 versus 1,1%, $P < 0,0001$). Apesar da pior função renal, menor nível sérico de albumina e de hemoglobina dos pacientes no início do tratamento na DP não planejada, o índice de comorbidades de Charlson foi o único preditor significativo de morte encontrado nestes primeiros 90 dias de tratamento dialítico (HR 1,6, IC 95%: 1,06-, $P = 0,02$)(91). Idade avançada, hipoalbuminemia, nefropatia diabética, nefropatia hipertensiva e maior índice de comorbidades de Charlson foram alguns fatores identificados que demonstraram associação com a sobrevida do paciente (82, 97).

Figura 5. *Forest plot* de mortalidade entre os participantes com DP de início urgente versus o controle.



Fonte: (X.J. ZANG, 2019, p.2163).

Os trabalhos acima citados, em sua maioria, foram observacionais retrospectivos com dados decorrentes de centros únicos e utilizaram diferentes definições de DP de início urgente. Poucos avaliaram fatores de risco para falência da técnica além das complicações mecânicas e infecciosas. Dos três estudos que avaliaram mortalidade, dois apresentaram dados incomparáveis. Recentemente, um estudo brasileiro com uma amostra de 72 pacientes comparou a DP de início urgente com DP de início precoce. Apesar de não ter avaliado sobrevida do paciente e da técnica, não demonstrou um aumento de risco para complicações mecânicas nos primeiros 30 dias e da taxa de hospitalização e de saída dos pacientes em 6 meses (94). A DP de início urgente é uma modalidade de diálise relativamente nova, cada vez mais utilizada, cujos desafios são inúmeros na prática. Portanto, apesar das vantagens expostas acima, mais estudos se fazem necessários para o seu maior entendimento.

2. JUSTIFICATIVA

O uso precoce do cateter de diálise peritoneal em teoria poderia se associar a um risco mais elevado de complicações mecânicas (principalmente extravasamento pela ferida operatória) e infecciosas que poderiam se associar a um maior risco de falência da técnica e, conseqüentemente, a um maior risco também de mortalidade. Apesar disso, o uso precoce frequentemente é necessário devido indicações urgentes e por isso o termo diálise peritoneal de início urgente (*urgente-start peritoneal dialysis*) foi criado.

As experiências de alguns centros têm sido relatadas na literatura e em geral não confirmaram o risco mais elevado que se imaginava. Entretanto esses estudos se restringem a experiências de um único centro e/ou possuem um número pequeno de casos. Além disso, muitos estudos utilizaram definições ultrapassadas de DP de início urgente. Nosso estudo se baseia em uma coorte multicêntrica que pretende confirmar se a sobrevida do paciente e sobrevida da técnica é semelhante nos pacientes que usaram precocemente o cateter de DP e naqueles que usaram o cateter no tempo habitual.

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

Comparar os resultados dos pacientes que iniciaram a diálise após o implante do cateter de DP de forma urgente com os pacientes que iniciaram a DP de forma não urgente.

3.2 ESPECÍFICOS

- a) Descrever as características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes do grupo de DP de início urgente, DP de início precoce e DP de início convencional.
- b) Descrever as principais causas de mortalidade e de falência da técnica entre os grupos.
- c) Determinar a taxa de incidência de eventos (morte, falha técnica e infecção relacionada a DP).
- d) Comparar a taxa de falência da técnica entre os grupos.
- e) Comparar a taxa de mortalidade entre os grupos.
- f) Comparar a taxa do evento composto (falência da técnica + mortalidade por todas as causas) entre os grupos nos primeiros 90 dias de terapia com DP.

4. HIPÓTESE

A diálise peritoneal de início urgente não está associada a uma taxa maior de eventos adversos como falência da técnica e mortalidade quando comparada a diálise peritoneal iniciada de forma precoce e convencional.

5. MÉTODOS

Esse é um estudo baseado em uma coorte prospectiva e que incluiu pacientes incidentes em diálise peritoneal em 122 clínicas do Brasil entre dezembro de 2004 e janeiro de 2011. Os dados foram coletados prospectivamente e eram reportados mensalmente para um centro coordenador na Pontifícia Universidade Católica do Paraná, (PUC-PR) através de um software desenvolvido especificamente para esse projeto (PDNet). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local da (PUC-PR), registro nº 448. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido concordando em participar do estudo e foram acompanhados até o abandono ou ao final do estudo em janeiro de 2011.

Foram coletados dados demográficos (ao entrar no estudo), clínicos e laboratoriais (mensalmente). Entre as covariáveis capturadas pelo banco e de nosso interesse nesse estudo como potenciais fatores de confusão temos idade, sexo, raça, presença de diabetes, presença de hipertensão, alfabetização (categorizada em 2 grupos- menos de 4 anos ou 4 ou mais anos de estudo formal), renda familiar, histórico de hemodiálise e transplante antes da DP, modalidade de DP inicial, doença arterial periférica, doença arterial coronariana, índice de massa corporal, pressão arterial sistólica e diastólica, função renal residual no início do estudo (definida como um volume diário de urina > 100ml), experiência do centro (medida por paciente-mês), cuidados pré-diálise (definido como pelo menos 3 meses de tratamento com um nefrologista antes do início da diálise) e dados laboratoriais incluindo hemoglobina, potássio e fósforo. Os dados relativos ao primeiro momento do uso do cateter de diálise peritoneal foram incluídos no banco de dados somente a partir de 2008 em decisão do comitê organizador do estudo.

Seguindo as classificações mais recentes na área, os pacientes foram divididos em 3 grupos: Grupo 1 (início urgente) iniciou DP dentro de 72h após a inserção do cateter, Grupo 2 (início precoce) entre 72h e 2 semanas e Grupo 3 (convencional) aqueles que usaram o cateter de DP após 2 semanas de sua inserção.

Os critérios de inclusão nesse estudo são amplos, idade maior que 18 anos, pacientes incidentes em DP (iniciando a terapia de DP no mesmo momento em que foram incluídos no estudo) e presença de dados válidos referente ao implante e início da diálise.

5.1 Análise Estatística

As variáveis contínuas serão relatadas como média \pm desvio padrão para variáveis distribuídas normais ou mediana e intervalo interquartil para variáveis não paramétricas. As variáveis categóricas serão apresentadas como frequências ou porcentagem.

O resultado primário de nosso trabalho é um desfecho composto de mortalidade por todas as causas e falha da técnica nos primeiros 90 dias de terapia. Além disso, a mortalidade por todas as causas e a falha técnica serão analisadas separadamente, usando três modelos diferentes: regressão de Cox, risco competitivo de Fine e Gray e uma análise multinível em três níveis. A falência da técnica foi definida como transferência definitiva para hemodiálise por qualquer motivo. Os pacientes vivos no final do estudo serão tratados como censurados em todos os modelos e aqueles que abandonaram o estudo por qualquer outra causa diferente do resultado de interesse serão tratados como um evento competitivo na análise de risco competitiva. Os níveis de árvore da análise multinível são o paciente (1º nível), a clínica de diálise (2º nível) e a cidade onde a clínica está localizada (3º nível). Os modelos multivariáveis serão compostos pelos grupos predefinidos, fatores de confusão com um valor alfa $<0,10$ na análise univariada e pelos fatores de risco tradicionais que não correspondem a um valor alfa $<0,10$ na análise univariada. Na sequência, foi executado um teste de probabilidade para definir quais variáveis melhor se ajustaram ao modelo final. Todas as análises foram realizadas no software STATA 14.0 e o nível de significância estatística definido por um valor de alfa de 0,05.

6. ARTIGO

OUTCOMES IN PATIENTS WITH EARLY USE OF PERITONEAL DIALYSIS CATHETER – A MULTICENTER COHORT STUDY

Kellen Thayanne Hangai¹; Roberto Pecoits-Filho¹; Peter Blake ²; Daniela Peruzzo da Silva¹; Pasqual Barretti³; Thyago Proença de Moraes¹

¹ *Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR). Curitiba. Brazil;* ² *Keele University, School of Primary, Community and Social Care;* ³ *Universidade Estadual Paulista (UNESP). Botucatu. Brazil; on behalf of the BRAZPD Investigators.*

Running title:

Early use of PD catheter

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: Nephrology; Catheter; Peritoneal Dialysis; Urgent-start PD; Early-start PD

INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is a silent condition that frequently progress to advanced kidney failure without or with minor symptoms. Unplanned dialysis is inevitably the consequence of this process if the patient overcome all obstacles and survive to electrolyte disturbances, hypervolemia, uremia and other consequences associated to CKD. Late referral is the term used to describe this situation and the most accepted definition is the initiation of a kidney replacement therapy (KRT) within 6 months of the first consultation with a nephrologist. Late referral is common, with an incidence that ranges from 30 to 80% (1), and contribute to increase mortality rates, morbidity, hospitalization and costs (2-4).

Individuals that start unplanned dialysis are more likely to be treated with hemodialysis (HD) using a temporary central venous catheter (CVC) (5,6). The later is considered a factor linked to poor outcomes and this is one of the reasons that peritoneal dialysis (PD) has been proposed as an alternative KRT when an unplanned dialysis cannot be avoided (5,7). Over the past decade several authors described their centre's experiences with unplanned PD and the term urgent-start PD was created (7,8). The studies comparing urgent-start PD with conventional HD found equivalent results in terms of patient survival and even a lower risk of bacteremia with PD (9-11). However, the definition of urgent-start PD was not standardized in the first reports and varied from hours to 2 weeks. Only recently the definition of urgent-start PD took shape and was established as the use of the catheter up to 72h after the insertion whilst those between 3 to 14 days were named as early-start PD (12).

No study of our knowledge compared clinical outcomes between urgent-start, early-start and conventional start of PD. The aim of our study is to compare urgent-start PD with early-start PD and conventional start of PD in terms of a composite outcome of patient survival and technique failure, and metabolic control in a multicentric cohort of PD patients.

METHODS

This is a prospective, multicentric, cohort study that started to include PD patients between November 2004 to January 2011 from 122 PD clinics of Brazil. The aim of our study is to analyze whether the early use of the PD catheter is associated with more adverse events, including mortality and technique failure. Patients were divided in 3 groups: Group 1 (Urgent Start) initiated PD within 72h of the catheter insertion, Group 2 (Early Start) between 72h and 2 weeks and Group 3(Conventional) those who used the PD catheter after 2 weeks of its insertion.

Data were collected prospectively and then reported monthly to a central computer using a specific software designed to the study. We collected demographic and clinical data when the patient was included in the study (baseline). Laboratorial and clinical data were also collected and reported every month except for residual renal function that is available in the baseline. Data on the interval between catheter insertion and the first PD dialysis started to be recorded in 2008.

The eligibility criteria for this study was all adult (> 18 years old) patients, incident in PD (starting PD therapy in the same moment they were included in the study) and with valid data on catheter insertion and its first use.

The variables captured were age, gender, history of diabetes, hypertension, previous chronic hemodialysis, previous renal transplantation, peripheral artery disease, coronary artery disease, first PD modality, pre-dialysis care (defined as at least 3 months of treatment with a nephrologist before the initiation of dialysis), literacy (categorized in 2 groups with less than or with 4 or more years of formal study), residual renal function (defined as a daily urine volume > 100ml), body mass index, center experience (in patients-month) and the laboratory data as continuous variable. Center experience was measured by patient-months, i.e., the cumulative follow-up time of all patients from a center was obtained and the result divided by the number of years the center participated in the study.

Statistics Analysis

Continuous variables will be reported as mean \pm standard deviation for normal distributed variables or median and interquartile range for non-parametric variables. The primary outcome of our work is a composite endpoint of all-cause mortality and technique failure within the initial 90 days of therapy. In addition, both all-cause mortality and technique failure will be analyzed separately using three different models: Cox regression, competing risk of Fine and Gray and a 3-level multilevel analysis. Patients alive at 3 months will be treated as censored in all models and those who dropped the study for any other cause different from the outcome of interest will be treated as a competing event in the competing risk analysis. The tree levels of the multilevel analysis are the patient (1st level), the dialysis clinic (2nd level) and the city where the clinic is located (3rd level). The multivariable models will be composed by the pre-defined groups, confounders with an alpha value < 0.10 in the univariate analysis and from traditional risk factors that doesn't match an alpha value <0.10 in the univariate analysis.

In the sequence we will perform a likelihood test to define which variables best fit the final model.

RESULTS

We included 509 patients with valid data. These patients were distributed in 68 PD clinics. The characteristics of the study population were in general similar to the original BRAZPD cohort except for the prevalence of patients with previous hemodialysis, which was less frequent in this work (**Table 1**). Mean age of the population was 61 ± 16 , males were 52% and 46% had diabetes. The groups were composed as follows: Urgent-start group with 170 patients, early-start group with 153 patients and the Conventional group had 186 patients.

The groups were similar in the majority of its clinical and demographic characteristics. Two variables had marked differences between groups: center experience was lower for the groups Urgent and Early-start compared to the Conventional group; and the prevalence of patients with pre dialysis care lower for the Urgent-start group compared with the other two.

There were 25 events, of which 12 deaths and 13 transferences to HD, with a total follow-up time of 1393.3 months. The survival curves of the three groups were proportional during the first 90 days and without statistical difference (log rank 0.21) (**Figure 1**).

So, the overall incidence rate of events was 17.9 per 1000 patient/month (CI95% 12.1 to 26.5). The raw incidence rate of events (per 1000 patient/month) within the groups were 23.4(13.0 to 42.3) for the urgent-start group, 21.9(11.4 to 42.2) for the early-start group and 9.7 (4.0 to 23.4) for the conventional-start group. The causes of death and technique failure within groups are described in **Table 2**. Cardiovascular death was the main cause of death in all groups and refractory peritonitis was responsible for the drop out of 4 patients in the Urgent-start subgroup but none in the other 2 groups.

The best fit model for the composite outcome was composed by the variable of interest, the presence of residual renal function, history of pre-dialysis care and anemia. Patients with RRF had a 74% risk reduction for the event (HR0.24 CI95% 0.11-0.52) while patients that had seem a nephrologist for more than 3 months before dialysis had a tendency of 57% risk reduction in comparison with patients without a pre dialysis care (HR 0.43; CI95% 0.18-1.01). Anemia patients had an increased risk for the event (HR 3.30; CI95% 1.40-7.80). **Figure 2** summarize the risk for the composite event using three distinct survival models (Cox, competing risk and a multi-level analysis).

Laboratory data was similar between groups at baseline and the pattern of metabolic control after 3 months also followed a similar pattern. In average, approximately 40% had anemia at baseline and this number reduced almost by half after 3 months. The pattern was the same for all subgroups (**Figure 4**). A similar behavior occurred for hyperkalemia and hyperphosphatemia. The percentage of hyperkalemia at baseline was 18% and reduced to 8% in 3 months whilst for hyperphosphatemia the prevalence diminished from 36% to 20%.

In terms of PD related infections there were 53 events distributed as follows: 8.8%(n=15), 8.5%(n=13) and 13.5%(n=25) respectively for the Urgent, Early and Conventional group. There was no increased risk for any PD related infection between groups in comparison to the conventional group (Urgent: OR 0.62; CI95%0.31-1.22; Early: OR 0.60; CI95%0.29-1.21). The incidence ratio of events is presented in **Figure 3**. We also tested for interactions for several potential confounders and the results between groups were homogeneous (**Figure 5**).

DISCUSSION

In one of the largest studies derived from a national PD cohort, we report that urgent-start PD is not associated with lower short-term patient survival and technique survival neither with different metabolic control in comparison to early-start and conventional-start PD.

Urgent or unplanned dialysis is common and has been used for years for patients with ESKD. Typically, these patients have worst outcomes and were either late referred to a nephrologist or had some acute, and impossible to predict, complication. In this setting, several studies associate this situation with bad clinical results, which have been largely attributed to the use of temporary hemodialysis catheters and to an inadequate metabolic control preceding the initiation of chronic dialysis (13).

In Brazil, this situation is very common and the need for unplanned dialysis is high. There is no reliable data in the country to measure the incidence of unplanned initiation of dialysis in ESKD patients. The number is likely heterogeneous because its continental dimension and the remarkable social cultural differences across regions. However, in the capital of the wealthiest state in the country, the need of unplanned dialysis was reported to be around 60% more than 2 decades ago (14). The situation has deteriorated over the past 25 years for reasons linked to the lack of policies to tackle financial issues faced by dialysis centers and the inability to predict the increase in the number of patients to come. The number of facilities remained stable over decades whilst the incidence and prevalence of ESKD patients raised by

36,7% and 44,7 from 2008 to 2018, the proportion of patients using CVC increased from 15.4%, in 2013, to 22.6%, in 2017 (15-17). The demand started to overcome the installed HD capacity and unplanned PD proved to be a good solution. In our study, 63% of patients who started PD did so using the PD catheter in the first 2 weeks after catheter implantation. It is important to note, however, that we cannot consider all of them to be unplanned dialysis patients because some individuals from the Early-start group may be elective patients depending of the clinic (12). For this reason, the robust multilevel approach used is important to diminish the impact of such issues.

The drop-out at 90 days of our population was 7.4% and Urgent-start PD was not associated with a higher risk of the composite event. Death was twice more common than technique failure, and the specific causes of events were similar between groups (**Table 2**). **Figure 1** depicts the Kaplan Meier curve and we can see that no difference was observed between groups. The curves were very close in the first 4 weeks and one may have the impression that the curves seemed to drift apart after 30 days but no statistical significance was reached. In addition, long-term results didn't change in comparison to the results reported for short-term outcomes (see supplemental file). These findings reinforce the results of our predecessors that unplanned PD dialysis is not associated with more adverse events, namely mortality and technique failure (9,10, 18-23).

Infection is one of the main concerns related to Urgent-start PD because some inherent characteristics of this subgroup. For example, the careful choice of the location of the exit site in these patients may not be made with the care recommended by the ISPD to facilitate its future cleaning and to reduce the chance of inadvertent trauma by the belt (24).

Moreover, the recommended period of occlusion of the incision for 3 to 5 days to allow epithelization and healing is not respected. But Pal and coworkers in a retrospective study of 149 patients didn't find a higher risk for those that used the catheter although they divided the population using the threshold of 2 weeks (19). Also, in a small single center study, Nayak et al demonstrated good results in terms of catheter dysfunction and peritonitis rates but in only 56 patients (20). Our study found similar results with the two before-mentioned studies. The risk of PD related infection was similar between Urgent and Early-start and even lower when compared to patients from the Conventional-group.

Finally, because late referred patients have no previous adequate orientation from nephrologists, metabolic disturbances may be more common in these individuals. In our study

we noted that the prevalence of anemia, hyperkalemia and uncontrolled hypertension were similar between groups. In contrast, patients in the Urgent-start group had a higher prevalence of hyperphosphatemia compared to the other two groups (Figure 4). Nevertheless, after 90 days all groups achieved similar levels of metabolic control: the prevalence of anemia and hyperphosphatemia dropped almost 50% reaching 20% of the population in average whilst hyperkalemia dropped 50 to 75% and get to values between 5 and 11%. At 90 days there was no significant change in the pattern of patient with systolic blood pressure above 140mmHg or diastolic blood pressure above 90mmHg.

Our study has some limitations, most related to its observational design and consequently the impossibility to infer cause-effect; we don't have details on the indication of the unplanned dialysis and this is particularly important for the Early-start group because some centers may have the routine of start PD within this period; the database didn't captured whether some individuals needed a few sessions of HD and finally we lack information about the structure of the PD centers that could be useful to interpret our results. Nevertheless, our study is the only of our knowledge to adjust the results using a multi-level approach.

In conclusion, unplanned PD seems to be a safe and feasible option of treatment for non-dialysis ESKD patients in urgent need of dialysis. Its implementation may contribute to reduce the burden over the higher demand for dialysis in some countries, reduce the costs for being more attractive financially and finally improve the penetration of PD. Finally, randomized controlled trials are needed to confirm these results.

Table 1. General characteristics.

Variable	BRAZPD cohort	Study population	Urgent-start	Early-start	Conventional
Age	59±16	61±16	59±17	64±15	61±15
Hypertension (yes)	73%	77%	80%	78%	75%
Center experience (pt-month)	42±25	46±26	43±23	43±25	52±28
Coronary artery disease (yes)	21%	24%	24%	18%	28%
Diabetes (yes)	44%	46%	47%	45%	47%
Gender (Male)	48%	52%	56%	50%	51%
Literacy (<4 years)	55%	64%	63%	65%	65%
Initial PD modality (APD)	46%	58%	59%	48%	64%
Peripheral artery disease (yes)	21%	15%	15%	10%	18%
Pre-dialysis care (yes)	51%	59%	48%	64%	65%
Previous hemodialysis (yes)	36%	6%	4%	4%	11%
Previous transplantation (yes)	2%	1%	1%	0%	1%
Race (White)	64%	71%	73%	76%	65%
Clinical					
BMI < 18.5kg/m ²	6%	3%	2%	3%	4%
>25kg/m ²	43%	46%	49%	49%	41%
Systolic BP (mmHg)	138±24	136±24	136±24	137±24	136±23
Diastolic BP (mmHg)	83±13	82±14	82±13	82±14	82±14
Laboratorial					
Hemoglobin(mg/dl)	10.6±2.0	10.5±1.9	10.4±2.1	10.5±1.9	10.4±1.8
Phosphate (mg/dl)	5.2±1.6	5.2±1.7	5.5±1.7	5.0±1.6	5.1±1.7
Potassium (mEq/L)	4.7±0.9	4.7±0.9	4.8±1.0	4.5±0.8	4.7±1.0

Table 2. Causes of events per group within 90 days of therapy.

Causes of death	Urgent-start <i>%(n=5)</i>	Early-start <i>%(n=5)</i>	Conventional-start <i>%(n=2)</i>
Cardiovascular	40 (2)	40 (2)	50 (1)
Pulmonary edema	20 (1)	-	-
Peritonitis	20 (1)	20 (1)	-
Sepsis not related to PD	-	40 (2)	50 (1)
Other causes	20 (1)	-	-
Causes of technique failure	<i>(n=6)</i>	<i>(n=4)</i>	<i>(n=3)</i>
Ultrafiltration problems	-	50 (2)	67 (2)
Refractory peritonitis	67 (4)	-	-
Others	-	25 (1)	-
Catheter dysfunction	33 (2)	25 (1)	33 (1)
Refractory exit-site infection	-	-	-

Note: The time at risk for the 3 groups was respectively: 469.5, 410.0 and 513.8 months.

Figure 1. Kaplan Meier curve: composite event of death and technique failure.

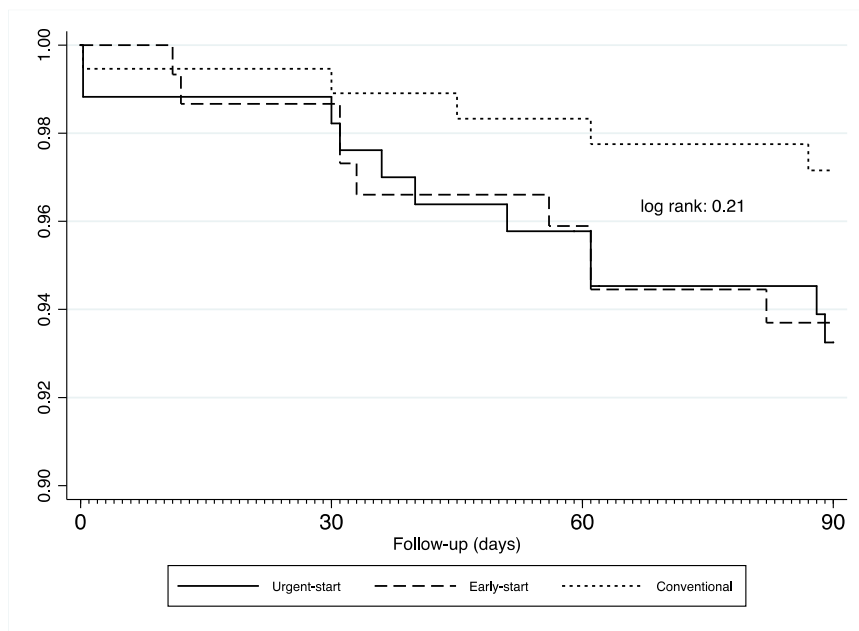


Figure 2. Risk of a composite endpoint of mortality and technique failure within 90 days after PD initiation using 3 different models.

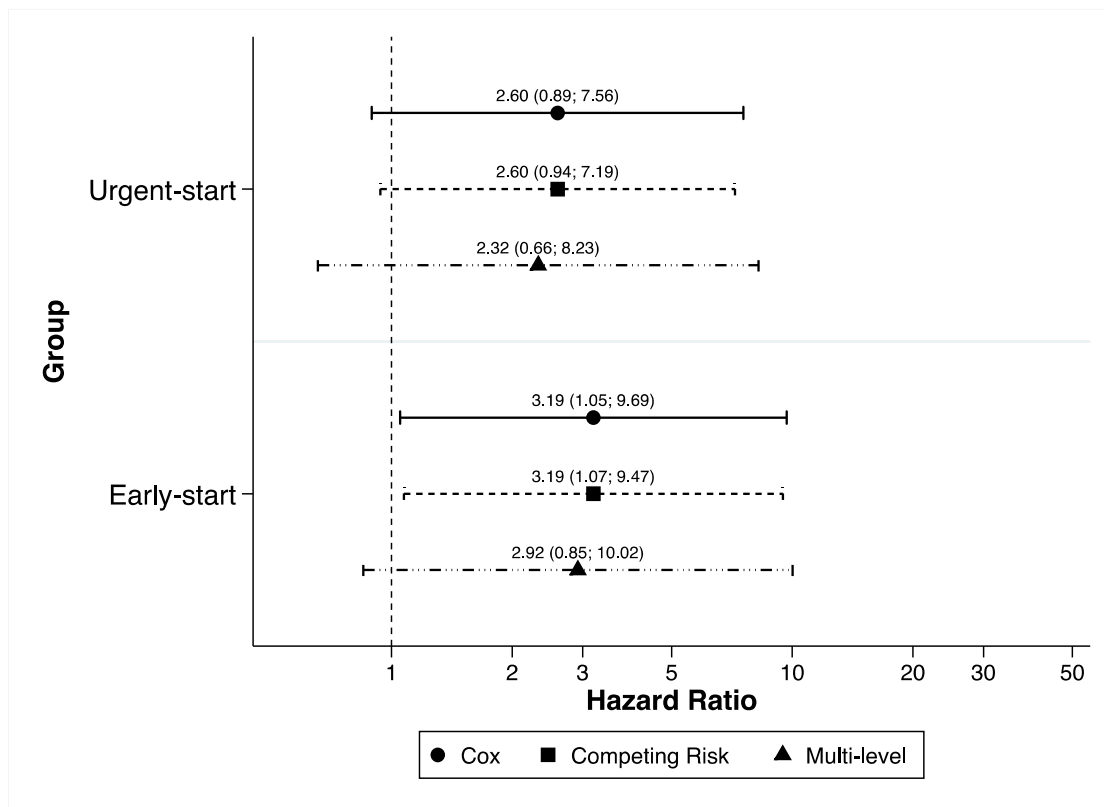
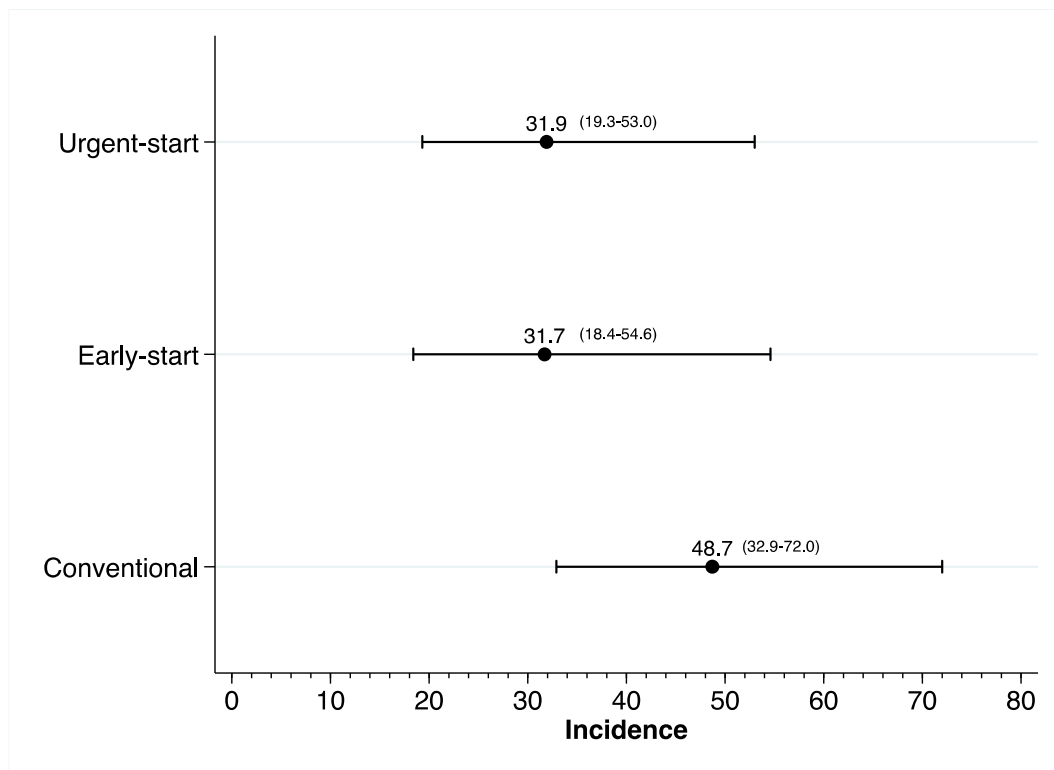


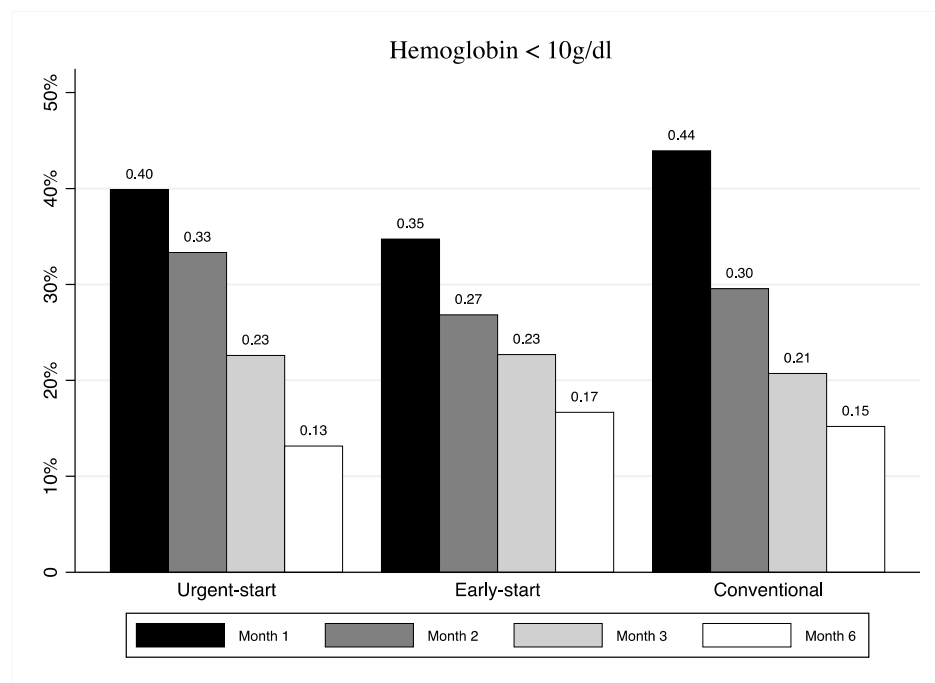
Figure 3. Incidence of any PD related infection within 90 days of therapy.



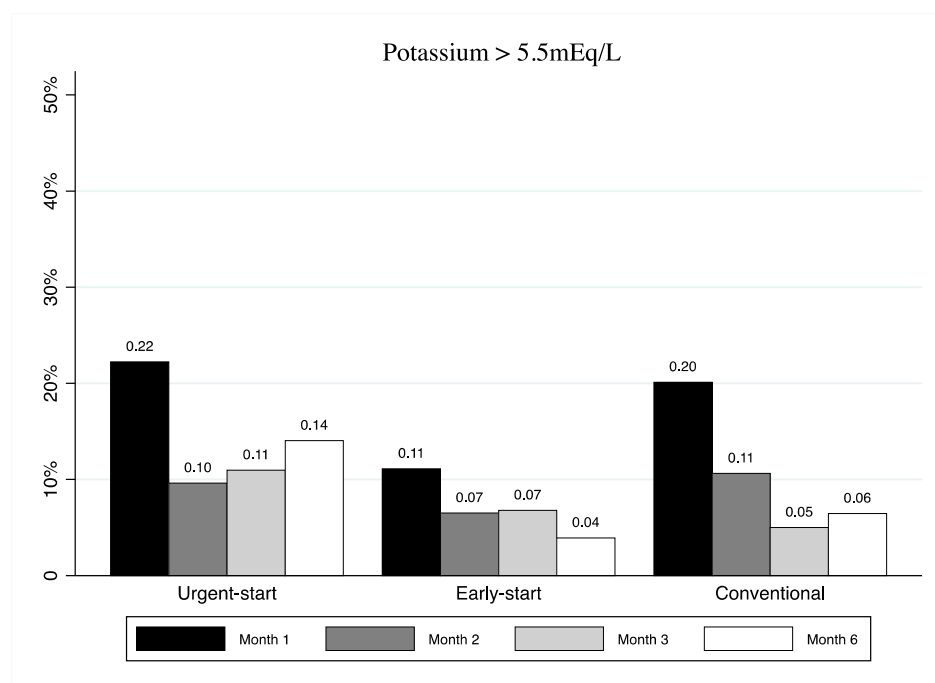
Note: The incidence was measured in episodes of PD related infection (peritonitis + exit-site infection) per 1000 patient-months.

Figure 4. Prevalence of patients with laboratory values out of recommendations in the first 6 months of therapy.

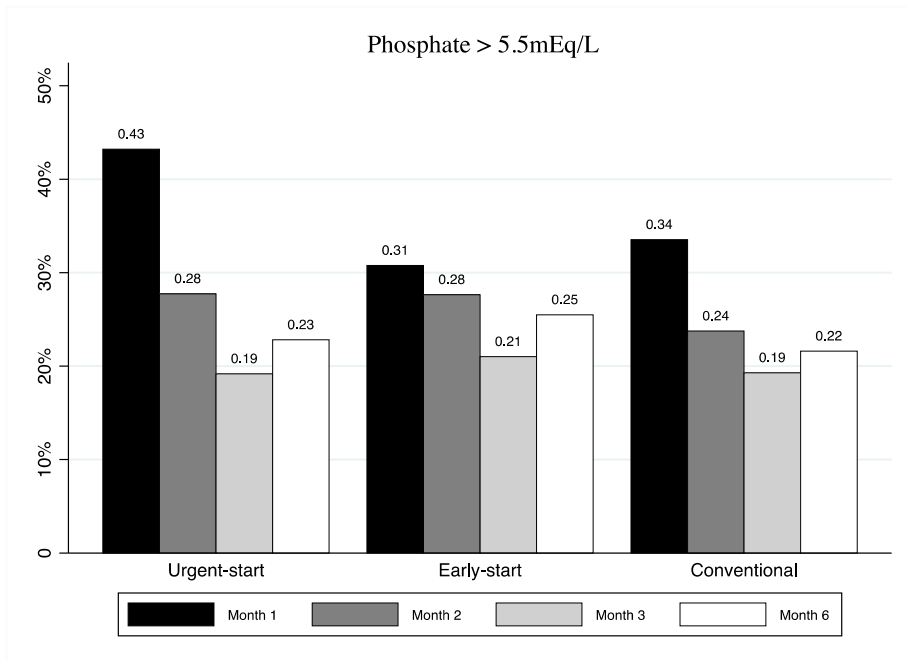
A. Hemoglobin.



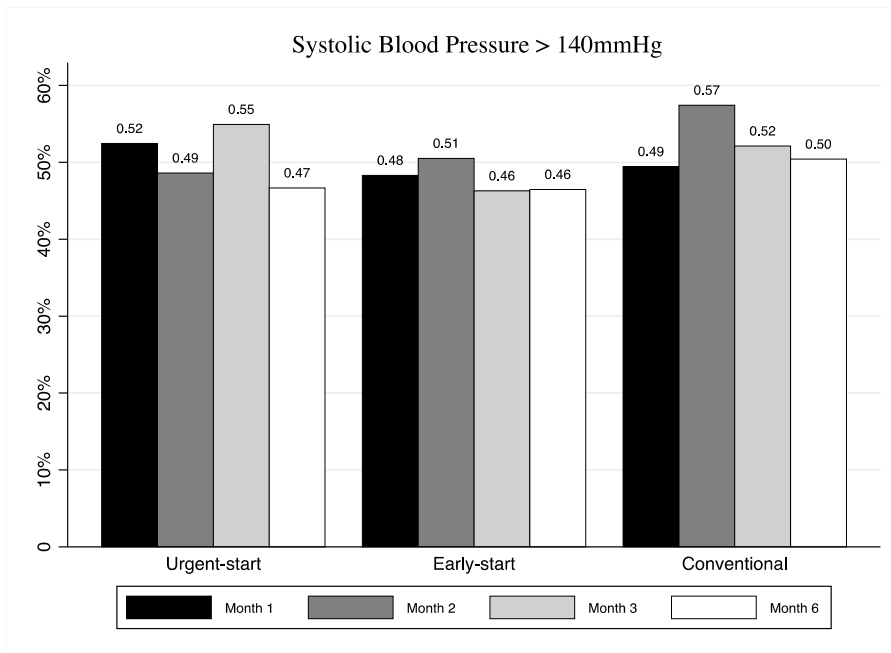
B. Potassium.



C. Phosphate.



D. Systolic Blood pressure.



E. Diastolic Blood Pressure.

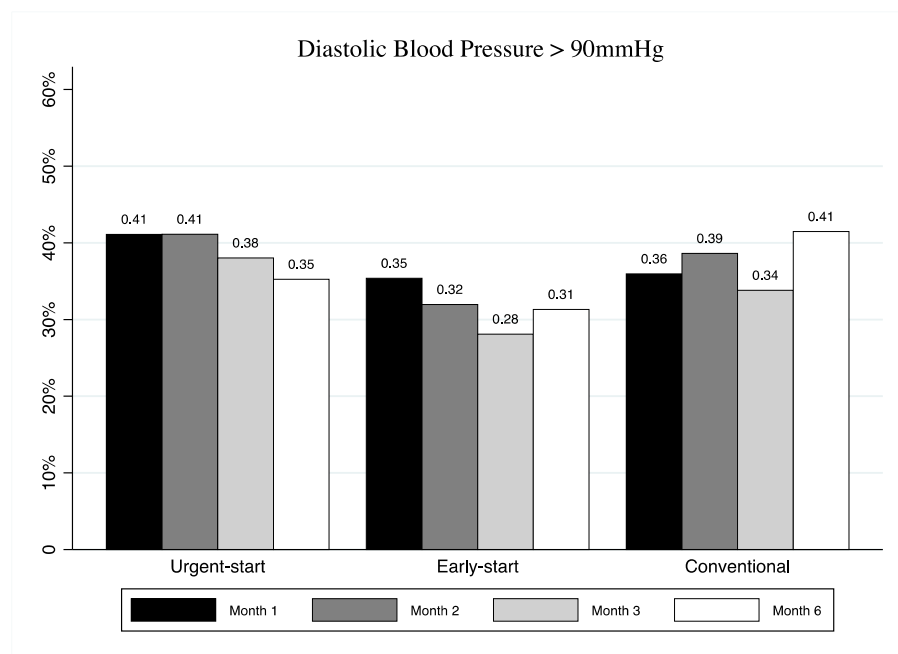
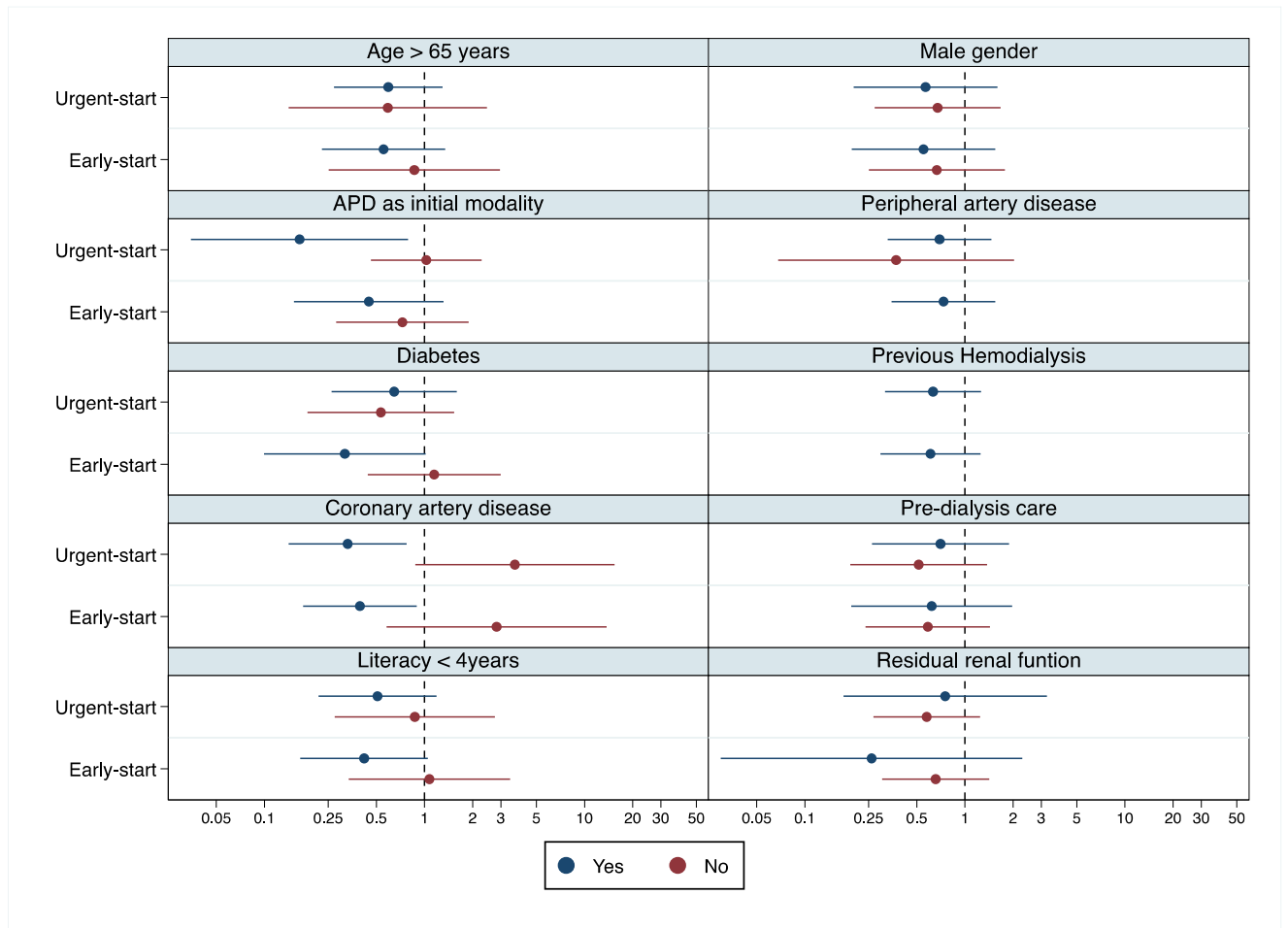


Figure 5. Sub-group interactions: odds ratio for any PD related infection within 90 days.



Legend: The blue line represents the subgroup with the condition/status in the subtitle; the red ones without. Given the lack of events in the subgroup of patients without peripheral artery disease (early-start only) and in patient without previous hemodialysis there is no estimators for these subgroups.

REFERENCES

1. Sprangers B, Evenepoel P, Vanrenterghem Y. Late referral of patients with chronic kidney disease: no time to waste. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(11):1487-94.
2. Wauters JP, Lameire N, Davison A, Ritz E. Why patients with progressing kidney disease are referred late to the nephrologist: on causes and proposals for improvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(3):490-6.
3. Jungers P. Late referral: loss of chance for the patient, loss of money for society. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(3):371-5.
4. Stack AG. Impact of timing of nephrology referral and pre-ESRD care on mortality risk among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):310-8.
5. Ravani P, Palmer SC, Oliver MJ, Quinn RR, MacRae JM, Tai DJ, et al. Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):465-73.
6. Hussein WF, Mohammed H, Browne L, Plant L, Stack AG. Prevalence and correlates of central venous catheter use among haemodialysis patients in the Irish health system - a national study. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):76.
7. Ivarsen P, Povlsen JV. Can peritoneal dialysis be applied for unplanned initiation of chronic dialysis? *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(12):2201-6.
8. Ponce D, Brabo AM, Balbi AL. Urgent start peritoneal dialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018;27(6):478-86.
9. Koch M, Kohnle M, Trapp R, Haastert B, Rump LC, Aker S. Comparable outcome of acute unplanned peritoneal dialysis and haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(1):375-80.
10. Lobbedez T, Lecouf A, Ficheux M, Henri P, Hurault de Ligny B, Ryckelynck JP. Is rapid initiation of peritoneal dialysis feasible in unplanned dialysis patients? A single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(10):3290-4.
11. Jin H, Fang W, Zhu M, Yu Z, Fang Y, Yan H, et al. Urgent-Start Peritoneal Dialysis and Hemodialysis in ESRD Patients: Complications and Outcomes. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166181.
12. Blake PG, Jain AK. Urgent Start Peritoneal Dialysis: Defining What It Is and Why It Matters. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(8):1278-9.
13. Pastan S, Soucie JM, McClellan WM. Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62(2):620-6.
14. Sesso R, Belasco AG. Late diagnosis of chronic renal failure and mortality on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(12):2417-20.

15. Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon JR, Martins CT. Brazilian chronic dialysis survey 2017. *J Bras Nefrol.* 2019;41(2):208-14.
16. Sesso R, Lopes AA, Thome F, Bevilacqua J, Romão Jr JE, Lugon J. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2008. *J Bras Nefrol.* 2014;30:233-8.
17. Neves P, Sesso RCC, Thomé FS, Lugon JR, Nasicmento MM. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. *J Bras Nefrol.* 2020;42(2):191-200.
18. Povlsen JV, Ivarsen P. How to start the late referred ESRD patient urgently on chronic APD. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21 Suppl 2:ii56-9.
19. Pai MF, Yang JY, Chen HY, Hsu SP, Chiu YL, Wu HY, et al. Comparing long-term outcomes between early and delayed initiation of peritoneal dialysis following catheter implantation. *Ren Fail.* 2016;38(6):875-81.
20. Nayak KS, Subhramanyam SV, Pavankumar N, Antony S, Sarfaraz Khan MA. Emergent Start Peritoneal Dialysis for End-Stage Renal Disease: Outcomes and Advantages. *Blood Purif.* 2018;45(4):313-9.
21. Wojtaszek E, Grzejszczak A, Grygiel K, Małyszko J, Matuszkiewicz-Rowińska J. Urgent-Start Peritoneal Dialysis as a Bridge to Definitive Chronic Renal Replacement Therapy: Short- and Long-Term Outcomes. *Front Physiol.* 2018;9:1830.
22. Liu Y, Zhang L, Lin A, Ni Z, Qian J, Fang W. Impact of break-in period on the short-term outcomes of patients started on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2014;34(1):49-56.
23. See EJ, Cho Y, Hawley CM, Jaffrey LR, Johnson DW. Early and Late Patient Outcomes in Urgent-Start Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int.* 2017;37(4):414-9.
24. Szeto CC, Li PK, Johnson DW, Bernardini J, Dong J, Figueiredo AE, et al. ISPD Catheter-Related Infection Recommendations: 2017 Update. *Perit Dial Int.* 2017;37(2):141-54.

Ethical approval

The study was approved by local ethical committee of Pontificia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), register number 448.

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article: Roberto Pecoits-Filho received research grants, consulting fees, and speaker honorarium from Baxter Healthcare. Pasqual Barretti and Thyago

Proenca de Moraes received consulting fees and speaker honorarium from Baxter Healthcare. The other Authors declares that there is no conflict of interest.

Funds

The BRAZPD cohort was funded by Baxter Healthcare, Brazil. The current data extraction and analysis was supported by an investigator-driven study grant provided to the Pontificia Universidade Catolica do Parana, as part of the Clinical Evidence Council Program from Baxter Healthcare.

Author contributions

Kellen Hangai wrote the first version of the manuscript; Peter Blake, Pasqual Barretti and Roberto Pecoits contributed to the study design and revised the article critically for important intellectual content; and Thyago Proenca de Moraes contributed to the concept and design of the work, statistical analysis, and interpretation of data. All authors discussed the results and contributed to the final version of the manuscript.

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Figure S1. Outcomes.

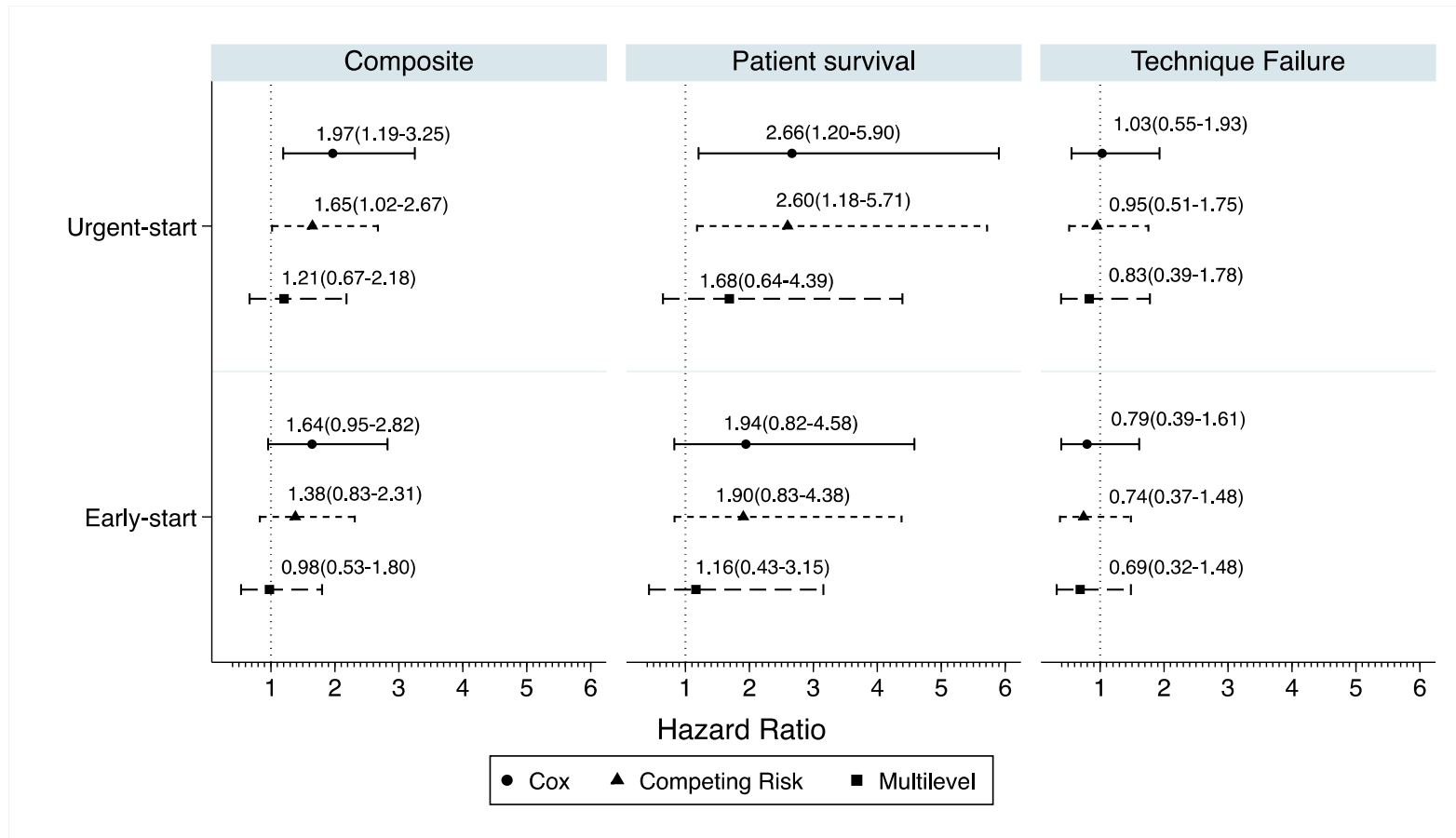


Table S2. Causes of events per group at any time (long term).

Causes of death	Urgent-start %(<i>n</i>=19)	Early-start %(<i>n</i>=13)	Conventional-start %(<i>n</i>=9)
Cardiovascular	42 (8)	46 (6)	55 (5)
Pulmonary edema	5 (1)	8 (1)	-
Peritonitis	10 (2)	15 (2)	-
Sepsis not related to PD	32 (6)	31 (4)	44 (4)
Other causes	10 (2)	-	-
Causes of technique failure	<i>(n</i> =20)	<i>(n</i> =15)	<i>(n</i> =19)
Ultrafiltration failure	5 (1)	7 (1)	5 (1)
Refractory peritonitis	50 (10)	47 (7)	79 (15)
Others	15 (3)	33 (5)	5 (1)
Catheter dysfunction	20 (4)	13 (2)	10 (2)
Refractory exit-site infection	10 (2)	-	-
Others			

Note: The time at risk for the 3 groups was respectively: 1998.6, 1733.4 and 2491.8.

Table S3. Outcomes (long-term).

		Urgent-start	Early-start
Composite	Cox	1.97 (1.19-3,25)	1.64 (0.95-2.82)
	Competing risk	1.65 (1.02-2.67)	1.38 (0.83-2.31)
	Multilevel	1.21 (0.67-2.18)	0.98(0.53-1.80)
Patient Survival	Cox	2.66 (1.20-5.90)	1.94 (0.82-4.58)
	Competing risk	2.60 (1.18-5.71)	1.90 (0.83-4.38)
	Multilevel	1.68 (0.64-4.39)	1.16 (0.43-3.15)
Technique Failure	Cox	1.03 (0.55-1.93)	0.79 (0.39-1.61)
	Competing risk	0.95 (0.51-1.75)	0.74 (0.37-1.48)
	Multilevel	0.83 (0.39-1.78)	0.69 (0.32-1.48)

Figure S2. Cox models for different outcomes.

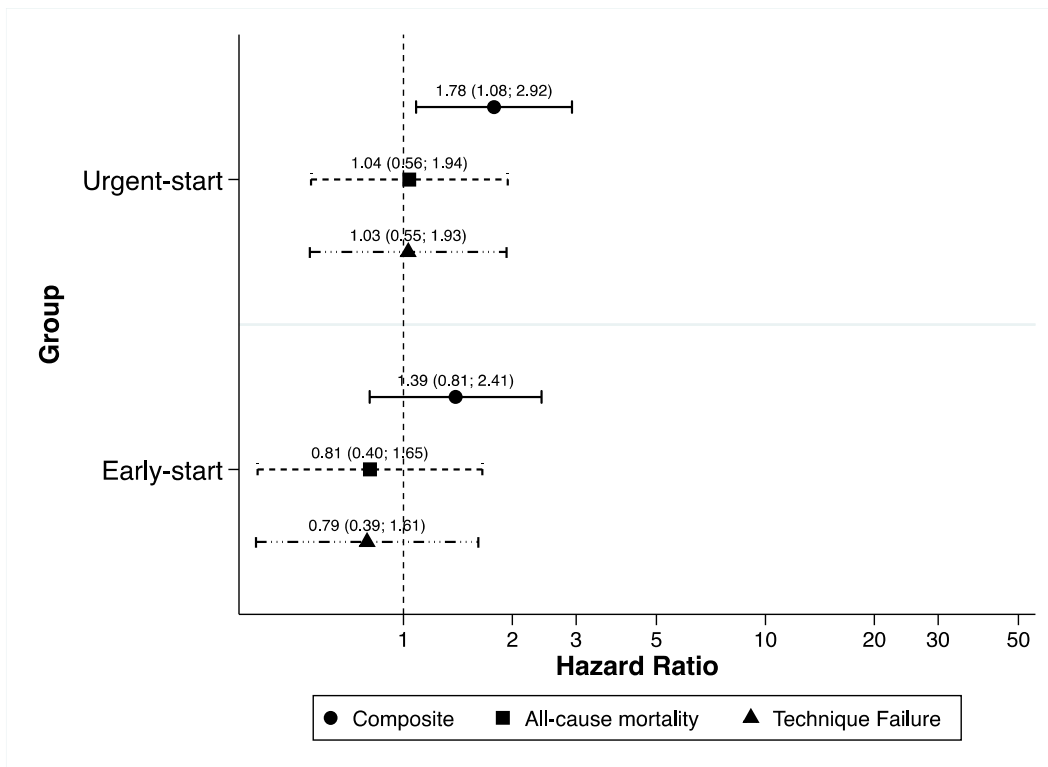


Figure S3. Three level multilevel-analysis.

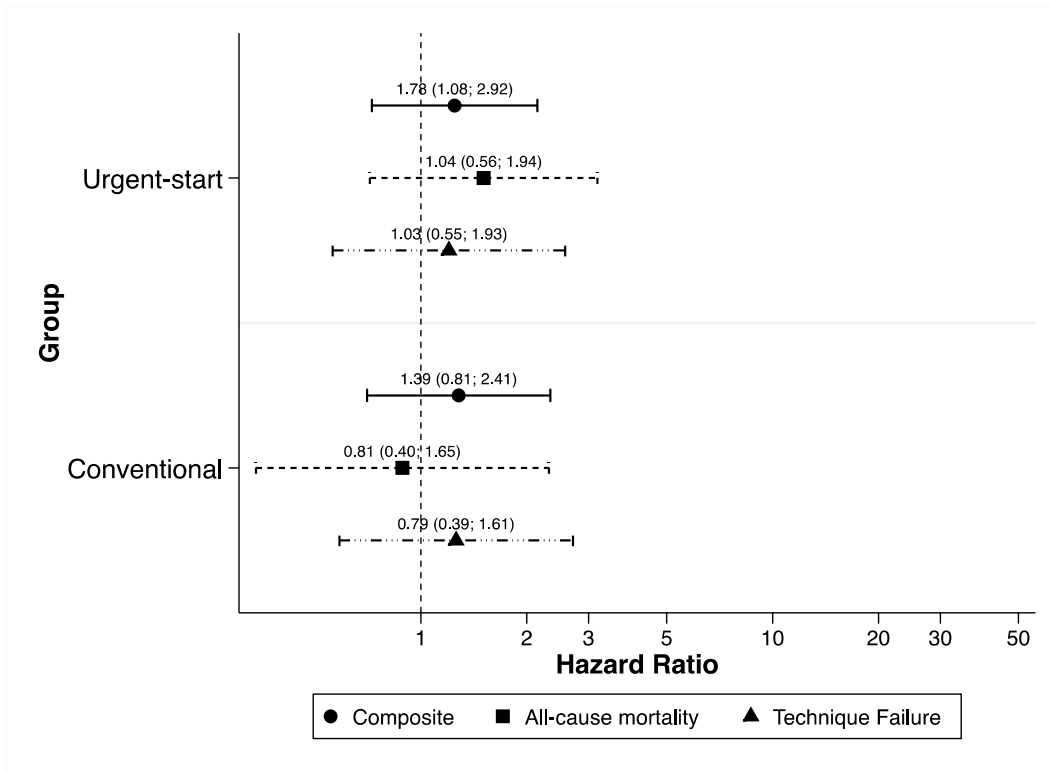


Table 1S. Univariate analysis for the composite end-point.

Variables	Univariate Analysis <i>HR or SHR (CI 95%)</i>		
	Cox	Competing Risk	Multilevel
Urgent start	2.41 (0.84-6.92)		
Early start	2.25 (0.75-6.71)		
Confounders			
Age	0.92 (0.42-2.02)		
Center experience (pt-month)	1.00 (0.99-1.02)		
Coronary artery disease (yes)	1.54 (0.66-3.58)		
Diabetes (yes)	1.46 (0.66-3.22)		
Gender (male)	1.16 (0.52-2.55)		
Literacy (<4 years)	1.02 (0.45-2.30)		

Initial PD modality (APD)	0.84 (0.38-1.88)		
Peripheral artery disease (yes)	1.11 (0.38-3.25)		
Pre-dialysis care (yes)	0.32 (0.14-0.74)		
Previous hemodialysis (yes)	0.57 (0.77-4.19)		
Residual renal function (yes)	0.27 (0.12-0.60)		
Clinical			
BMI > 30kg/m ²	1.72 (0.64-4.57)		
Systolic BP > 140 mmHg	0.99 (0.98-1.01)		
Diastolic BP > 90 mmHg	0.99 (0.96-1.02)		
Laboratorial			
Hemoglobin < 10 mg/dl	3.26 (1.41-7.56)		
Phosphate > 5.5 mg/dl	1.89 (0.85 - 4.22)		
Potassium > 5.5 mEq/L	1.70 (0.51 – 5.70)		

Table S4. Univariate Cox Analysis.

Variable	HR	Multi
<i>Groups of interest</i>		
Urgent-start	2.41 (0.84-9.92)	2.24 (0.77-6.50)
Early-start	2.25 (0.75-6.71)	2.55 (0.85-7.63)
<i>Confounders:</i>		
RRF (yes)	0.27 (0.12-0.60)	0.28 (0.13-0.61)
Modality (APD)	0.84 (0.38-1.88)	
PreviousHD (yes)	0.57 (0.77-4.19)	
PAD (yes)	1.11 (0.38-3.25)	
Diabetes (yes)	1.46 (0.66-3.22)	
CAD (yes)	1.54 (0.67-3.58)	
Hypertension (yes)	0.57 (0.25-1.33)	
Pre-dialysis care (yes)	0.32 (0.14-0.74)	0.36 (0.15-0.85)
Gender (male)	1.16 (0.52-2.55)	
Age (>65)	0.92 (0.42-2.02)	
Literacy (4y)	1.02 (0.45-2.30)	
Family income (>2MW)	0.75 (0.34-1.68)	

Table y. Interactions (multivariable).

	Urgent-start	Early-start	
Diabetes (yes)	2.32 (0.59-9.13)	1.82 (0.41-8.15)	A
Diabetes (no)	2.03 (0.37-11.2)	3.43 (0.66-17.81)	B
RRF (yes)	5.20 (0.62-43.3)	6.93 (0.83-57.61)	C
RRF (no)	1.51 (0.40-5.78)	1.29 (0.29-5.78)	D
Modality (APD)	2.05 (0.36-11.65)	2.41 (0.46-12.54)	E
Modality (CAPD)	2.09 (0.52-9.39)	2.62 (0.58-11.75)	F
Previous HD (yes)	-	-	G
Previous HD (no)	2.59 (0.82-8.20)	2.91 (0.89-9.47)	H
PAD (yes)	-	-	I
PAD (no)	2.79 (0.87-8.85)	1.88 (0.53-6.68)	J
CAD (yes)	1.99 (0.18-22.11)	9.00 (1.04-77.85)	K
CAD (no)	2.46 (0.74-8.15)	1.27 (0.32-5.12)	L
Hypertension (yes)	9.98 (1.26-78.54)	7.89 (0.95-65.80)	M
Hypertension (no)	0.28 (0.31-2.52)	1.26 (0.28-5.67)	N
Pre-dialysis care (yes)	2.62 (0.43-15.88)	2.07 (0.34-12.45)	O
Pre-dialysis care (no)	2.17 (0.58-8.20)	2.88 (0.72-11.55)	P
Gender (male)	1.95 (0.37-10.25)	4.45 (0.92-21.43)	Q
Gender (female)	2.72 (0.64-11.54)	1.03 (0.17-6.25)	R
Age >65 (yes)	2.42 (0.43-13.50)	2.67 (0.51-13.81)	S
Age >65 (no)	2.07 (0.53-8.09)	2.54 (0.55-11.66)	T
Literacy <4y (yes)	1.10 (0.32-3.81)	1.98 (0.59-6.56)	U
Literacy <4y (no)	-	-	V

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho partiu do princípio de que o uso do cateter de diálise peritoneal poderia estar associado a taxas elevadas de complicações mecânicas e infecciosas e, conseqüentemente, a taxas elevadas de falência da técnica e de mortalidade. Entretanto, até então, o conhecimento sobre diálise de início urgente ou diálise programada se baseava em um número limitado de estudos, sendo a grande maioria deles provenientes de centros únicos, com amostras limitadas e/ou definições ultrapassadas de diálise peritoneal de início urgente. Dessa forma, constatou-se a necessidade de explorar melhor o tema em um contexto mais abrangente: um estudo multicêntrico.

Diante disso, foi proposto o objetivo geral de avaliar se a DP de início urgente estaria associada ou não a mais eventos adversos, como mortalidade e falha técnica. Por meio de comparações da sobrevida do paciente e da técnica entre os grupos (DP de início urgente, DP de início precoce e DP de início convencional), o objetivo foi atendido. Além disso, objetivos específicos também foram alcançados, como descrever as características gerais dos pacientes da DP de início urgente, comparar tais características com os demais grupos e identificar as principais causas de morte e de falência técnica. Assim, após atingido os objetivos, verificou-se a hipótese que, de fato, a diálise não programada parece apresentar sobrevida do paciente e sobrevida da técnica semelhante a diálise realizada de forma precoce e programada.

O problema foi resolvido mediante uma metodologia construída visando resultados consistentes. Primeiro por meio da coleta prospectiva de dados, entre novembro de 2004 a janeiro de 2011, utilizando um software desenvolvido para esta finalidade. Segundo capturando as covariáveis de interesse que poderiam se tornar fatores de confusão futuramente. Terceiro delimitando os critérios de inclusão que abrangeriam um maior número de pacientes sem prejudicar a consistência dos resultados. Quarto determinando a divisão dos grupos com base nas definições mais recentes de DP de início urgente e DP de início precoce. E por último, selecionando testes estatísticos robustos e adequados ao desenho do estudo.

Apesar disso, o estudo apresenta limitações devido ao caráter observacional que impossibilita inferir causa-efeito. Além disso, não se têm dados sobre as indicações da diálise de início urgente, técnica cirúrgica do implante do cateter de DP, modo como foi realizada a diálise com relação aos volumes de infusão, se houve necessidade de sessões de HD de resgate, acompanhamento da FRR e informações sobre a estrutura dos centros de diálise. Portanto, seria

relevante que estudos futuros englobassem os dados citados e que estudos randomizados e controlados sejam realizados.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-30.
2. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2012;379(9811):165-80.
3. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
4. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health.* 2016;70(4):380-9.
5. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(1):1-12.
6. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765.
7. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013;382(9888):260-72.
8. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015;88(5):950-7.
9. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet.* 2005;365(9456):331-40.
10. Neves P, Sesso RCC, Thomé FS, Lugon JR, Nasicmento MM. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. *J Bras Nefrol.* 2020;42(2):191-200.
11. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305.
12. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238-52.
13. Alcalde PR, Kirsztajn GM. Expenses of the Brazilian Public Healthcare System with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2018;40(2):122-9.
14. Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon JR, Martins CT. Brazilian chronic dialysis survey 2017. *J Bras Nefrol.* 2019;41(2):208-14.
15. Bergman S, Key BO, Kirk KA, Warnock DG, Rostant SG. Kidney disease in the first-degree relatives of African-Americans with hypertensive end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(3):341-6.
16. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science.* 2010;329(5993):841-5.
17. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Bragg-Gresham J, Chen X, Gipson D, et al. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(1s1):A6-a7.
18. Glasscock RJ, Rule AD. Aging and the Kidneys: Anatomy, Physiology and Consequences for Defining Chronic Kidney Disease. *Nephron.* 2016;134(1):25-9.
19. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2934-41.
20. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR, Group US. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes.* 2006;55(6):1832-9.
21. Pavkov ME, Knowler WC, Bennett PH, Looker HC, Krakoff J, Nelson RG. Increasing incidence of proteinuria and declining incidence of end-stage renal disease in diabetic Pima Indians. *Kidney Int.* 2006;70(10):1840-6.

22. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, Glynn RJ, Rexrode KM, Baigent C, et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(8):2084-91.
23. Chang Y, Ryu S, Choi Y, Zhang Y, Cho J, Kwon MJ, et al. Metabolically Healthy Obesity and Development of Chronic Kidney Disease: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2016;164(5):305-12.
24. Cao X, Zhou J, Yuan H, Wu L, Chen Z. Chronic kidney disease among overweight and obesity with and without metabolic syndrome in an urban Chinese cohort. *BMC Nephrol.* 2015;16:85.
25. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest.* 2006;116(2):288-96.
26. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003;63(4):1468-74.
27. Chronic Kidney Disease Prognosis C, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073-81.
28. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011;80(1):17-28.
29. Jungers P, Chauveau P, Descamps-Latscha B, Labrunie M, Giraud E, Man NK, et al. Age and gender-related incidence of chronic renal failure in a French urban area: a prospective epidemiologic study. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(8):1542-6.
30. Hannedouche T, Chauveau P, Kalou F, Albouze G, Lacour B, Jungers P. Factors affecting progression in advanced chronic renal failure. *Clin Nephrol.* 1993;39(6):312-20.
31. Hsu CY, Lin F, Vittinghoff E, Shlipak MG. Racial differences in the progression from chronic renal insufficiency to end-stage renal disease in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2902-7.
32. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int.* 1995;47(6):1703-20.
33. Malachias MV. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Presentation. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3 Suppl 3):0.
34. de Jong PE, Verhave JC, Pinto-Sietsma SJ, Hillege HL. Obesity and target organ damage: the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26 Suppl 4:S21-4.
35. Hailpern SM, Melamed ML, Cohen HW, Hostetter TH. Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(7):2205-13.
36. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, M KT, Chertow GM. Frailty and chronic kidney disease: the Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am J Med.* 2009;122(7):664-71.e2.
37. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79(12):1341-52.
38. Sinnakirouchenan R, Holley JL. Peritoneal dialysis versus hemodialysis: risks, benefits, and access issues. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18(6):428-32.
39. Jungers P, Joly D, Nguyen-Khoa T, Mothu N, Bassilios N, Grünfeld JP. [Continued late referral of patients with chronic kidney disease. Causes, consequences, and approaches to improvement]. *Presse Med.* 2006;35(1 Pt 1):17-22.
40. Navaneethan SD, Nigwekar S, Sengodan M, Anand E, Kadam S, Jeevanantham V, et al. Referral to nephrologists for chronic kidney disease care: is non-diabetic kidney disease ignored? *Nephron Clin Pract.* 2007;106(3):c113-8.
41. Winkelmayer WC, Glynn RJ, Levin R, Owen WF, Jr., Avorn J. Determinants of delayed nephrologist referral in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(6):1178-84.

42. Kinchen KS, Sadler J, Fink N, Brookmeyer R, Klag MJ, Levey AS, et al. The timing of specialist evaluation in chronic kidney disease and mortality. *Ann Intern Med.* 2002;137(6):479-86.
43. Navaneethan SD, Aloudat S, Singh S. A systematic review of patient and health system characteristics associated with late referral in chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2008;9:3.
44. Chan MR, Dall AT, Fletcher KE, Lu N, Trivedi H. Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120(12):1063-70.
45. Smart NA, Titus TT. Outcomes of early versus late nephrology referral in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Med.* 2011;124(11):1073-80.e2.
46. McLaughlin K, Manns B, Culleton B, Donaldson C, Taub K. An economic evaluation of early versus late referral of patients with progressive renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(5):1122-8.
47. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis.* 2006;48 Suppl 1:S176-247.
48. Nica A, Lok CE, Harris J, Lee TC, Mokrzycki MH, Maya ID, et al. Understanding surgical preference and practice in hemodialysis vascular access creation. *Semin Dial.* 2013;26(4):520-6.
49. Ghaffari A, Kumar V, Guest S. Infrastructure requirements for an urgent-start peritoneal dialysis program. *Perit Dial Int.* 2013;33(6):611-7.
50. Ivarsen P, Povlsen JV. Can peritoneal dialysis be applied for unplanned initiation of chronic dialysis? *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(12):2201-6.
51. Chan KE, Maddux FW, Tolkoff-Rubin N, Karumanchi SA, Thadhani R, Hakim RM. Early outcomes among those initiating chronic dialysis in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(11):2642-9.
52. Lok CE, Mokrzycki MH. Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2011;79(6):587-98.
53. MacRae JM, Ahmed A, Johnson N, Levin A, Kiaii M. Central vein stenosis: a common problem in patients on hemodialysis. *Asaio j.* 2005;51(1):77-81.
54. Roberto Pecoits Filho LRRM, Daniel Rinaldi Dos Santos, Maria Almerinda Ribeiro Alves. *Tratado de Nefrologia* 2017.
55. Weinhandl ED, Foley RN, Gilbertson DT, Arneson TJ, Snyder JJ, Collins AJ. Propensity-matched mortality comparison of incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(3):499-506.
56. Heaf JG, Løkkegaard H, Madsen M. Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(1):112-7.
57. Lukowsky LR, Mehrotra R, Kheifets L, Arah OA, Nissenson AR, Kalantar-Zadeh K. Comparing mortality of peritoneal and hemodialysis patients in the first 2 years of dialysis therapy: a marginal structural model analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(4):619-28.
58. Kumar VA, Sidell MA, Jones JP, Vonesh EF. Survival of propensity matched incident peritoneal and hemodialysis patients in a United States health care system. *Kidney Int.* 2014;86(5):1016-22.
59. Marrón B, Remón C, Pérez-Fontán M, Quirós P, Ortíz A. Benefits of preserving residual renal function in peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl.* 2008(108):S42-51.
60. Shih YC, Guo A, Just PM, Mujais S. Impact of initial dialysis modality and modality switches on Medicare expenditures of end-stage renal disease patients. *Kidney Int.* 2005;68(1):319-29.
61. Liu F, Quock T, Burkart J, Noe L, Inglese G. Economic evaluations of peritoneal dialysis and hemodialysis: 2004-2012 [version 1; peer review: 1 approved, 1 approved with reservations]. *F1000Research.* 2013;2(273).
62. Berger A, Edelsberg J, Inglese GW, Bhattacharyya SK, Oster G. Cost comparison of peritoneal dialysis versus hemodialysis in end-stage renal disease. *Am J Manag Care.* 2009;15(8):509-18.
63. Goldfarb-Rumyantzev AS, Hurdle JF, Scandling JD, Baird BC, Cheung AK. The role of pretransplantation renal replacement therapy modality in kidney allograft and recipient survival. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(3):537-49.
64. Chaudhary K, Sangha H, Khanna R. Peritoneal dialysis first: rationale. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(2):447-56.

65. de Moraes TP, Figueiredo AE, de Campos LG, 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.* 2014;34(7):714-23.
66. Javaid MM, Lee E, Khan BA, Subramanian S. Description of an Urgent-Start Peritoneal Dialysis Program in Singapore. *Perit Dial Int.* 2017;37(5):500-2.
67. Blake PG, Jain AK. Urgent Start Peritoneal Dialysis: Defining What It Is and Why It Matters. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(8):1278-9.
68. Figueiredo A, Goh BL, Jenkins S, Johnson DW, Mactier R, Ramalakshmi S, et al. Clinical practice guidelines for peritoneal access. *Perit Dial Int.* 2010;30(4):424-9.
69. Arramreddy R, Zheng S, Saxena AB, Liebman SE, Wong L. Urgent-start peritoneal dialysis: a chance for a new beginning. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(3):390-5.
70. Koch M, Kohnle M, Trapp R, Haastert B, Rump LC, Aker S. Comparable outcome of acute unplanned peritoneal dialysis and haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(1):375-80.
71. Jin H, Fang W, Zhu M, Yu Z, Fang Y, Yan H, et al. Urgent-Start Peritoneal Dialysis and Hemodialysis in ESRD Patients: Complications and Outcomes. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166181.
72. Lobbedez T, Lecouf A, Ficheux M, Henri P, Hurault de Ligny B, Ryckelynck JP. Is rapid initiation of peritoneal dialysis feasible in unplanned dialysis patients? A single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(10):3290-4.
73. Jin H, Ni Z, Mou S, Lu R, Fang W, Huang J, et al. Feasibility of Urgent-Start Peritoneal Dialysis in Older Patients with End-Stage Renal Disease: A Single-Center Experience. *Perit Dial Int.* 2018;38(2):125-30.
74. Liu FX, Ghaffari A, Dhatt H, Kumar V, Balsera C, Wallace E, et al. Economic evaluation of urgent-start peritoneal dialysis versus urgent-start hemodialysis in the United States. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(28):e293.
75. Jo YI, Shin SK, Lee JH, Song JO, Park JH. Immediate initiation of CAPD following percutaneous catheter placement without break-in procedure. *Perit Dial Int.* 2007;27(2):179-83.
76. Ranganathan D, John GT, Yeoh E, Williams N, O'Loughlin B, Han T, et al. A Randomized Controlled Trial to Determine the Appropriate Time to Initiate Peritoneal Dialysis after Insertion of Catheter (Timely PD Study). *Perit Dial Int.* 2017;37(4):420-8.
77. Yang YF, Wang HJ, Yeh CC, Lin HH, Huang CC. Early initiation of continuous ambulatory peritoneal dialysis in patients undergoing surgical implantation of Tenckhoff catheters. *Perit Dial Int.* 2011;31(5):551-7.
78. Liu S, Zhuang X, Zhang M, Wu Y, Liu M, Guan S, et al. Application of automated peritoneal dialysis in urgent-start peritoneal dialysis patients during the break-in period. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(3):541-9.
79. Wang C, Fu X, Yang Y, Deng J, Zhang HQ, Deng HM, et al. A Comparison between Intermittent Peritoneal Dialysis and Automatic Peritoneal Dialysis on Urgent Peritoneal Dialysis. *Am J Nephrol.* 2017;45(6):540-8.
80. See EJ, Cho Y, Hawley CM, Jaffrey LR, Johnson DW. Early and Late Patient Outcomes in Urgent-Start Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int.* 2017;37(4):414-9.
81. Sharma AP, Mandhani A, Daniel SP, Filler G. Shorter break-in period is a viable option with tighter PD catheter securing during the insertion. *Nephrology (Carlton).* 2008;13(8):672-6.
82. Liu Y, Zhang L, Lin A, Ni Z, Qian J, Fang W. Impact of break-in period on the short-term outcomes of patients started on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2014;34(1):49-56.
83. Bitencourt Dias D, Mendes ML, Burgugi Banin V, Barretti P, Ponce D. Urgent-Start Peritoneal Dialysis: The First Year of Brazilian Experience. *Blood Purif.* 2017;44(4):283-7.
84. Nayak KS, Subhramanyam SV, Pavankumar N, Antony S, Sarfaraz Khan MA. Emergent Start Peritoneal Dialysis for End-Stage Renal Disease: Outcomes and Advantages. *Blood Purif.* 2018;45(4):313-9.

85. Artunc F, Rueb S, Thiel K, Thiel C, Linder K, Baumann D, et al. Implementation of Urgent Start Peritoneal Dialysis Reduces Hemodialysis Catheter Use and Hospital Stay in Patients with Unplanned Dialysis Start. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(6):1383-91.
86. Stegmayr BG. Three purse-string sutures allow immediate start of peritoneal dialysis with a low incidence of leakage. *Semin Dial.* 2003;16(4):346-8.
87. Mahmoud K, Moawad S, Farrington C, Massoud M, Gunn A, Li Y, et al. Urgent-start peritoneal dialysis catheter placement: Comparative study between percutaneous image-guided versus laparoscopic techniques. *The Arab Journal of Interventional Radiology.* 2019;3(1):3-8.
88. Wong LP, Li NC, Kansal S, Lacson E, Jr., Maddux F, Kessler J, et al. Urgent Peritoneal Dialysis Starts for ESRD: Initial Multicenter Experiences in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(3):500-2.
89. Povlsen JV, Ivarsen P. How to start the late referred ESRD patient urgently on chronic APD. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21 Suppl 2:ii56-9.
90. Xu D, Liu T, Dong J. Urgent-Start Peritoneal Dialysis Complications: Prevalence and Risk Factors. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(1):102-10.
91. Wojtaszek E, Grzejszczak A, Grygiel K, Małyszko J, Matuszkiewicz-Rowińska J. Urgent-Start Peritoneal Dialysis as a Bridge to Definitive Chronic Renal Replacement Therapy: Short- and Long-Term Outcomes. *Front Physiol.* 2018;9:1830.
92. Ye H, Yang X, Yi C, Guo Q, Li Y, Yang Q, et al. Urgent-start peritoneal dialysis for patients with end stage renal disease: a 10-year retrospective study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):238.
93. Ghaffari A. Urgent-start peritoneal dialysis: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(3):400-8.
94. Calice-Silva V, Tonial BC, Ferreira HC, Nerbass FB. Urgent vs. early-start peritoneal dialysis: patients' profile and outcomes. *J Bras Nefrol.* 2020.
95. Pai MF, Yang JY, Chen HY, Hsu SP, Chiu YL, Wu HY, et al. Comparing long-term outcomes between early and delayed initiation of peritoneal dialysis following catheter implantation. *Ren Fail.* 2016;38(6):875-81.
96. Zang XJ, Yang B, Du X, Mei CL. Urgent-start peritoneal dialysis and patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(5):2158-66.
97. Jiang HY, Huang DJ, Bai YH, Li JS, Pi HY, Chen J, et al. Prognostic factors in patients undergoing early-start peritoneal dialysis within 24 h after catheter insertion. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(3):e8055.