



ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
DOUTORADO

DANDARA NOVAKOWSKI SPIGOLON

**IMPACTO DOS CUIDADOS PRÉ-DIÁLISE EM DESFECHOS
CLÍNICOS DE PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL**

CURITIBA
2015

DANDARA NOVAKOWSKI SPIGOLON

**IMPACTO DOS CUIDADOS PRÉ-DIÁLISE EM DESFECHOS
CLÍNICOS DE PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Medicina e áreas afins.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pecoits-Filho.

CURITIBA

2015



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

PUCPR
GRUPO MARISTA

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE TESE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL DE DOUTORADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

Aos vinte e cinco dias do mês de junho de 2015, realizou-se a sessão pública de defesa de tese provisório: **"IMPACTO DOS CUIDADOS PRÉ-DIALISE EM DESFECHOS CLÍNICOS DE PACIENTES EM DIALISE PERITONEAL"**, apresentado por **DANDARA NOVAKOWSKI SPIGOLON** para obtenção do título de doutora; Área de Concentração: Medicina e áreas afins.

A Banca Examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Prof. Dr. Roberto Flavio Silva Pecoits-Filho (PUCPR) - Presidente	
Prof. Dr. Fellype Carvalho Barreto (PUCPR)	
Profa. Dra. Marcia Regina Cubas (PUCPR)	
Prof. Dr. Pasqual Barreti (UNESP)	
Prof. Dr. Maurilo Leite Junior (UFRJ)	

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

Prof. Dr. Roberto Flavio Silva Pecoits-Filho (PUCPR) Parecer: Aprovado

Prof. Dr. Fellype Carvalho Barreto (PUCPR) Parecer: APROVADO

Profa. Dra. Marcia Regina Cubas (PUCPR) Parecer: APROVADA

Prof. Dr. Pasqual Barreti (UNESP) Parecer: APROVADO

Prof. Dr. Maurilo Leite Junior (UFRJ) Parecer: Aprovado

Parecer Final: Aprovado

Observações da Banca Examinadora:

Prof. Dr. Roberto Flavio Silva Pecoits-Filho
Presidente da Banca Examinadora
Banca

Prof. Dr. Roberto Flavio Silva Pecoits-Filho
Coordenador do PPGCS-PUCPR
Escola de Medicina - PUCPR

NOTA BIOGRÁFICA

Dandara Novakowski Spigolon. Graduação em Enfermagem (2008); Mestrado em Tecnologia em Saúde (2011); e Especialização em Auditoria e Perícia pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) (2011). Principais áreas de atuação/pesquisa estão vinculadas a Tecnologia em Saúde e Ciências da Saúde: Conjunto de Dados Mínimos de Enfermagem, Prontuário Eletrônico do Paciente, Arquétipos e também as Doenças Crônicas Não Transmissíveis: Doença Renal Crônica (DRC). Trabalhou no Hospital do Idoso Zilda Arns (Curitiba-PR) como enfermeira assistencial ao Idoso. Vinculou-se ao Doutorado como integrante do projeto de pesquisa: *The Brazilian Peritoneal Dialysis Study* (BRAZPD II) em andamento. Atualmente trabalha com pesquisa nos cuidados pré-dialise e desfechos clínicos de pacientes em diálise peritoneal (DP). Também acompanhou como enfermeira o serviço de nefrologia (tratamento conservador) do ambulatório da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba/PUCPR, por quatro anos - 2011 a 2015. Esta tese de doutorado foi motivada durante o acompanhamento no ambulatório de nefrologia, onde também são atendidos pacientes pré-dialíticos.

DEDICATÓRIA

*Dedico esta conquista aos amores da minha vida:
A Deus, meu marido Marcelo e minha filha Lara.
Amo vocês.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos com muito carinho:

A Deus, por sempre estar comigo, guiando-me com sabedoria e amor, oferecendo a força que preciso para lutar cada dia mais por meus sonhos.

Ao meu querido orientador, Prof. Dr. Roberto Pecoits-Filho, por toda sabedoria, orientação e ensinamento, toda atenção e confiança depositadas em mim, todo o tempo dedicado para elaboração desta pesquisa. Pelo valor moral, ético e teórico que me ensinou. Com ele, pude aprender um dos maiores valores da vida: a conquista. Aprendi que realmente somos quem queremos ser. Meu eterno agradecimento e admiração por sua pessoa e pelo excelente profissional que é. Obrigado por todas as oportunidades proporcionadas durante esta jornada.

Aos meus pais Nivaldo e Ivete, por terem me dado à vida, serem meu porto seguro, responsáveis por minhas conquistas e a fonte de tudo que sou.

Ao meu marido, com todo o meu coração, por ter acreditado em mim, me oferecendo-me apoio e amor nos momentos mais importantes da minha vida. Ele é a razão a qual cheguei até aqui.

À minha filha, a qual amo infinitamente. Foi pensando nela que tudo se tornou tão lindo. E por ela ter compreendido todos os minutos que não pude dar-lhe atenção exclusiva para concluir esta pesquisa.

Aos meus sogros Nilza e Elmo, por serem tão presentes em minha vida, pelo incentivo e carinho.

Aos meus irmãos Felipe e Ítalo, simplesmente por existirem em minha vida.

À banca examinadora, por terem aceitado o convite e contribuírem grandemente na conclusão deste trabalho.

À Universidade e aos professores do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, que de alguma forma, indireta ou diretamente colaboraram com este estudo. Em especial ao Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes que me auxiliou durante a análise estatística, assim como esteve sempre disposto a colaborar e me ajudar, muito obrigada.

À professora e amiga Ana Paula Modesto, por ter supervisionado e auxiliado meu estágio de docência, o qual contribuiu grandemente para o meu crescimento profissional e também por ter sido uma grande companheira durante esta jornada, um obrigado especial. Aos meus amigos de ambulatório, pelo apoio, carinho, atenção e ajuda, em especial a Andrea E. Hallvass, Rafael Weissheimer, Daniela V. Barreto e Fellype Barreto. Vocês são inesquecíveis.

À minha amiga Ludimila G. Campos, por ter me recebido com carinho na pesquisa clínica e me ensinado muito durante este trajeto, como grande profissional e pessoa.

À querida secretária do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde Jane Fábica Domênica, por sempre estar disposta a me ajudar e auxiliar nos processos administrativos, além de ter sido uma grande amiga e companheira de trabalho.

Ao grupo do BRAZPD II, por terem me proporcionado à oportunidade e desafio de trabalhar com o banco de dados durante minha tese.

EPÍGRAFE

*“Quando se inicia algo que vai ao encontro de uma necessidade,
a perspectiva de sucesso é maior.
E isto não tem fronteiras.”
(Dra. Zilda Arns Neumann)*

RESUMO

Introdução: A implementação dos cuidados pré-diálise estruturados está relacionada a um aumento da utilização da diálise peritoneal (DP). A associação entre os cuidados pré-diálise e o primeiro episódio de peritonite, falha da técnica e sobrevida do paciente em DP ainda não estão descritos na literatura. Este estudo teve como objetivo analisar o impacto do cuidado pré-dialítico nos desfechos clínicos de pacientes em DP em uma coorte nacional representativa. **Método:** Estudo de coorte prospectivo, com 9.905 pacientes adultos que iniciaram DP entre os anos de 2004 e 2011. Foram incluídos 4.107 pacientes incidentes em DP e foram excluídos todos os pacientes que já passaram por qualquer terapia de substituição renal anterior. Dois grupos de pacientes foram comparados: 2.107 pacientes com cuidados pré-dialítico precoce (mais de 90 dias de acompanhamento pela equipe de nefrologia); e 2.000 com cuidados pré-dialítico tardio (acompanhamento pela equipe de nefrologia ausente ou inferior a 90 dias). Os desfechos primários analisados foram tempo até primeiro episódio de peritonite, falha da técnica e mortalidade, com base em modelos de riscos proporcionais de Cox ajustada para variáveis (sociodemográficas, clínicas e bioquímicas). **Resultados:** Os grupos apresentaram diferenças no que se refere ao gênero (feminino) (47.0% vs 51.1%, $p=0,01$); raça (branca) (63.8% vs 71,7%, $p<0.01$); e educação <4 anos (61.9% vs 71.0%, $p<0.01$). O grupo com cuidados pré-diálise precoce apresentou uma significativa maior prevalência de comorbidades; menores níveis de creatinina, fósforo, glicose; e um melhor controle dos níveis de hemoglobina e níveis séricos de potássio. Não houve impacto do cuidado pré-diálise sobre os riscos tempo para o primeiro episódio de peritonite (HR 0.88, IC95%: 0.77-1.01) e sobrevida da técnica (HR 1.12, IC95%: 0.92-1.36). A sobrevida dos pacientes (HR 1.20, IC95%: 1.03-1.41) foi melhor no grupo de cuidados pré-diálise precoce. **Conclusão:** Nesta coorte nacional o cuidado pré-diálise precoce proporcionou um benefício significativo na sobrevida do paciente, mas não influenciou o tempo para o primeiro episódio de peritonite ou sobrevida da técnica.

Palavras-chave: Desfechos clínicos. Diálise peritoneal. Cuidados pré-diálise. Sobrevida.

ABSTRACT

Background: Structured pre-dialysis care is associated with an increase in peritoneal dialysis (PD) utilization, but not to peritonitis risk, technical and patient survival. This study aimed to analyze the impact of pre-dialysis care on these outcomes. **Methods:** A prospective cohort study. We identified 9905 adult patients starting PD from 2004 to 2011. Were included 4107 incident patients in PD and were excluded all patients with previous renal replacement therapy. 2107 patients with early pre-dialysis care (90 days of follow up by nephrology team); and 2000 with late pre-dialysis care (follow up by nephrology team absent or less than 90 days). The socio-demographic, clinical and biochemical characteristics between the two groups were compared. Risk factors for time to first peritonitis episode, technique failure and mortality based on Cox proportional hazards models. **Results:** Patients with early pre-dialysis care presented differences as regards to gender (female) (47.0% and 51.1%, $p=0.01$); race (white) (63.8% vs 71.7% $p<0.01$); education <4 years (61.9% vs 71.0%, $p<0.01$) compared to late care. Early pre-dialysis care group presented a significant higher prevalence of comorbidities; lower levels of creatinine, phosphorus, glucose; and a significantly better control of hemoglobin and potassium serum levels. There was no impact of pre dialysis care for the risk of time to first peritonitis episode (HR 0.88, CI95%: 0.77-1.01) and technique survival (HR 1.12, CI95%: 0.92-1.36). Patient survival (HR 1.20, CI95%: 1.03-1.41) was better in early pre-dialysis care group. **Conclusion:** This national PD cohort the longer pre-dialysis care provided a significant benefit in patient survival, but did not influence time to the first peritonitis or technique survival.

Keywords: Clinical outcomes. Peritoneal dialysis. Pre-dialysis care. Survival.

LISTA DE ABREVIATURAS

BRA - Bloqueador dos Receptores da Angiotensina

BRAZPD - *The Brazilian Peritoneal Dialysis Study*

CAPD: *Continuous ambulatory peritoneal dialysis*

CKD – *Chronic Kidney Disease*

DP – Diálise Peritoneal

DRC – Doença Renal Crônica

FFR – Função Renal Residual

GFR – *Glomerular Filtration Rate*

HD – Hemodiálise

IECA - Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

NKF – *National Kidney Foudation*

PD - *Peritoneal Dialysis*

PUCPR – Pontifícia Universidade Católica do Paraná

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

TSR – Terapia de Substituição Renal

USRDS - *United States Renal Data System*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estadiamento da doença renal crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular e albuminúria.....	15
Figura 2 – Inserção do cateter de diálise peritoneal.....	19
Figura 3 – Representação do procedimento de realização das trocas de diálise peritoneal.....	20
Figura 4 – Manejo adequado da doença renal crônica.....	25
Figura 5 - Fluxograma do desenho do estudo.....	31
Figura 6 – Descrição dos dados de pré-diálise presentes no PDNet.....	32

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Doença renal crônica.....	14
1.2 Terapias de substituição da função renal.....	16
1.2.1 Diálise peritoneal.....	17
1.2.2 O processo da diálise peritoneal.....	18
1.3 Complicações mecânicas e metabólicas da diálise peritoneal.....	21
1.4 Peritonite em diálise peritoneal.....	21
1.5 Diálise peritoneal e mortalidade.....	22
1.6 Cuidados pré-diálise.....	23
1.6.1 O papel da equipe multidisciplinar de nefrologia no cuidado pré-dialítico.....	23
1.6.2 Manejo do cuidado pré-dialítico.....	24
1.6.3 Importância do cuidado pré-diálise nos desfechos dos pacientes em diálise peritoneal.....	26
2 OBJETIVO.....	29
3 DESENVOLVIMENTO.....	30
3.1 Método.....	30
3.1.1 Critérios de inclusão e exclusão.....	31
3.1.2 Coleta de dados.....	32
3.1.3 Desfechos clínicos.....	33
3.1.4 Análise estatística.....	33
4 RESULTADOS - ARTIGO.....	35
5 CONCLUSÕES.....	60
REFERÊNCIAS.....	61
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	67

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um importante problema de saúde pública no mundo, devido ao grande número de pacientes que iniciam a terapia de substituição renal (TSR), por sua elevada morbimortalidade e alto custo^{1,2,3}. Uma abordagem coordenada de prevenção das evoluções desfavoráveis, que identifique estágios iniciais da doença e detecção dos fatores de risco prévios, bem como o tratamento precoce, pode favorecer o prognóstico da doença¹. Quando a DRC progride para o estágio 5 (taxa de filtração glomerular (TFG) $<15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$), é necessário iniciar uma TSR para manutenção da vida.

As opções atuais de tratamento dialítico são a diálise peritoneal (DP) e a hemodiálise (HD). Nos Estados Unidos, em 2011, o número de pacientes em HD era de 430.273. A taxa de casos prevalentes por doença renal terminal por milhão de habitantes chegou a 1.901, um aumento de 1.3 por cento a partir de 2010⁴. No Brasil, em 2013, a prevalência estimada de pacientes em diálise foi de 499 por milhão de população, com um número total estimado de paciente em tratamento dialítico de 100.397 sendo que 9.2% eram tratados com DP⁵. Muitos dos pacientes iniciam diálise de forma emergencial, sem tempo de preparo para a TSR, e as taxas de complicações e mortalidade em pacientes em TSR são elevadas.

Baseando-se nesta problemática torna-se importante compreender melhor o processo de definição, classificação, avaliação e opções de TSR na DRC. Especificamente torna-se relevante analisar a importância do cuidado pré-dialítico nos desfechos clínicos destes pacientes, especialmente em pacientes em DP, onde os desfechos clínicos são distintos e a morbimortalidade elevada.

1.1 Doença renal crônica

A DRC é definida como anormalidades da estrutura do rim ou função renal, presente por mais de três meses, com implicações para saúde. Pode ser manifestada por anormalidades patológicas ou marcadores de lesão renal, além da perda irreversível e progressiva da função dos rins, incluindo irregularidades nos exames bioquímicos (por

exemplo, sangue e urina), por imagem e a TFG < 60 mL/min/1,73m², com ou sem lesão renal^{6,7}. Também é recomendado considerar o nível da albuminúria como preditor independente de desfechos clínicos importantes, além do nível da TFG, ambos com forte relação na avaliação de risco e prognóstico da DRC (figura 1)^{6,7}.

Figura 1. Estadiamento da doença renal crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular e albuminúria.

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Fonte: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*⁷.

Legenda:

Albuminúria - A1 – nível 1 (normal para aumento médio) ; A2 – nível 2 (aumento moderado); A3 – nível 3 (aumento severo). *Chronic kidney disease (CKD)* – DRC. *Glomerular filtration rate (GFR)*- TFG: G1 – estadio 1 (normal ou baixa); G2 – estadio 2 (diminuição média); G3a – estadio 3a (diminuição média para moderada); G3b – estadio 3b (diminuição moderada para severa); G4 – estadio 4 (diminuição severa); G5 – estadio 5 (falência renal).

Além disso, durante o manejo do paciente, é necessário avaliar os potenciais fatores de risco clínicos e sociodemográficos que determinam susceptibilidade e causa da DRC, como diabetes; hipertensão; doenças autoimunes; infecções sistêmicas; infecções, cálculos e obstrução do trato urinário; neoplasia; história familiar de DRC; convalescença de injúria renal aguda; exposição a drogas nefrotóxicas; idade avançada; etnia; exposição a certos agentes químicos e condições ambientais; baixa renda e baixo nível educacional⁶.

No estadio mais avançado da doença, quando a TFG encontra-se <15 mL/min/1,73m², isto leva a uma incapacidade do organismo de manter homeostase, acompanhado na maioria dos casos, de sinais e sintomas de uremia e insuficiência da funcionalidade dos rins, precisando de TSR para a manutenção da vida^{8,9}.

1.2 Terapias de substituição da função renal

Como a DRC avançada (estadio 5) põe em risco a vida do indivíduo e requer tratamento para substituir algumas das funções que o rim já perdeu, a TSR se faz necessária. Estes tratamentos de substituição podem ser: transplante renal, HD e DP.

O transplante renal é um método de tratamento no qual um receptor recebe um rim saudável de um doador (vivo ou falecido). Por meio de uma cirurgia, esse enxerto renal é implantado no paciente e passa a exercer as funções de filtração e eliminação de líquidos e toxinas. Os próprios rins permanecem onde eles estão, a menos que estejam causando alguma contraindicação, como por exemplo, infecção ou hipertensão. O transplante é considerado, quando elegível, o tratamento de escolha para os pacientes com DRC em estágio 5, por oferecer melhor expectativa e qualidade de vida do que a terapêutica dialítica¹⁰.

A HD é um tratamento realizado por meio de uma máquina que deve ser capaz de propiciar as condições para depuração do sangue e controlar a retirada de líquido, através de um filtro artificial. O aparelho de HD envolve o circuito de sangue e o circuito de solução de diálise, que se encontram no dialisador, o circuito de sangue começa no acesso vascular (cateter ou fistula arteriovenosa), a partir disto o sangue é bombeado através de um equipo de influxo (arterial) até chegar ao dialisador, enquanto o equipo de efluxo de sangue venoso avança do dialisador de volta para o acesso vascular. No dialisador o sangue é exposto à solução de diálise através de uma membrana semipermeável que retira

o líquido e as toxinas em excesso e devolve o sangue limpo para o paciente pelo acesso vascular^{11,12}.

A DP é um método equivalente a HD, através de uma membrana semipermeável regula a troca de água e solutos entre os capilares do interstício peritoneal e o líquido de diálise infundido no peritônio, usando a membrana peritoneal que reveste e circunda a cavidade abdominal como um filtro natural^{11,12}. Nas seções a seguir serão descritos maiores detalhes sobre a DP, que é a principal modalidade de diálise deste estudo.

1.2.1 Diálise peritoneal

O início da utilização da DP no mundo foi em meados da década de 1960 e foi introduzida no Brasil na década de 1980¹³, atualmente é uma terapia de reposição renal utilizada por aproximadamente 197 mil pacientes em todo o mundo, isto equivale a 11% da população mundial em diálise^{14,15}; destaca-se por sua simplicidade e menor custo¹².

Com conhecimento das taxas globais, os formuladores de políticas de saúde podem examinar o uso de DP em seus países e colocá-los em contexto com outros países de estrutura socioeconômico semelhante, através de programas estruturados e pertinentes as características de cada país^{14,16-18}.

Portanto, programas bem-sucedidos de DP demonstram a viabilidade de desenvolvimento e manutenção da DP e podem servir como modelos para outros países, considerando as características sociodemográficas e econômicas de cada um¹⁴. Acredita-se que programas bem estruturados e ativos melhoram a sobrevida do paciente em DP¹⁹.

Embora tenham ocorrido avanços na utilização de materiais seguros, soluções bioincompatíveis, variáveis importantes como condições de higiene, nível socioeconômico e escolaridade, junto a isso, para melhora da sobrevida dos pacientes que necessitam desta terapia também é importante à avaliação clínica da equipe de nefrologia e compreender as principais indicações e contraindicações para o uso de DP, pois seu entendimento pode refletir no sucesso da escolha desta modalidade.

Entre as indicações estão à opção do paciente por esta modalidade, aqueles que não toleraram ou não se adaptaram a HD, especialmente portadores de insuficiência cardíaca e/ou coronariana, devido a maior estabilidade hemodinâmica da DP, por não causar grandes variações eletrolíticas; pacientes com dificuldade de acesso vascular como

portadores de doença vascular oclusiva periférica extensa ou doença vascular central, situação mais comum em portadores de diabetes²⁰⁻²².

E contraindicada em casos de limitações ao fluxo do dialisato por aderências abdominais; defeitos mecânicos não passíveis de correção e que aumentem o risco de infecção, por exemplo, hérnia abdominal ou diafragmática, extrusão de bexiga e malformações congênitas; cirurgia abdominal recente com dreno exteriorizado e cirurgia cardiotorácica recente com lesão diafragmática; e perda documentada da função peritoneal, permeabilidade inadequada para trocas de solutos e ultrafiltração²⁰⁻²².

1.2.2 O processo da diálise peritoneal

A DP utiliza o peritônio como membrana peritoneal biológica, sua área é dividida em peritônio visceral, que reveste o intestino e outras vísceras, e o peritônio parietal, que reveste as paredes da cavidade abdominal, sendo este o mais importante no transporte de solutos, pois apenas um terço do peritônio visceral entra em contato com a solução de diálise^{12,20,23}.

Existem barreiras importantes que separam o dialisato e o sangue capilar, tais como a parede capilar, considerada a principal barreira para a passagem de água e solutos, o interstício e a camada de células mesoteliais¹².

O modelo com três poros, que foi validado por observações clínicas, revela que o capilar peritoneal é a barreira crítica para o transporte peritoneal e que o movimento de soluto e de água através dele é mediado por poros de três tamanhos diferentes (poros grandes que correspondem as grandes fendas no endotélio, onde macromoléculas como as proteínas são transportadas por convecção; poros pequenos que representam fendas interendoteliais e são responsáveis pelo transporte de solutos pequenos como ureia, creatinina, sódio e potássio; e os ultraporos que correspondem as aquaporinas, responsáveis pelo transporte de água^{12,24}).

Em síntese, a DP envolve o transporte de solutos e de água através da membrana semipermeável, filtra o sangue e remove fluidos excedentes usando a membrana peritoneal que reveste e circunda a cavidade abdominal como um filtro natural¹². A DP é realizada a partir da inserção de um cateter (figura 2) no interior da cavidade peritoneal.

Durante a DP, o processo inicia-se com a infusão do líquido de diálise, que permanece em contato com a membrana peritoneal por um tempo variável durante o qual o processo de diálise ocorre. Após este tempo de permanência, a solução é drenada e outro processo de infusão se inicia (figura 3)¹².

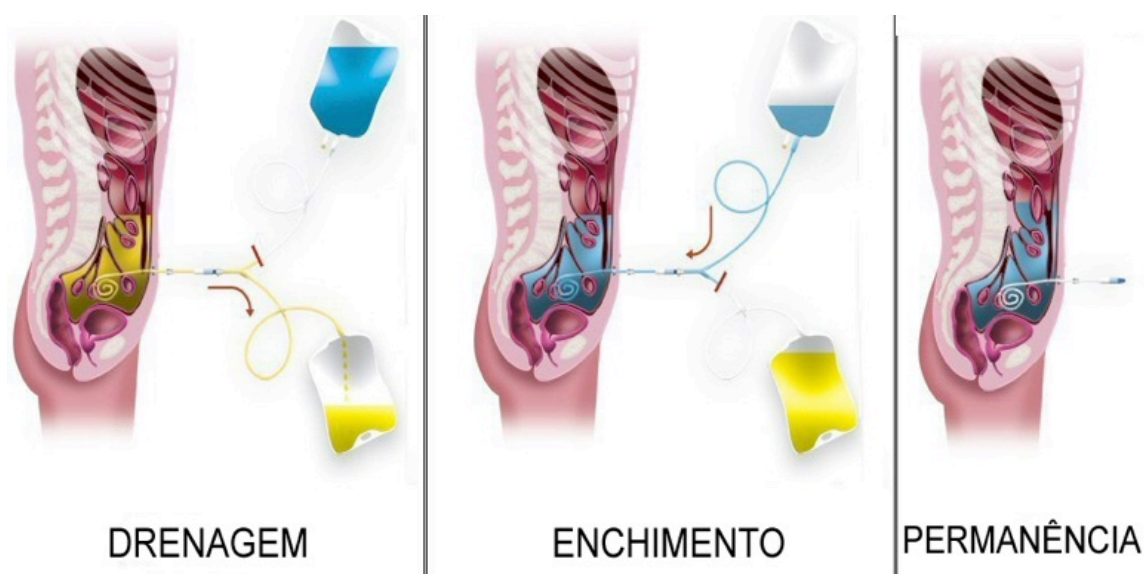
Figura 2. Inserção do cateter de diálise peritoneal.



Normalmente o cateter (que mede em torno de -0,6 cm de diâmetro) é colocado 2 cm abaixo e ao lado do umbigo. Apenas 10 a 15 cm ficam fora do seu corpo. Você e seu médico podem planejar onde colocar o cateter de forma que fique confortável e escondido pela roupa.

Fonte: Baxter²⁵.

Figura 3. Representação do procedimento de realização das trocas de diálise peritoneal²⁵.



Fonte: Baxter²⁵.

A difusão é fundamental no *clearance* peritoneal de solutos, induzindo por diferenças de concentração através da membrana semipermeável. Simultaneamente ocorre um processo de ultrafiltração, quando o transporte do solvente por arraste seguindo o gradiente osmótico entre uma solução dialítica hipertônica e o sangue do capilar peritoneal hipotônico. A reabsorção de líquidos pelo peritônio parietal e vasos linfáticos peritoneais faz um efeito contrário aos da difusão e ultrafiltração. Isto torna a pressão hidrostática, efetividade dos vasos linfáticos e a vascularização do peritônio, importantes para o processo de transporte durante a diálise^{11,12}.

Diferentes técnicas de DP são utilizadas atualmente, baseadas no mesmo princípio descrito anteriormente^{11,12}:

(I) A DP ambulatorial contínua ocorre com as trocas de bolsas realizadas manualmente utilizando a força da gravidade. O número de trocas pode variar de 3 a 5 trocas manuais diárias, o tempo de permanência da solução é de 6 a 9 horas;

(II) A DP automatizada contínua ocorre com as infusões e drenagens realizadas por uma máquina cicladora, geralmente à noite enquanto o paciente dorme, passando o dia com a solução de diálise na cavidade peritoneal. Nas trocas noturnas tempo de permanência é mais curto;

(III) A DP automatizada intermitente, realizada geralmente à noite com a cicladora, sem solução de diálise na cavidade peritoneal durante o dia.

É importante ressaltar que este processo dialítico envolve questões que podem favorecer as complicações mecânicas, metabólicas e infecciosas^{11,12}.

1.3 Complicações mecânicas e metabólicas da diálise peritoneal

A inserção e manutenção do cateter na cavidade abdominal, presença de solução bioincompatível, e o uso do peritônio como membrana semipermeável são fatores que podem favorecer o aparecimento das complicações mecânicas e metabólicas da DP.

O volume do dialisato e a posição do paciente durante o procedimento da DP estão associados ao aumento da pressão intra-abdominal, podendo levar a complicações mecânicas^{26,27}. Isto pode estar relacionada à formação de hérnias e extravasamento do dialisato²⁸. Outro problema é a obstrução do cateter para infusão ou drenagem, sendo um dos problemas comumente encontrados, incluem fatores como dobra e danos do cateter, presença de coágulos ou fibrinas, constipação intestinal ou oclusão do cateter por órgãos adjacentes²⁹. Muitos pacientes também apresentam dor lombar com o início da DP²⁶, refluxo gastroesofágico, dor durante a infusão, edema genital, hidrotórax e mecânica respiratória alterada²⁷.

A hiperglicemia e obesidade são complicações metabólicas frequentes causadas pelo uso da glicose como agente osmótico, pois é facilmente absorvida através da membrana peritoneal³⁰. A maioria dos pacientes em DP apresentam alterações lipídicas importantes³¹, perda proteica, desnutrição, distúrbios do sódio³², cálcio³³ e potássio³⁴, falência de ultrafiltração³⁵ e hipertensão arterial sistêmica, todas relacionadas a distúrbios metabólicos²⁰.

1.4 Peritonite em diálise peritoneal

Apesar de novos sistemas de DP e os cuidados rigorosos com os orifícios de saída, contribuíram para diminuição dos episódios de peritonite, ainda é a complicação infecciosa mais comum nos pacientes em DP^{36,37}. Episódios severos e prolongados de peritonite podem levar à lesão da membrana peritoneal, de modo que essa complicação

seja provavelmente a causa mais comum de falha da técnica e mudança para hemodiálise^{37,38}.

Existe uma relação entre os episódios de peritonite e infecções relacionadas ao cateter com o tempo que o paciente está em DP. E dependendo da causa da peritonite é recomendada a retirada do cateter, com o objetivo de reduzir as complicações, internações, perda funcional do peritônio e óbito^{11,37}.

Além disso, é importante considerar o treinamento do paciente e/ou cuidador pelo enfermeiro(a) especializado e experiente para manutenção da DP e baixos índices de infecção^{39,40}.

1.5 Diálise peritoneal e mortalidade

Com o aumento de DP como uma escolha da modalidade de diálise, várias questões importantes relacionadas com os resultados de DP foram estudadas, entre elas, o tempo para o primeiro episódio de peritonite, falha da técnica e mortalidade.

Em relação ao tempo para o primeiro episódio de peritonite é sabido que é uma causa bem conhecida de mortalidade na DP. Possíveis fatores de risco (por exemplo, idade, raça, *diabetes mellitus*, índice de massa corporal elevado, presença de infecção de túnel ou no sítio de saída do cateter peritoneal, antibioticoterapia prévia e hipoalbumemia) concomitantemente com a incorporação de sistemas de troca mais seguras e a utilização de medições profiláticas foram responsáveis por uma queda na taxa de peritonite, no entanto, continua a ser uma importante causa de morbidade e mortalidade de pacientes em DP^{41,42,43}.

Cerca de 18% da mortalidade relacionada às infecções nos pacientes em DP estão relacionadas à peritonite, em torno de 4% dos episódios de peritonite resultam em morte, ainda assim é um fator que contribui para 16% dos óbitos na DP³⁷.

A maioria dos estudos que envolvem DP e episódio de peritonite, em geral, não analisam o primeiro episódio como uma entidade única, com características específicas³⁸. Este primeiro episódio pode determinar a taxa de hospitalização, atrasar o transplante, afetar tanto a sobrevivência da membrana peritoneal como um meio útil para a diálise, também indica uma forte relação com a falha técnica, o abandono de DP e mortalidade dos pacientes^{38,44}.

Além disso, destacam-se as taxas de mortalidade por todas as causas, que são maiores para os pacientes em diálise do que para os indivíduos da população em geral. O relatório de 2013 da *United States Renal Data System* (USRDS) mostra importante a mortalidade por todas as causas e com destaque para mortalidade por doenças cardiovasculares⁴.

O que contribui para o aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares nos pacientes em diálise pode ser, provavelmente, decorrente da prevalência dos fatores de riscos cardiovasculares tradicionais (idade avançada, gênero masculino, hipertensão arterial, diabetes, tabagismo, dislipidemia, hipertrofia do ventrículo esquerdo, sedentarismo, menopausa e história de familiares com doenças cardiovasculares) e não tradicionais (sobrecarga do volume de líquido extracelular, metabolismo anormal de cálcio e fosfato, deficiência de vitamina D, anemia, estresse oxidativo, inflamação, desnutrição, albuminúria e outros aspectos do meio urêmico)⁴⁵⁻⁴⁷.

A elevada mortalidade em diálise reforça a importância da identificação precoce da DRC, das comorbidades e início do tratamento. Ressaltando a avaliação de rotina de pacientes com DRC e que apresentam fatores de riscos ou aqueles com alto risco para doenças cardiovasculares, incluindo o manejo adequado no cuidado destes pacientes⁴⁷.

1.6 Cuidados pré-diálise

É necessário ter em mente que o paciente renal crônico pode ser preparado com medidas que retardam a necessidade de iniciar uma TSR, e quando esta ocorrer, que possa ser iniciada com um preparo apropriado que aumente a sobrevida de pacientes que necessitam desta terapêutica, bem como os parâmetros clínicos adequados.

1.6.1 O papel da equipe multidisciplinar de nefrologia no cuidado pré-dialítico

A equipe multiprofissional de nefrologia é fundamental no acompanhamento dos portadores de DRC, buscando controlar as manifestações clínicas na fase pré-dialítica, proporcionando aos pacientes e familiares esclarecimentos sobre as modalidades dialíticas, complicações e prevenção dos fatores de riscos modificáveis^{48,49}.

Um estudo demonstrou que pacientes acompanhados por uma equipe multiprofissional, comparados com aqueles acompanhados somente por nefrologistas, demonstraram menor taxa de início urgente de diálise, menos dias de hospitalização no primeiro mês de diálise e menor custo de tratamento⁵⁰.

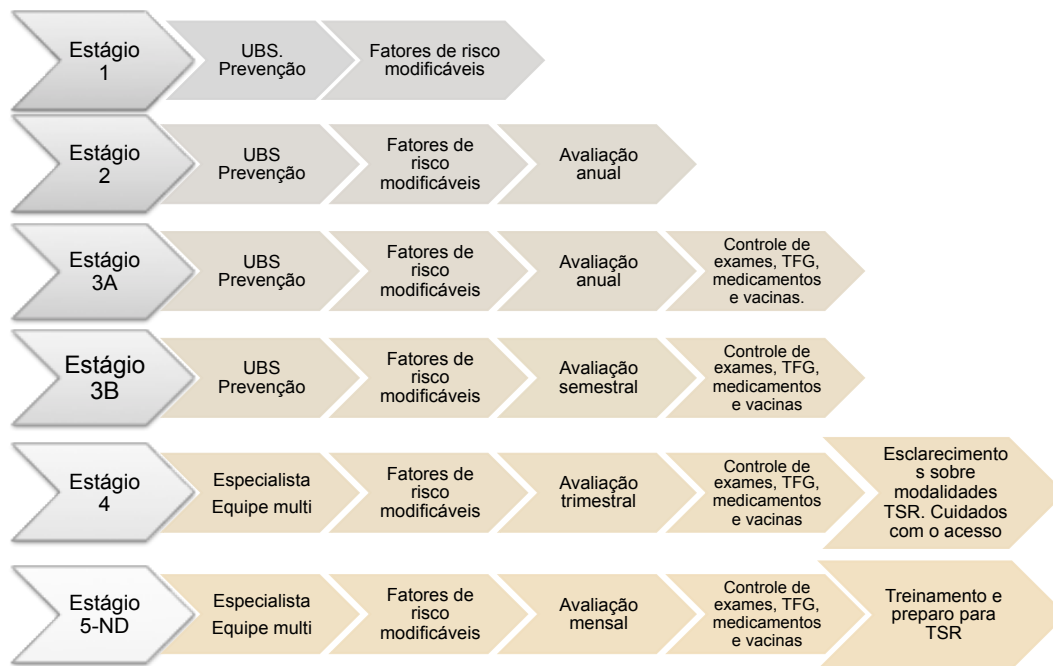
Dentro deste contexto o(a) enfermeiro(a) tem um importante papel na educação em saúde, orientação e acompanhamento de pacientes pré-dialíticos; o(a) nutricionista na intervenção com o aconselhamento dietético, em relação ao consumo de sal, fósforo, potássio, proteína e controle de peso; o(a) psicólogo(a) no apoio psicológico aos problemas encontrados; a assistência social sempre que necessário, nos aconselhamentos sobre questões sociais e econômicas, permitindo apresentar os direitos dos pacientes com DRC; e a intermediação pelo médico nefrologista ao acesso a outros especialistas, condutas diagnósticas e tratamento⁵¹. Em síntese, essas medidas diminuem a necessidade de iniciar o tratamento dialítico com urgência e podem causar impacto na sobrevida dos pacientes quando iniciam diálise. Particularmente pelo melhor controle de fatores de risco observados quando o paciente teve um seguimento pré-dialítico adequado⁴⁸.

O atendimento multidisciplinar permite o atendimento integral ao paciente e o envolvimento dos familiares, não se restringindo apenas a monitorização da função renal, mas abrangendo a identificação e correção das complicações orgânicas, psíquicas e sociais, otimizando o manejo no tratamento do paciente pré-dialítico e favorecendo os desfechos e a continuidade do cuidado após início da diálise.

1.6.2 Manejo do cuidado pré-dialítico

De acordo com as recomendações nas diretrizes do KDIGO e do Ministério da Saúde do Brasil, primeiramente, é importante saber em que momento o portador de DRC deve ser encaminhado ao nefrologista para que o paciente tenha o manejo adequado (figura 4)^{6,52}. Recomenda-se esta referência, principalmente quando ocorre uma queda sustentada e abrupta na TFG; DRC estágios 4 e 5 (TFG < 30 mL/min/1,73 m²); um achado consistente de albuminúria significativa (≥ 300 mg/g); hipertensão refratária ao tratamento com quatro ou mais agentes anti-hipertensivos; anormalidades persistentes de potássio sérico; doença renal hereditária; e nefrolitíase recorrente ou extensa^{6,7}.

Figura 4. Manejo adequado da doença renal crônica.



Fonte: A autora.

Diretrizes recomendam que o manejo clínico do paciente pré-dialítico (DRC estágios 4 e 5) seja feito por uma equipe multiprofissional composta por médico(a) nefrologista, enfermeiro(a), nutricionista, psicólogo(a) e assistente social^{6,7,52}.

Isto inclui o tratamento dos fatores de risco modificáveis para a progressão da DRC e doença cardiovascular como: controle da glicemia, da hipertensão arterial, da dislipidemia, da obesidade e das doenças cardiovasculares, orientação sobre exercícios físicos, abandono do tabagismo e adequação do estilo de vida^{6,7,52}.

No estágio 4 a avaliação nefrológica deverá ser realizada trimestralmente, ou de acordo com a indicação clínica. Nesse estágio deverá ser realizado o esclarecimento por uma equipe multiprofissional, sobre as modalidades de TSR (transplante renal, HD e DP) e cuidado ao acesso vascular ou peritoneal. No estágio 5 a avaliação nefrológica ocorre mensalmente, e o paciente faz sua escolha de modalidade dialítica, sendo preparado para realização da diálise^{1,52}.

Após avaliação criteriosa pela equipe multiprofissional e compreensão do paciente sobre a TSR, caso o paciente opte pela HD, pode-se encaminhá-lo para o preparo da

fístula. Em casos de pacientes que optarem por DP, esses poderão ser encaminhados, junto com seus familiares, para treinamento pela equipe e preparo para inserção do cateter^{1,52}.

Como continuidade do manejo, segue-se com a realização dos exames de rotina, inclusão na programação de vacinação, seguimento contínuo dos medicamentos prescritos e orientação nutricional adequada. E também importante interferência medicamentosa como: reposição de bicarbonato via oral para pacientes com acidose metabólica; e para os pacientes proteinúricos, o uso do inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueador dos receptores da angiotensina (BRA), todos visando o retardo da progressão da DRC⁵².

Cuidados adicionais também devem ser tomados, como no tratamento da anemia, com a reposição de ferro e o uso de agentes estimuladores da eritropoiese⁵¹; e no tratamento dos distúrbios do metabolismo mineral e ósseo, com a prescrição dos quelantes de fósforo³³.

Esses cuidados quando estruturados por uma equipe multidisciplinar de nefrologia, podem oferecer o manejo adequado aos pacientes na fase pré-dialítica, impactando nos desfechos dos pacientes em diálise.

1.6.3 Importância do cuidado pré-diálise nos desfechos dos pacientes em diálise peritoneal

Estudos mostram que a adoção de estratégias eficazes no cuidado ao portador de DRC, uma melhor compreensão do cuidado pré-diálise e seu início precocemente e adequado, possam impactar nos desfechos clínicos e na sobrevida dos pacientes após o início da diálise^{19,54,56}.

Um estudo recente teve como desfecho primário 15,8% de mortalidade em um ano após o início da diálise no grupo de pacientes que tiveram cuidados pré-diálise tardio. Este estudo continha 2,3% pacientes transplantados, 22,7% em DP e a maioria em HD. Concluiu que o cuidado da DRC inadequado é um importante preditor de resultados ruins na população com DRC estágio 5, ressaltando que o paciente deve ser visto regularmente antes de iniciar a TSR, permitindo intervenções oportunas, a fim de otimizar os resultados⁵⁴.

Khan et al⁵⁶, realizaram um estudo de coorte retrospectivo que avaliou a associação entre a frequência dos cuidados de nefrologia durante 24 meses antes do início da diálise e a mortalidade no primeiro ano após início da diálise, em geral apresentaram 36% de mortalidade no primeiro ano após início da diálise, enquanto os pacientes que não receberam cuidados de nefrologia nos 24 meses tiveram mortalidade de 51%, entre as principais causas estão as doenças cardiovasculares.

Outro estudo incluiu participantes e não participantes de um programa educacional para preparação de doentes renais terminais, observou uma melhor sobrevida em adultos que desenvolveram DRC estágio 5 após participarem do programa, os autores associaram com um melhor preparo pré-dialítico¹⁹.

Wu I-Wen et al⁵⁷, apresentaram a avaliação do impacto da educação pré-diálise multidisciplinar sobre a incidência de diálise e os desfechos dos pacientes com DRC de acordo com as diretrizes da *National Kidney Foudation* (NKF). O estudo demonstrou que a educação pré-diálise pode melhorar os desfechos pós-diálise, e baseada nas diretrizes, pode diminuir a incidência de diálise, mortalidade por todas as causas e a taxa de hospitalização em pacientes com DRC.

Chen YR et al⁵⁸, mostraram que os pacientes com DRC que participaram da assistência multidisciplinar integrada e abrangente são beneficiados com o declínio mais lento da função renal em estágio mais avançado da DRC, podendo favorecer melhoria nos resultados clínicos, prevendo o início da diálise com acesso vascular funcional e mortalidade reduzida.

Ishani et al⁵⁹, investigaram pacientes que tiveram cuidados pré-diálise e iniciaram HD com fistula. Concluíram que os pacientes que iniciam HD com acesso vascular ideal identificaram alguns fatores modificáveis no período pré-diálise, que podem está associados a um risco reduzido de hospitalização e mortalidade no primeiro ano, assim acreditam que o motivo seja por serem em geral bem cuidados no período pré-dialítico.

Outro estudo apresentou evidências sugestivas de que a maior duração do cuidado pré-dialítico está associada com uma melhor condição cardiovascular dos pacientes e sobrevida em diálise. Além disso, apresentaram menor nível de hemoglobina e albumina sérica nos pacientes com cuidados pré-dialise com menos de seis meses do que naqueles seguidos por um tempo maior⁶⁰.

Manns et al⁶¹, realizaram um ensaio clínico randomizado em pacientes renais crônicos pré-dialíticos. O estudo mostrou que a utilização da intervenção educativa centrada no paciente pode aumentar a escolha em iniciar diálise com autocuidado, favorecendo a escolha da modalidade dialítica. Mais estudos serão necessários para determinar se a intervenção irá aumentar a utilização real da diálise com autocuidado e seguimento em longo prazo.

Os cuidados pré-diálise de forma organizada e estabelecida favorecem o aumento da utilização da DP e mostram que pacientes bem informados com DRC estágio 5, mostram diferentes padrões de seleção de modalidade e diferenças nos resultados clínicos^{58,62,63}. Em contra partida, a maioria dos estudos sobre o impacto de cuidados pré-diálise em resultados clínicos analisaram isoladamente pacientes em HD ou de forma combinada HD e DP, porém a associação entre os cuidados pré-diálise e o primeiro episódio de peritonite, falha da técnica, mortalidade e melhores resultados na DP ainda não foi descrita.

Portanto, as nossas hipóteses de pesquisa são que os cuidados pré-diálise realizados por uma equipe de nefrologia, podem melhorar os desfechos clínicos, reduzir o risco de peritonite e melhorar a sobrevida da técnica e do paciente em uma grande coorte de pacientes incidentes em DP após o início da TSR.

2 OBJETIVO

Analisar o impacto do cuidado pré-dialítico por equipe de nefrologia nos desfechos clínicos (tempo até o primeiro episódio de peritonite, falha da técnica e mortalidade) em pacientes em DP em uma coorte nacional representativa.

3 DESENVOLVIMENTO

Esta pesquisa é parte do projeto *The Brazilian Peritoneal Dialysis Study* (BRAZPD II), que é um estudo clínico multicêntrico de DP no Brasil. Este trabalho iniciou em dezembro de 2004, aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) sob o registro número 448 (Anexo A), com objetivo de identificar fatores de risco para morbimortalidade, avaliar os desfechos clínicos e caracterizar a maior coorte Latino-Americana de pacientes em DP.

Os dados coletados permitem avaliar a realidade de uma grande população de portadores de DRC em DP no Brasil. Propicia a avaliação de fatores peculiares regionais como níveis socioeconômicos e educacionais, distância do domicílio dos pacientes para o centro de diálise, modalidade de DP, além de uma combinação de outros fatores de risco tradicionais associados à DRC e a DP, que sabidamente causam ou se associam a mortalidade geral e cardiovascular.

Desde o início do projeto, o BRAZPD publicou 14 artigos, todos em revistas internacionais. A partir do ano de 2011 uma nova e definitiva extração de dados foi realizada continuando o BRAZPD II.

A população do BRAZPD II é composta de pacientes incidentes e prevalentes em DP de 122 centros nacionais que possuíam pelo menos 10 pacientes em terapia. Para formação do banco de dados, todos os centros reportavam mensalmente, por meio de um software específico desenvolvido para o BRAZPD II (PDNet), dados relacionados a características demográficas, clínicas e laboratoriais de todos os pacientes, até que um dos seguintes eventos ocorresse: transplante renal, recuperação de função renal, mudança de centro, transferência definitiva para HD ou óbito.

Esta tese de doutorado trabalhou com os dados selecionados na base de dados do BRAZPD II, com foco no cuidado pré-diálise e desfechos após início da DP.

3.1 Método

Este é um estudo prospectivo, multicêntrico a partir da coorte BRAZPD II, incluiu os dados de 122 centros de diálise no Brasil. O número de pacientes prevalentes em cada ano correspondeu 65 a 70% de todos os pacientes em DP no país. A coleta de dados

incluiu dados sóciodemográficos e condições de comorbidades, prescrição, dados clínicos e laboratoriais, coletados periodicamente dependendo da variável. Principais resultados capturados no estudo foram saída da DP e mortalidade⁶⁴.

3.1.1 Critérios de inclusão e exclusão

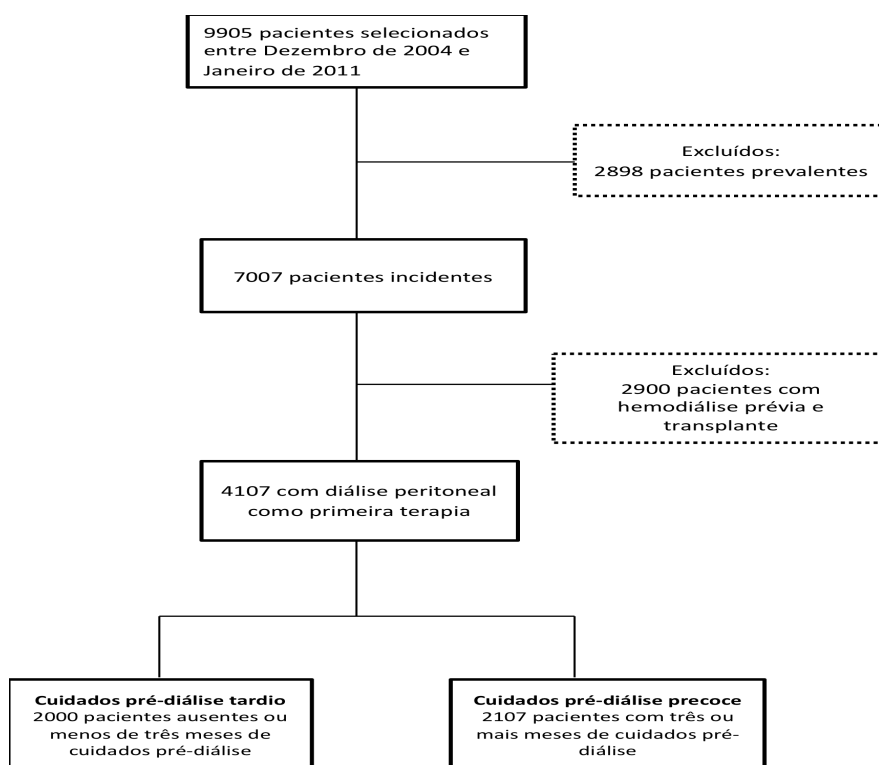
Para este estudo, foram incluídos todos os pacientes adultos incidentes em DP entre 2004 e 2011 e foram excluídos os doentes com TSR prévia (figura 5).

Para a análise comparativa, os pacientes foram estratificados em dois grupos de acordo com o tempo de atendimento pré-diálise.

Assim os grupos foram de:

- Cuidados pré-diálise precoce que incluíram os pacientes que tiveram pelo menos 90 dias de cuidado pré-diálise e acompanhamento por uma equipe de nefrologia;
- Cuidados pré-diálise tardio que incluíram pacientes que não tiveram ou tiveram menos de 90 dias de cuidados pré-diálise tardio e acompanhamento por uma equipe de nefrologia.

Figura 5. Fluxograma do desenho do estudo.



3.1.2 Coleta de dados

Os dados foram coletados a partir do software PDNet* que continha o questionário com informações para o desenho do estudo. O questionário pré-diálise foi incluído no formulário médico, fornecendo informações que caracterizou o cuidado nefrológico pré-dialítico (ou seja, se o paciente recebeu atendimento pré-diálise, tempo que receberam os cuidados, se receberam orientação sobre as opções do método de diálise, como foi indicado o tratamento, por quem foi encaminhado para um especialista de nefrologia e se teve acesso vascular). Neste estudo foi selecionado do questionário pré-diálise (figura 6), os seguintes dados: se o paciente recebeu o atendimento pré-diálise e o tempo que receberam os cuidados.

Figura 6. Descrição dos dados de pré-diálise presentes no PDNet.

PRE-DIALYSIS DATA - Doctor

4-Did the patient receive pre-dialysis nephrological care? () yes () no

5a-Years:

5b-Months:

6-Did the patient receive orientation regarding dialysis method options? () yes () no

7-The patient is under peritoneal dialysis treatments as a result of:

() patient's own accord

() doctors indication

() only alternative for renal replacement therapy

8-Who referred the patient to a nephrology specialist?

() Cardiologist

() General Practitioner

() Endocrinologist

() Emergency room

() Doctor from public health network

() Other

9-If others, please specify:

10-Does the patient have vascular access? () yes () no

11-Which?

() Arteriovenous fistulae

() Vascular graft

() Vascular catheter

*PDNet - software específico desenvolvido para o BRAZPD II, contém dados relacionados as características demográficas, clínicas e laboratoriais de todos os pacientes que participaram do estudo.

3.1.3 Desfechos clínicos

A experiência do centro foi medida em paciente-ano, por exemplo, o tempo de seguimento de todos os doentes a partir de um determinado centro foi sintetizado e o resultado dividido pelo número de anos que o centro participou no estudo.

Os dados de saída da terapia foram definidos como: morte; recuperação da função renal; transplante renal; transferência definitiva para HD; e perda do acompanhamento.

Para o risco de peritonite o tempo para o primeiro episódio de peritonite foi o evento de interesse. Os pacientes censurados para esta análise foram aqueles que saíram do estudo antes de terem tido qualquer episódio de peritonite e também aqueles que ainda estão vivos no final do seguimento, sem qualquer episódio de peritonite.

Para falha da técnica, o evento de interesse foi definido como uma mudança para HD por qualquer causa, o que significa que o paciente não retornou para DP até o final do acompanhamento. Os pacientes que foram a óbito, que ainda estavam vivos no final do seguimento e que receberam um transplante renal foram considerados como dados censurados.

Para a análise de sobrevida do paciente, o evento de interesse era a morte por qualquer causa. E todos os pacientes que abandonaram o estudo por qualquer razão ou ainda estavam vivos ao final do estudo foram tratados como censurados.

3.1.4 Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão ou mediana e amplitude, enquanto que as variáveis categóricas (por exemplo, gênero, raça, doença renal primária, presença de comorbidades, terapia inicial, atual modalidade DP, etc) foram expressas como frequências ou percentuais.

O modelo de riscos proporcionais de Cox usando o tempo até a primeira peritonite, saída da técnica e morte por todas as causas como desfechos primários. Para ser incluído no modelo multivariado, uma co-variável deveria ter tido o valor de $p < 0.20$ na análise univariada. O modelo proporcional de Cox foi estimado usando o SPSS 20.0. Premissas para riscos proporcionais foram verificados com parcelas residuais. A significância estatística foi estabelecida ao nível de $p < 0.05$. Dois modelos foram

construídos para analisar o efeito independente dos cuidados pré-diálise no resultado do paciente: a primeira análise foi de apenas variáveis demográficas e clínicas, e o segundo, incluindo também variáveis bioquímicas (hemoglobina, potássio e fósforo).

4 RESULTADOS – ARTIGO

IMPACT OF PRE-DIALYSIS CARE ON CLINICAL OUTCOMES ON PERITONEAL DIALYSIS: PROVIDING ONLY GOOD PD IS NOT ENOUGH

Dandara N. Spigolon, RN, MSc¹, Thyago P. de Moraes, MD, PhD¹, Ana E. Figueiredo, RN, PhD², Ana Paula Modesto, RN, MSc¹, Pasqual Barretti, MD, PhD³, Marcus Gomes Bastos, MD, PhD⁴, Daniela V. Barreto, MD, PhD¹, Roberto Pecoits-Filho, MD, PhD¹ on behalf of BRAZPD investigators.

¹*Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, Brazil,* ²*Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil,*

³*Universidade Estadual Paulista - UNESP, Botucatu, Brazil,* ⁴*Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF, Juiz de Fora, Brazil.*

Running title: Impact of pre-dialysis care on PD.

FINANCIAL DISCLOSURES

Dr Roberto Pecoits Filho is a recipient of a scholarship from the Brazilian Council for Research (CNPq), received research grants, consulting fees and speaker honorarium from Baxter Healthcare. Dr Ana E. Figueiredo received consulting fees and speaker honorarium from Baxter Healthcare. Dr Pasqual Barretti received consulting fees and speaker honorarium from Baxter Healthcare. Dr Thyago Proença de Moraes received consulting fees and speaker honorarium from Baxter Healthcare. The other authors

declare that they have no other relevant financial interests. This study (design, implementation, software development, data collection) was funded by Baxter Healthcare, Brazil. The current data extraction and analysis was supported by an investigator driven study grant provided to PUCPR, as part of the Clinical Evidence Council Program from Baxter Healthcare.

KEY WORDS

Clinical outcomes; peritoneal dialysis; pre-dialysis care; survival.

Corresponding author:

Roberto Pecoits Filho. MD, PhD

School of Medicine. Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Rua Imaculada Conceição. 1155. Curitiba. PR. 80215-901

Phone/Fax: +55 41 32711657

Email: r.pecoits@pucpr.br

ABSTRACT

Background: Structured pre-dialysis care is associated with an increase in peritoneal dialysis (PD) utilization, but not to peritonitis risk, technical and patient survival. This study aimed to analyze the impact of pre-dialysis care on these outcomes.

Methods: All incident patients starting PD between 2004 and 2011 in a Brazilian prospective cohort were included in this analysis. Patients were divided in two groups: early pre-dialysis care (90 days of follow up by a nephrology team); and late pre-dialysis care (absent or less than 90 days follow up). The socio-demographic, clinical and biochemical characteristics between the two groups were compared. Risk factors for time to the first peritonitis episode, technique failure and mortality based on Cox proportional hazards models.

Results: 4107 were included. Patients with early pre-dialysis care presented differences in gender (female - 47.0% vs 51.1%, $p=0.01$); race (white - 63.8% vs 71.7% $p<0.01$); education (<4 years - 61.9% vs 71.0%, $p<0.01$), respectively, compared to late care. Patients with early pre-dialysis care presented a higher prevalence of comorbidities, lower levels of creatinine, phosphorus, glucose and a significantly better control of hemoglobin and potassium serum levels. There was no impact of pre dialysis care on peritonitis rates (HR 0.88, CI95%: 0.77-1.01) and technique survival (HR 1.12, CI95%: 0.92-1.36). Patient survival (HR 1.20, CI95%: 1.03-1.41) was better in the early pre-dialysis care group.

Conclusion: Earlier pre-dialysis care was associated with improved patient survival, but did not influence time to the first peritonitis nor technique survival in this national PD cohort.

INTRODUCTION

The number of patients with chronic kidney disease category G5 (CKD-5) starting renal replacement therapy (RRT) is increasing worldwide [1], as a reflect of the ageing and increasing incidence of risk factors for CKD (i.e. diabetes and hypertension) in the general population and increased access to renal replacement therapy (RRT).

Unfortunately, detection of CKD is usually late in the course of the disease due to the silent evolution and the lack of screening programs. Therefore, CKD disease management programs should be developed and necessary [1]. This is particularly evident in many countries, which present with increasing access to RRT and no structured CKD care programs [2].

CKD patients in hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD) are at higher risks of hospitalization and mortality [3]. In PD, understanding factors associated with high mortality and technique failure (particularly due to peritonitis) rates are major challenges in the management of this population group [2,3]. Adequate CKD management is associated with better patient survival in previous reports in the HD population [4,5]. In addition previous studies described that patients with adequate pre-dialytic care presented better control of anemia, nutritional status and cardiovascular condition [5,6]. Interestingly, structured pre-dialysis care was associated with an increase in patient choice of PD and increase in the penetration of PD use [7-9].

Studies looking broadly at the impact of pre-dialysis care on outcomes (patient and technique survival), particularly in centers with fast expansion of access to dialysis treatment are scarce and limited to HD, except for one single center study from China [10]. Finally, an analysis the impact of pre-dialysis care on patient outcomes adjusted for

laboratory, nutritional and hydroelectrolytic imbalance has not been performed until the present. In the present study we aimed to analyze the impact of pre-dialysis care on PD patient and technique outcomes in a brazilian national representative cohort.

METHODS

Patient Population

This is a prospective study based on the BRAZPD II cohort, including data from 122 dialysis centers of all regions from Brazil. The number of prevalent patients in each year corresponded to 65 to 70% of all PD patients in the country in that same year. Data collection included socio-demographic data and comorbid conditions at the baseline and various prescription, clinical and laboratory data, collected periodically depending on the variable. Main outcomes captures in the study were drop out from PD and total and cause specific mortality [11].

For this study we identified all adult patients starting PD between 2004 and 2011 and within that subset, all those with valid data about pre-dialysis care were included. Patients with previous RRT were excluded (Figure 1). All patients provided written consent, which was approved by the brazilian ethical committee number 448. For the comparative analysis, patients were stratified in 2 groups according to the time of pre-dialysis care: patients who had at least 90 days of pre-dialysis follow up with a nephrology team (early pre-dialysis care) and patients who did not have or had less than 90 days follow up with a nephrology team (late pre-dialysis care). Center experience was measured in patient-year, e.g., the follow-up time of all patients from a certain center was

summed and the result divided by the number of years that center participated in the study.

Data collection

Data were collected from a PDNet software that contained a form with important and relevant information for the design of the study. The pre-dialysis questionnaire was included in the medical form, providing information that characterized the pre-dialysis nephrological care (i.e. whether the patient received pre-dialysis care, time that received care, if received orientation regarding dialysis method options, how was indicated the treatment, by whom was referred to a nephrology specialist and if had vascular access). The pre-dialysis medical questionnaire, and two questions “1. Did the patient received pre-dialysis care and 2. For how long was the pre-dialytic care done?” were used to define the groups for the analysis.

Clinical Outcomes

Dropout data were defined as death, recovery of renal function, renal transplantation, definitive transfer to HD, and lost to follow up. For peritonitis risk the time to first peritonitis episode was the event of interest and censored patients for this analysis were those who dropped the study before have had any peritonitis episode and those still alive at the end of follow-up without any peritonitis episode. For technique survival the event of interest was a defined as switch to HD for any cause, which means the patient did not return to PD until the end of the follow up. Patients who died, those who were still alive

at the end of the follow up, and those who received a renal transplantation were considered as censored data. For the analysis of patient survival, the event of interest was death by any cause and all patient who dropped the study for any reason or were still alive at the end of the study were treated as censored.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation (SD) or median and range, while categorical variables (e.g., gender, race, primary renal disease, presence of comorbid conditions, initial therapy, current PD modality, etc) were expressed as frequencies or percentages. The traditional Cox Proportional Hazards model was used for clinical outcomes, and to be included in the multivariate model, a covariate should have had a p value < 0.20 in the univariate analysis. Cox proportional hazard models were estimated using SPSS 20.0. Assumptions for proportional hazards were checked with residual plots. Statistical significance was set at the level of $p < 0.05$. Two models were constructed to analyze the independent effect of pre-dialysis care on patient outcome: the first analyzing were only demographic and clinical variables, and the second including also biochemical variables (hemoglobin, potassium and phosphorus).

RESULTS

Patient characteristics

The flowchart of patients selected for the analysis is summarized in Figure 1. Among the 4.107 incident patients on PD, 2.107 patients presented early and 2.000 patients late pre-dialysis care. Clinical and demographical characteristics of the study population are presented in Table 1. In general, patients from the early pre-dialysis care group present lower educational levels (61.9% with less than 4 years of formal education vs 71.0%) and exhibited a significant higher prevalence of comorbidities: coronary (23.4% vs 19.5), diabetes (50.0 vs 39.8%), hypertension (75.6% vs 64.3%), left ventricular hypertrophy (30.1 vs 20.1%), peripheral artery diseases (19.9 vs 16.2%), and overweight (45.8% with a BMI > 25 vs 40.9). Finally, patients with early pre-dialysis care tended to have lower average levels of creatinine, phosphorus, glucose and higher levels of hemoglobin at the first 3 months of PD.

The dynamics of biochemical variables analyzed throughout the subsequent quarters of the first year on PD treatment showed that although phosphorus control were not significantly different between the groups, patients from the early pre-dialysis care presented a significantly better control of hemoglobin and potassium serum levels (Table 1 and Figure 3).

Time to first peritonitis episode

The time to the first peritonitis episode was similar between groups even after adjustment for covariates (hazard ratio (HR) 0.88; confidence interval (CI)95% 0.77-1.01). There were only two independent predictors for the primary event of interest: cancer (HR 1.48; CI95%1.07-2.02) and education < 4 years (HR 1.17; CI95%1.01-1.35). The multivariate model was composed of the following variables: dialysis vintage, body mass index (BMI), cancer, center experience, education level and region of the country. Again, the inclusion of biochemical variables did not alter the effect of pre-dialysis care in the outcome.

Technique failure

Early pre-dialysis care was not significantly associated with technique failure (HR 1.12; CI95% 0.92-1.36). In the univariate analysis we included, according to the criteria described above, the following covariates: cancer, coronary artery disease, center experience, diabetes, distance to the PD center, gender, PD modality, region of the country and peripheral artery disease. The covariates that were significantly associated with technique failure in the multivariate analysis: center experience (per 1 patient-year of increase: HR 0.99; CI95% 0.98-0.99), female gender (HR 0.79; CI95% 0.65-0.96) and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) (HR 0.82; CI95% 0.67-0.99).

Patient survival

The main cause of death was cardiovascular (CV) disease for the late pre-dialysis group with 142 events (40.9%), followed by sepsis not related to PD with 101 events (29.1%) while in the early pre-dialysis group was the inverse: sepsis with 154 events (40.8%) and cardiovascular disease with 127 events (33.7%). The univariate analysis identified age > 65 years, BMI, cancer, coronary artery disease, peripheral artery disease, center experience, diabetes, education < 4 years, hypertension, PD modality and race as significantly associated with the primary event of interest. Late pre-dialysis care (HR 1.20; CI95% 1.03-1.41), age>65 years (HR 2.97; CI95% 2.52-3.50), BMI < 18.5 kg/m² (HR 1.58; CI95% 1.22-2.05), diabetes (HR 1.45; CI95% 1.24-1.69), education < 4 years (HR 1.20; CI95% 1.01-1.43), diagnosis of hypertension at baseline (HR 0.77; CI95% 0.65-0.91), CAPD (HR 1.30; CI95% 1.11-1.52), year of initiation of dialysis (HR 1.50; CI95% 1.19-1.89 for those starting in 2005/06 and HR 1.47; CI95% 1.18-1.83 for 2007/2008 compared to 2009/2010) and peripheral artery disease (HR 1.40; CI95% 1.18-1.66) remained significantly associated with death in the multivariate analysis. The inclusion of laboratory values as covariates did not alter the impact of pre-dialysis care on mortality. Table 2 summarizes the effect of pre-dialysis care for all events studied whilst Figure 2 depicts the curves for time to event.

DISCUSSION

To the best of our knowledge this is the first large cohort study to evaluate the impact of pre-dialysis care on PD patients outcomes, indicating that early pre-dialysis care is

independently associated with better survival on PD, even after adjusting for risk factors including biochemical variables. Moreover, pre-dialysis care was associated with an attenuation of CKD progression [8], better clinical outcome in HD patients and greater frequency of PD as the first choice in the RRT [12].

Early and late pre-dialysis groups differed significantly in some clinical and demographic characteristics (Table 1). Not surprisingly, patients from the late pre-dialysis group had a lower education level, a higher prevalence of comorbidities and uncontrolled biochemical variables, including higher potassium and lower hemoglobin levels. This is probably due to early referral of these patients, as they have comorbidities and are then assisted, different from asymptomatic who do not know who has the chronic disease and then are referred late to nephrologists. These negative effects of the lack of pre-dialysis care on biochemical parameters have already been described in late nineties [13] and may play a significant role in patient outcomes.

Our study is the first attempt to analyze the possible impact of pre-dialysis care in technique survival and in the time to first peritonitis episode in PD patients. We found no associations between pre-dialysis care and those outcomes. The lack of association between pre-dialysis care with technique failure could be explained by the fact that previously identified risk factors for this outcome, such as membrane profile, dialysis vintage, sex, literacy, diabetes, glucose exposure, and anuria, cannot be modifiable by a more appropriate pre-dialysis care [11,14,15]. The same holds true for time to first peritonitis episode, since its most common described risk factors are diabetes, education, family income, region (e.g. rural or not), home distance to the PD center, age and race. More importantly, adequate dialysis care, including patient selection and training may be enough to offer patients adequate technique survival and risk of peritonitis, regardless of

pre-dialysis care. Nevertheless, differences related to the pattern of training addressed to patients with and without pre-dialysis care may impact the time to first peritonitis outcome [16].

Importantly, we observed that early pre-dialysis care significantly affected patient survival even after adjustments for several and important covariates. One of the possible reasons to explain such differences in mortality rates are the worse control of biochemical/metabolic parameters in patients not receiving pre-dialysis care. In fact, a hemoglobin level $<10\text{g/dl}$, a potassium level either $<3.5\text{mEq/L}$ or $>5.5\text{mEq/L}$ and a phosphorus level $<3.5\text{mg/dl}$ at baseline were significantly associated with mortality in the univariate analysis. Nevertheless, the inclusion of biochemical covariates at baseline in the model does not alter the negative impact of late pre-dialysis care. This may be partially explained because that difference initially observed at baseline disappears along the first year of treatment (Fig. 3). Other possibility to explain these differences is changes in residual renal function (RRF), information not captured in our study. However, since all patients were incident in dialysis, with no history of previous HD or transplantation, it is unlikely that RRF differed significantly in the groups. Another interesting finding was the difference in the main cause of death between groups, which helps to raise a hypothesis for the underlying mechanism behind the higher mortality in those patients with late pre-dialysis care.

We observed that late dialysis care patients died more frequently from CV disease. The absence of adequate pre-dialysis care may reflect less access to adequate implementation of cardiovascular prevention, particularly the management of traditional and (perhaps more importantly) non-traditional risk factors. While in the early pre-dialysis group was the inverse predominated sepsis compared to cardiovascular events,

perhaps this justifies a greater control of risk for cardiovascular events due to early pre dialysis care, accounting for the highest number for sepsi this group.

Finally, the analysis of the dynamics of biochemical variables during the first months on PD treatment provides interesting insight of the impact of the transition between pre-dialysis to PD on the correction of the variables. In the present study, while serum phosphorus levels were not significantly different between the groups divided according to pre-dialysis care during the first year of follow up, patients with a early pre-dialysis care always presented significantly higher levels of hemoglobin and lower levels of potassium throughout the first 9 months on PD. Since these are important predictors of mortality in this population [17], the longer exposure to inadequate control of hemoglobin and potassium may at least in part may justify the higher mortality observed in the group of patients with late pre-dialysis care.

However, the observation of the independent association between late pre-dialysis care and mortality, despite corrected for those biochemical risk factors, indicates that other factors not captured in the present analysis may be involved. In the same line of rationale, since even patients with late pre-dialysis care that corrected their biochemical parameters were exposed to a high risk of mortality, a memory effect of the worst control of these variables may be carried to later phases on dialysis.

This study has some limitations: first, its observational design, which demands caution when interpreting all the results; second, the lack of information regarding known risk factors for both mortality and technique failure as residual renal function and membrane characteristics; last, we were unable to capture details about specific characteristics of how pre-dialysis care was delivered.

However, our study presents important strength: it is based on a national prospective cohort, adjustments were performed for several covariates and the general characteristics of our population are very similar with other large cohorts from different parts of the world.

In conclusion, we showed that longer pre-dialysis care provided a significant benefit for patient survival, but did not influence time to the first peritonitis or technique survival in this national PD cohort. The reasons for such effect should be explored in future studies.

REFERENCES

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes CKD-MBDWG: KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009;113:S1-130.
2. Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al: Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int* 2010;30(4):393-423.
3. Fried LF, Bernardini J, Johnston JR, Piraino B: Peritonitis influences mortality in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(10):2176-2182.
4. Singhal R, Hux JE, Alibhai SM, Oliver MJ: Inadequate predialysis care and mortality after initiation of renal replacement therapy. *Kidney Int* 2014;86(2):399-406.
5. Jungers P, Massy ZA, Nguyen-Khoa T, et al: Longer duration of predialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(12):2357-2364.
6. Kurella Tamura M, Li S, Chen SC, et al: Educational programs improve the preparation for dialysis and survival of patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014;85(3):686-692.
7. Diaz-Buxo JA: The importance of pre-ESRD education and early nephrological care in peritoneal dialysis selection and outcome. *Perit Dial Int* 1998;18(4):363-365.
8. Chen YR, Yang Y, Wang SC, et al: Effectiveness of multidisciplinary care for chronic kidney disease in Taiwan: a 3-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(3):671-682.
9. Ribitsch W, Haditsch B, Otto R, et al: Effects of a pre-dialysis patient education program on the relative frequencies of dialysis modalities. *Perit Dial Int* 2013;33(4):367-371.
10. Chow KM, Szeto CC, Law MC, Kwan BC, Leung CB, Li PK: Impact of early nephrology referral on mortality and hospitalization in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2008;28(4):371-376.
11. Moraes TPd, Figueiredo AE, Campos L, Olandoski M, Barretti P, Pecoits-Filho R: Characterization of the BRAZPD II cohort and description of trends in peritoneal dialysis outcome across time periods. *Perit Dial Int* 2014;34(7):714-723.
12. Abbott KC, Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY: Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States: risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol* 2003;4:1.
13. Wu IW, Wang SY, Hsu KH, et al: Multidisciplinary predialysis education decreases the incidence of dialysis and reduces mortality a controlled cohort study based on the NKF/DOQI guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(11):3426-3433.
14. de Moraes TP, Olandoski M, Caramori JC, et al: Novel predictors of peritonitis-related outcomes in the BRAZPD cohort. *Perit Dial Int* 2014;34(2):179-187.
15. Martin LC, Caramori JC, Fernandes N, et al: Geographic and educational factors and risk of the first peritonitis episode in Brazilian Peritoneal Dialysis study (BRAZPD) patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(8):1944-1951.

16. Figueiredo AE, de Moraes TP, Bernardini J, et al: Impact of patient training patterns on peritonitis rates in a large national cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(1):137-142.
17. Ribeiro SC, Figueiredo AE, Barreti P, Pecoits-FilhoR, de Moraes TP: Low serum potassium levels increase the infectious-caused mortality in peritoneal dialysis patients: a propensity-matched score study. 2015; *Accept PLoS One*.

Table 1. Baseline characteristics of the studied population divided according to pre-dialysis care time of follow up.

Variables	Early pre-dialysis care (n=2107)	Late pre-dialysis care (n=2000)	p-value
Sociodemographic			
Age > 65years	43.7%	43.1%	0.73
Age (years)	61.1±16.2	61.1±16.3	0.99
Gender (female)	47.0%	51.1%	0.01
Race (white)	63.8%	71.7%	<0.01
Modality (CAPD)	53.9%	52.9%	0.56
Center experience (patients-year)	42.6±25.5	47.1±25.6	<0.01
Distance to PD center < 25km	77.4%	78.8%	0.38
Education < 4 years	61.9%	71.0%	<0.01
Family income <2MW	68.4%	66.6%	0.23
Comorbidities:			
Coronary artery disease (yes)	23.4%	19.5%	<0.01
Diabetes (yes)	50.0%	39.8%	<0.01
Hypertension (yes)	75.6%	64.3%	<0.01
Left ventricular hypertrophy (yes)	30.1%	20.1%	<0.01
Malignancy (yes)	2.5%	3.5%	0.07
Peripheral artery disease (yes)	19.9%	16.2%	<0.01
DBP (mmHg) - 1 st quarter	81.5±11.1	81.9±12.1	0.20
SBP (mmHg) - 1 st quarter	136.3±20.1	135.3±21.3	0.12
BMI	24.5±4.5	25.1±4.7	<0.01
BMI (kg/m ²):	-	-	<0.01
<18.5	5.5%	7.4%	
18.5 to 25	48.6%	51.7%	
> 25	45.8%	40.9%	
Laboratory:			
Creatinine (mg/dl) - 1 st quarter	6.0±2.6	6.3±3.1	<0.01
Glucose (mg/dl) - 1 st quarter	125.5±56.1	129.6±58.3	0.03
Hemoglobin (g/dl) - 1 st quarter	11.0±1.7	10.7±1.8	<0.01
Phosphorus (mg/dl) -1 st quarter	4.86±1.2	4.93±1.3	0.07
Potassium (mEq/l) - 1 st quarter	4.4±0.7	4.5±0.8	0.03

Legend:

PD = Peritoneal dialysis; MW = Minimum wage in Brazil; CAPD = Continuous ambulatory peritoneal dialysis; BP = Blood pressure; DBP = Diastolic blood pressure; SBP = Systolic blood pressure; BMI = Body mass index.

Table 2. Uni and multivariate analysis of the impact of pre-dialysis care on clinical outcomes (detailed description of the variables is included in the supplementary material (Tables S1,S2,S3)).

	Univariate	P	Multi-Model I Demographic only	p	Multi-Model II Demographic + Lab	p-value
Time to First Peritonitis Episode	1.11 (0.97-1.27)	0.14	0.90 (0.78-1.03)	0.13	0.88 (0.77-1.01)	0.08
Technique Survival	0.88 (0.73-1.06)	0.19	1.17 (0.96-1.42)	0.11	1.12 (0.92-1.36)	0.25
Patient Survival	1.25 (1.08-1.45)	<0.01	1.27 (1.09-1.48)	<0.01	1.20 (1.03-1.41)	<0.01

Values are presented as hazard ratio and confidence interval 95% within parenthesis. Late pre-dialysis care was treated as the reference group.

Figure 1. Flowchart of the study design and patient selection.

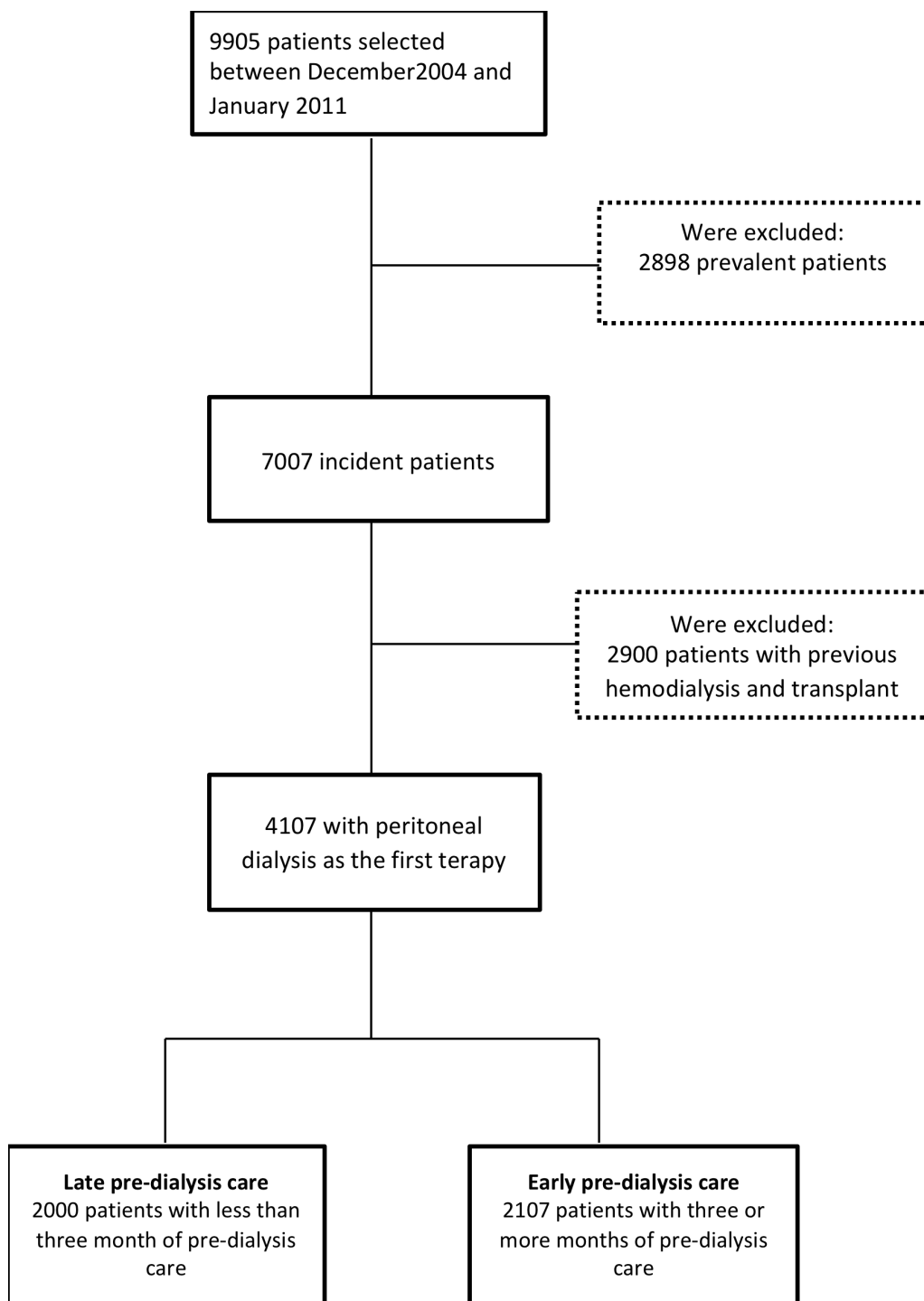


Figure 2. Multivariate Cox regression analysis of predictors pre-dialysis care as a predictor of first peritonitis episode, technique and patient survival.

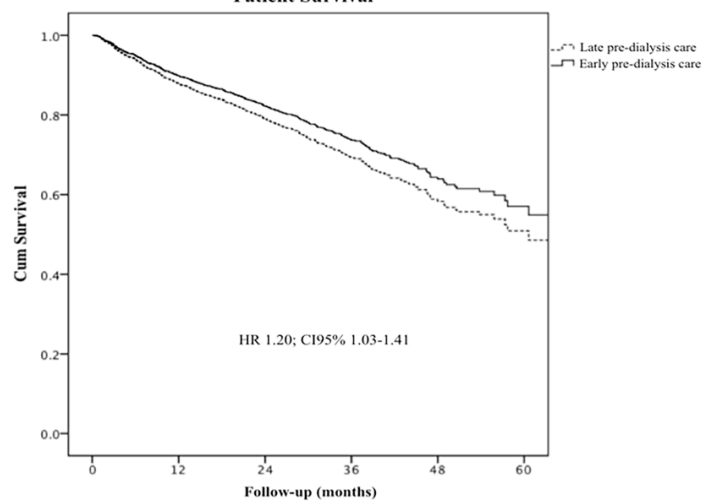
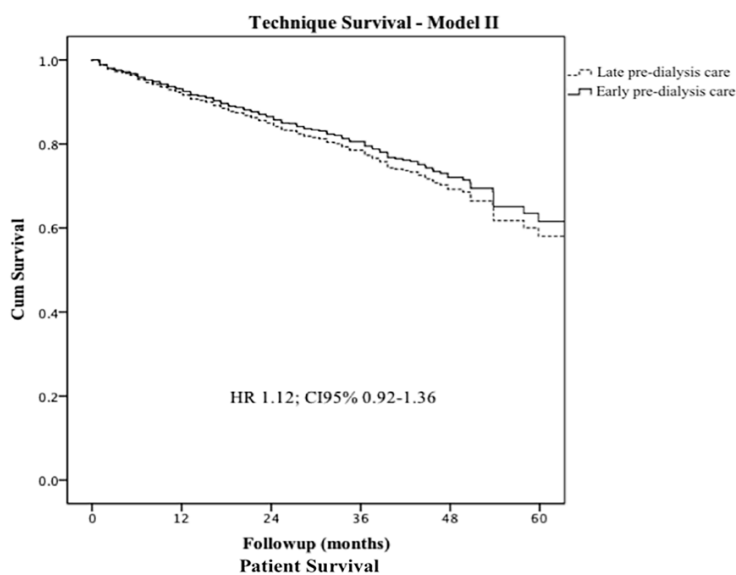
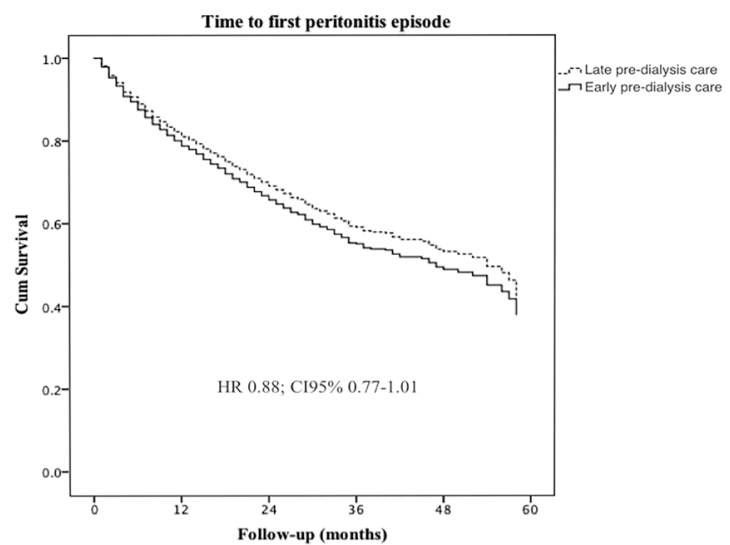
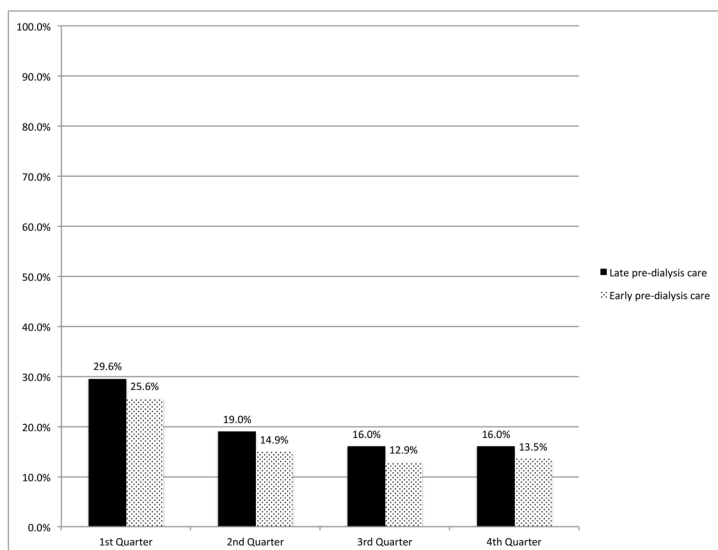
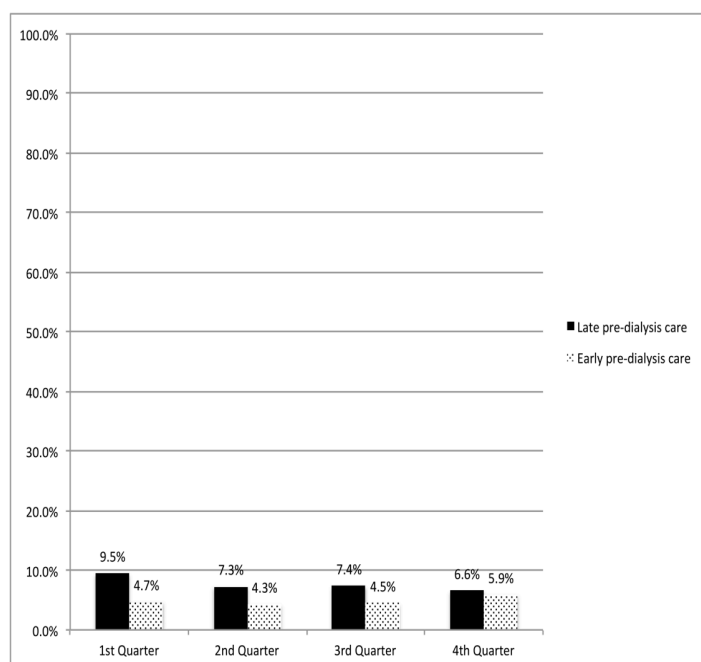


Figure 3. Dynamics of hemoglobin, potassium and phosphorus normal range prevalence across the first year on PD divided according to the pre-dialysis care characteristics.



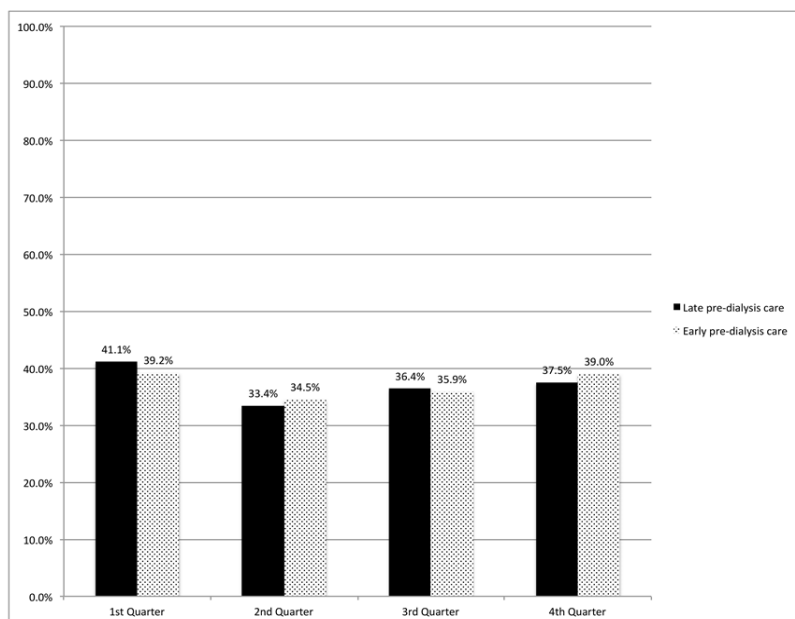
Hb < 10 g/dl				
	1 st quarter	2 nd quarter	3 rd quarter	4 th quarter
Late pre-dialysis care	29.6%	19.0%	16.0%	16.0%
Early pre-dialysis care	25.6%	14.9%	12.9%	13.5%
p values	<0.01	<0.01	0.02	0.12



Potassium > 5.5 mEq/l				
	1 st quarter	2 nd quarter	3 rd quarter	4 th quarter
Late pre-dialysis care	9.5%	7.3%	7.4%	6.6%
Early pre-dialysis care	4.7%	4.3%	4.5%	5.9%
p values	<0.01	<0.01	<0.01	0.47

Figure 3 continuous next page

Figure 3. Dynamics of hemoglobin, potassium and phosphorus normal range prevalence across the first year on PD divided according to the pre-dialysis care characteristics.



Phosphorus >5mg/dl				
	1 st quarter	2 nd quarter	3 rd quarter	4 th quarter
Late pre-dialysis care	41.1%	33.4%	36.4%	37.5%
Early pre-dialysis care	39.2%	34.5%	35.9%	39.0%
p values	0.26	0.52	0.84	0.47

Table S1. Univariate and multivariate Cox regression analysis for the predictors of time to first peritonitis episode.

Variable	UNIVARIATE			MULTIVARIATE		
	HR	CI95%	p	HR	CI95%	p
Late pre-dialysis care	1.11	0.97-1.27	0.14	0.88	0.77-1.01	0.08
Sociodemographic:						
Age >65 years	1.09	0.95-1.24	0.22	-	-	-
Biennium or year of initiation of PD:	-	-	-	-	-	-
2005/2006	1.21	1.01-1.45	0.04	1.16	0.97-1-39	0.11
2007/2008	1.09	0.91-1.29	0.36	1.06	0.89-1.27	0.50
2009/2010 (reference)	-	-	-	-	-	-
Center Experience (patients-year)	0.99	0.99-1.00	0.02	0.99	0.99-1.00	0.05
Distance to PD center < 25km	1.11	0.93-1.33	0.26	-	-	-
Education < 4 years	0.82	0.71-0.95	<0.01	1.17	1.01-1.35	0.04
Family Income <2MW	-	-	-	-	-	-
Gender (female)	1.00	0.88-1.15	0.95	-	-	-
Modality (CAPD)	0.97	0.84-1.11	0.62	-	-	-
Race (White)	0.97	0.84-1.11	0.64	-	-	-
Region South/Southeast (reference)	-	-	-	-	-	-
Region North/Northeast/Center West	0.88	0.74-1.05	0.17	0.91	0.76-1.09	0.32
Time of predialysis care	0.99	0.99-1.00	0.35	0.99	0.99-1.00	0.49
Comorbidities:						
BMI (Kg/m2)	1.00	0.99-1.02	0.45	-	-	-
BMI (Kg/m2):	-	-	-	-	-	-
<18.5	1.14	0.87-1.51	0.35	1.07	0.81-1.42	0.61
>25	1.10	0.96-1.26	0.19	1.10	0.96-1.27	0.16
Coronary artery disease (yes)	1.09	0.93-1.27	0.29	-	-	-
Diabetes (yes)	1.09	0.95-1.24	0.21	-	-	-
Hypertension (yes)	1.04	0.89-1.21	0.59	-	-	-
Left Ventricular Hypertrophy (yes)	1.07	0.93-1.24	0.34	-	-	-
Malignancy (yes)	1.62	1.18-2.23	<0.01	1.48	1.07-2.02	0.02
Peripheral artery disease (yes)	1.10	0.93-1.30	0.27	-	-	-
Laboratory:						
Creatinine (mg/dl) – 1 st quarter	1.02	1.00-1.04	0.08	-	-	-
Creatinine (mg/dl) time-averaged	1.00	0.97-1.02	0.84	-	-	-
Glucose (mg/dl) – 1 st quarter	1.00	0.99-1.00	0.44	-	-	-
Glucose (mg/dl) time-averaged	1.00	0.99-1.00	0.28	-	-	-
Hemoglobin (g/dl) – 1 st quarter	0.97	0.93-1.01	0.10	-	-	-
Hemoglobin (g/dl) time-averaged	0.90	0.85-0.94	<0.01	-	-	-
Hemoglobin (g/dl):	-	-	-	-	-	-
<10	1.31	1.09-1.58	<0.01	1.28	1.06-1.54	0.01
>12	0.85	0.73-0.99	0.04	0.85	0.72-0.99	0.04
Phosphorus (mg/dl) – 1 st quarter	1.01	0.96-1.07	0.71	-	-	-
Phosphorus (mg/dl) - time-averaged	0.98	0.91-1.04	0.46	-	-	-
Phosphorus (mg/dl):	-	-	-	-	-	-
< 3.5	1.45	1.13-1.84	<0.01	1.28	0.99-1.65	0.06
>5.5	1.00	0.86-1.17	0.95	0.98	0.83-1.15	0.83
Potassium (mEq/l) – 1 st quarter	0.92	0.84-1.02	0.92	-	-	-
Potassium (mEq/l) time-averaged	0.75	0.66-0.84	<0.01	-	-	-
Potassium (mEq/l):	-	-	-	-	-	-
< 3.5	1.60	1.26-2.03	<0.01	1.45	1.13-1.86	<0.01
>5.5	1.30	0.93-1.81	0.12	1.27	0.90-1-79	0.17

Table S2. Univariate and multivariate Cox regression analysis for the risk factors for technique failure.

Variable	UNIVARIATE			MULTIVARIATE		
	HR	CI95%	p	HR	CI95%	p
Late pre-dialysis care	0.88	0.73-1.06	0.19	1.12	0.92-1.36	0.25
Sociodemographic:						
Age >65 years	0.96	0.79-1.16	0.65	-	-	-
Biennium or year of initiation of PD:	-	-	-	-	-	-
2005/2006	0.96	0.77-1.20	0.70	-	-	-
2007/2008	1.01	0.78-1.31	0.94	-	-	-
2009/2010 (reference)	-	-	-	-	-	-
Center Experience (patients-year)	0.98	0.98-0.99	<0.01	0.99	0.98-0.99	<0.01
Distance to PD center < 25km	0.81	0.64-1.04	0.10	1.11	0.91-1.34	0.31
Education < 4 years	0.92	0.76-1.12	0.41	-	-	-
Family Income <2MW	0.93	0.76-1.14	0.47	-	-	-
Gender (female)	0.87	0.72-1.04	0.13	0.79	0.65-0.96	0.016
Modality (CAPD)	0.72	0.60-0.87	<0.01	0.82	0.67-0.99	0.04
Race (White)	0.90	0.74-1.10	0.30	-	-	-
Region South/Southeast (reference)	-	-	-	-	-	-
Region North/Northeast/Center West	0.82	0.63-1.06	0.12	0.81	0.63-1.05	0.12
Time of predialysis care	0.99	0.99-0.99	0.02	0.99	0.99-0.99	0.01
Comorbidities:						
BMI (Kg/m2)	1.00	0.98-1.02	0.87	-	-	-
BMI (Kg/m2):	-	-	-	-	-	-
<18.5	1.12	0.75-1.67	0.59	-	-	-
>25	1.11	0.92-1.35	0.28	-	-	-
Coronary artery disease (yes)	1.15	0.93-1.43	0.19	1.17	0.94-1.47	0.16
Diabetes (yes)	1.14	0.95-1.38	0.16	1.11	0.91-1.35	0.30
Hypertension (yes)	0.90	0.73-1.10	0.31	-	-	-
Left Ventricular Hypertrophy (yes)	1.00	0.82-1.23	0.95	-	-	-
Malignancy (yes)	1.67	1.07-2.62	0.02	1.36	0.86-2.17	0.19
Peripheral artery disease (yes)	1.17	0.93-1.48	0.17	0.99	0.77-1.26	0.91
Laboratory:						
Creatinine (mg/dl) – 1 st quarter	1.04	1.01-1.07	0.02	-	-	-
Creatinine (mg/dl) time-averaged	0.98	0.95-1.02	0.35	-	-	-
Glucose (mg/dl) – 1 st quarter	1.00	0.99-1.00	0.20	-	-	-
Glucose (mg/dl) time-averaged	1.00	1.00-1.00	0.12	-	-	-
Hemoglobin (g/dl) – 1 st quarter	0.93	0.88-0.98	0.01	-	-	-
Hemoglobin (g/dl) time-averaged	0.77	0.72-0.82	<0.01	-	-	-
Hemoglobin (g/dl):	-	-	-	-	-	-
<10	1.73	1.36-2.20	<0.01	1.66	1.29-2.12	<0.01
>12	0.65	0.51-0.82	<0.01	0.61	0.48-0.78	<0.01
Phosphorus (mg/dl) – 1 st quarter	1.11	1.04-1.20	<0.01	-	-	-
Phosphorus (mg/dl) time-averaged	1.07	0.98-1.17	0.14	-	-	-
Phosphorus (mg/dl):	-	-	-	-	-	-
< 3.5	1.19	0.81-1.75	0.37	-	-	-
>5	1.15	0.94-1.42	0.19	-	-	-
Potassium (mEq/l) – 1 st quarter	1.03	0.90-1.18	0.70	-	-	-
Potassium (mEq/l) time-averaged	1.00	0.86-1.18	0.96	-	-	-
Potassium (mEq/l):	-	-	-	-	-	-
< 3.5	1.36	0.94-1.97	0.10	1.40	0.96-2.04	
>5.5	2.15	1.46-3.16	<0.01	2.03	1.37-3.00	<0.01

Table S3. Univariate and multivariate Cox regression analysis for the risk factors for mortality

Variable	UNIVARIATE			MULTIVARIATE		
	HR	CI95%	p	HR	CI95%	p
Late pre-dialysis care	1.25	1.08-1.45	<0.01	1.20	1.03-1.41	0.01
Sociodemographic:						
Age >65 years	3.00	2.57-3.50	<0.01	2.97	2.52-3.50	<0.01
Biennium or year of initiation of PD:	-	-	-	-	-	-
2005/2006	1.69	1.35-2.11	<0.01	1.50	1.19-1.89	0.01
2007/2008	1.64	1.32-2.04	<0.01	1.47	1.18-1.83	0.01
2009/2010 (reference)	-	-	-	-	-	-
Center Experience (patients-year)	0.99	0.99-0.99	0.02	0.99	0.99-1.00	0.22
Distance to PD center < 25km	0.81	0.65-1.01	0.26	-	-	-
Education < 4 years	1.60	1.35-1.89	<0.01	1.20	1.01-1.43	0.04
Family Income <2MW	1.46	1.26-1.70	<0.01	-	-	-
Gender (female)	1.00	0.86-1.16	0.99	-	-	-
Modality (CAPD)	1.24	1.06-1.44	<0.01	1.30	1.11-1.52	<0.01
Race (White)	1.13	0.96-1.32	0.14	1.09	0.92-1.29	0.32
Region South/Southeast (reference)	-	-	-	1.45	1.20-1.74	<0.01
Region North/Northeast/Center West	1.31	1.10-1.55	<0.01	-	-	-
Time of predialysis care	0.99	0.99-0.99	<0.01	0.99	0.99-0.99	0.01
Comorbidities:						
BMI (Kg/m2)	0.97	0.95-0.98	<0.01	-	-	-
BMI (Kg/m2):	-	-	-	-	-	-
<18.5	1.66	1.29-2.14	<0.01	1.58	1.22-2.05	<0.01
>25	0.88	0.76-1.03	0.123	0.88	0.75-1.03	0.11
Coronary artery disease (yes)	1.35	1.15-1.59	<0.01	1.17	0.99-1.38	0.07
Diabetes (yes)	1.37	1.18-1.59	<0.01	1.45	1.24-1.69	<0.01
Hypertension (yes)	0.82	0.70-0.96	0.015	0.77	0.65-0.91	<0.01
Left Ventricular Hypertrophy (yes)	1.07	0.92-1.25	0.39	-	-	-
Malignancy (yes)	1.40	0.96-2.04	0.08	1.26	0.86-1.84	0.24
Peripheral artery disease (yes)	1.76	1.50-2.07	<0.01	1.40	1.18-1.66	<0.01
Laboratory:						
Creatinine (mg/dl) – 1 st quarter	0.82	0.80-0.85	<0.01	-	-	-
Creatinine (mg/dl) time-averaged	0.90	0.87-0.93	<0.01	-	-	-
Glucose (mg/dl) – 1 st quarter	1.00	1.00-1.00	<0.01	-	-	-
Glucose (mg/dl) time-averaged	1.00	1.00-1.00	<0.01	-	-	-
Hemoglobin (g/dl) – 1 st quarter	0.95	0.91-0.99	0.02	-	-	-
Hemoglobin (g/dl) time-averaged	0.82	0.78-0.87	<0.01	-	-	-
Hemoglobin (g/dl):	-	-	-	-	-	-
<10	-	-	-	2.20	1.81-2.67	<0.01
>12	-	-	-	0.89	0.75-1.06	0.19
Phosphorus (mg/dl) – 1 st quarter	0.81	0.76-0.86	<0.01	-	-	-
Phosphorus (mg/dl) time-averaged	0.70	0.65-0.76	<0.01	-	-	-
Phosphorus (mg/dl):	-	-	-	-	-	-
< 3.5	-	-	-	-	-	-
>5	-	-	-	-	-	-
Potassium (mEq/l) – 1 st quarter	0.72	0.64-0.80	<0.01	-	-	-
Potassium (mEq/l) time-averaged	0.61	0.54-0.70	<0.01	-	-	-
Potassium (mEq/l):	-	-	-	-	-	-
< 3.5	-	-	-	2.34	1.87-2.92	<0.01
>5.5	-	-	-	1.74	1.19-2.54	<0.01

5 CONCLUSÕES

O cuidado pré-dialítico por equipe de nefrologia não teve um impacto significativo no tempo até o primeiro episódio de peritonite e na falha da técnica em uma coorte nacional representativa de pacientes em DP.

Por outro lado, a mortalidade em pacientes em DP com acompanhamento pré-dialítico mais longo foi significativamente menor quando comparada aos pacientes com tempo de acompanhamento tardio ou ausente. Este benefício foi significativo tanto quando ajustado para variáveis clínicas e demográficas, como após o ajuste para variáveis bioquímicas adicionais.

REFERÊNCIAS

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(suppl 2):S1-S266.
2. Gilga J, RAOA A, Fogartyab D. UK Renal Registry 15th Annual Report: Chapter 1 UK RRT Incidence in 2011: National and Centre-Specific Analyses. *Nephron Clin Pract* 2013; 123(S1):1–28
3. Remuzzi G, Benigni A, Finkelstein FO, Grunfeld JP, Joly D, Katz I, et al. Kidney failure: aims for the next 10 years and barriers to success. *Lancet* 2013;382:353-62.
4. United States Renal Data System. Mortality. *USRDS Annual data report* 2013;2:263-270.
5. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo de diálise 2013. Disponível em: http://www.sbn.org.br/pdf/censo_2013-14-05.pdf. Acesso em: 10 agosto 2014.
6. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014;63(5):713-35.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
8. Bastos MG, Bregman R, Mastroianni Kirsztajn GM. Chronic kidney diseases: common and harmful, but also preventable and treatable. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56(2):248-253.
9. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for 2006 updates: hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access. *Am J Kidney Dis* 2006;48(suppl 1):S1-S322.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(3):S1-155.

11. Pecoits-Filho R, Moraes TP. Diálise Peritoneal. In: Riella MC. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. 2010.
12. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS e cols. Manual de diálise. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. 2013.
13. Riella MC, Locatelli AJ. History of peritoneal dialysis in Latin America. *Perit Dial Int* 2007;27:322–327.
14. Jain AK, Blake P, Cordy P, Garg AX. Global trends in rates of peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2012 Mar;23(3):533-544.
15. Fresenius Medical Care: Fresenius Medical Care Annual Report 2008— Dialysis Market, Bad Homburg, Germany, Fresenius Medical Care, 2008.
16. LoWK. Peritoneal dialysis utilization and outcome: What are we facing? *Perit Dial Int* 2007;27[Suppl 2]:S42–S47.
17. Van BiesenW, Veys N, Lameire N, Vanholder R. Why less success of the peritoneal dialysis programmes in Europe? *NephrolDial Transplant* 2008;23:1478–1481.
18. Lameire N, Van Biesen W. Epidemiology of peritoneal dialysis: A story of believers and nonbelievers. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:75–82.
19. Kurella TM, Li S, Chen SC, Cavanaugh KL, Whaley-Connell AT, McCullough PA, et al. Educational programs improve the preparation for dialysis and survival of patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014;85(3):686-92.
20. Vieira Neto OM, Abensur H e cols. Diálise peritoneal: manual prático uso diário, ambulatorial e hospitalar. São Paulo: Livraria Balieiro. 2013.
21. Mactier R. Non-renal indications for peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 1992;8:141-144.
22. Khalifeh N, Vychytil A, Hörl WH. The role of peritoneal dialysis in the management of treatment-resistant congestive heart failure: a European perspective. *Kidney Int Suppl* 2006 Nov;(103):S72-75.
23. Flessner MF. Small-solute transport across specific peritoneal tissue surfaces in the rat, *J Am Soc Nephrol* 1996 Feb;7(2):225-233.
24. Rippe B, Venturoli D, Simonsen O, de Arteaga J. Fluid and electrolyte transport across the peritoneal membrane during CAPD according to the three-pore model. *Perit Dial Int* 2004 Jan-Feb;24(1):10-27.

25. Baxter. Diálise peritoneal. 2011. Disponível em: <http://www.latinoamerica.baxter.com/brasil/pacientes/doencas/dialise-peritoneal.html>. Acesso em 14 de Ago de 2014.
26. Bargman JM. Complications of peritoneal dialysis related to increased intraabdominal pressure. *Kidney Int Suppl* 1993 Feb;40:S75-80.
27. Mahale AS, Katyal A, Khanna R. Complications of peritoneal dialysis related to increased intra-abdominal pressure. *Adv Perit Dial* 2003;19:130-135.
28. Hussain SI, Bernardini J, Piraino B. The risk of hernia with large exchange volumes. *Adv Perit Dial* 1998;14:105-107.
29. Brook NR, White SA, Waller JR, Nicholson ML. The surgical management of peritoneal dialysis catheters. *Ann R Coll Surg Engl* 2004 May;86(3):190-195.
30. Duong U, Mehrotra R, Molnar MZ, Noori N, Kovesdy CP, Nissenson AR, et al. Glycemic control and survival in peritoneal dialysis patients with diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 May;6(5):1041-1048.
31. Chan MK, Varghese Z, Moorhead JF. Lipid abnormalities in uremia, dialysis, and transplantation. *Kidney Int* 1981 May;19(5):625-637.
32. Chang TI, Kim YL, Kim H, Ryu GW, Kang EW, Park JT, et al. Hyponatremia as a predictor of mortality in peritoneal dialysis patients. *PLoS One* 2014;29;9(10):e111373.
33. Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B, Kumar R, Leonard MB, Martin KJ, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis* 2010 May;55(5):773-799.
34. Yu HL, Lu XH, Su CY, Tang W, Wang T. Potassium metabolism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2014 Jun;36(5):748-754.
35. Mujais S, Nolph K, Gokal R, Blake P, Burkart J, Coles G, et al. Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 2000;20 Suppl 4:S5-21.
36. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S; Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal

- clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial *J Am Soc Nephrol* 2002 May;13(5):1307-1320.
37. Li PK, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A, et al. Peritoneal dialysis related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int* 2010 Jul-Aug;30(4):393-423.
 38. Portolés J, Janeiro D, Lou-Arnal LM, López-Sánchez P, Ortega M, Peso GD, et al. First episodes of peritoneal infection: description and prognostic factors. *Nefrologia* 2013;33(3):316-324.
 39. Bernadini J, Price V, Figueiredo A. ISPD Guidelines - Recommendations Peritoneal dialysis patient training. *Perit Dial Int* 2006;26:625-632.
 40. Yang Z, Xu R, Zhuo M et al. Advanced nursing experience is beneficial for lowering the peritonitis rate in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2012;32: 60-66.
 41. Troidle L, Gorban-Brennan N, Kliger A, Finkelstein FO. Continuous peritoneal dialysis-associated peritonitis: a review and current concepts. *Semin Dial* 2003;16:428-437.
 42. Barretti P, Bastos KA, Dominguez J, Caramori JCT. Peritonitis in Latin America. *Perit Dial Int* 2007;27:332-339.
 43. Lobo JVD, Villar KR, Andrade Junior MP, Bastos KA. Predictor factors of peritoneal dialysis-related peritonitis. *J. Bras. Nefrol* 2010;32(2):156-164.
 44. Hsieh YP, Chang CC, Wang SC, Wen YK, Chiu PF, Yang Y. Predictors for and impact of high peritonitis rate in Taiwanese continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2014 Jul 18.
 45. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005 Apr;45(4 Suppl 3):S1-153.
 46. Di Lullo L, House A, Gorini A, Santoboni A, Russo D, Ronco C. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev.* 2015 May;20(3):259-272.
 47. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003 Oct 28;108(17):2154-2169.

48. Curtis BM, Ravani P, Malberti F, Kennett F, Taylor PA, Djurdjev O, et al. The short- and long-term impact of multi-disciplinary clinics in addition to standard nephrology care on patient outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2005 Jan;20(1):147-154.
49. Canziani EF, Kirsztajn GM e cols. Doença renal crônica: manual prático, uso diário, ambulatorial e hospitalar. São Paulo: Livraria balieiro. 2013.
50. Levin A, Lewis M, Mortiboy P, Faber S, Hare I, Porter EC, et al. Multidisciplinary predialysis programs: quantification and limitations of their impact on patient outcomes in two Canadian settings. *Am J Kidney Dis* 1997 Apr;29(4):533-40.
51. Santos FR, Lima AS, Elias FCA, Magacho E, Oliveira LA, erandes N et al. Patient's Satisfaction with Interdisciplinary Care in a Clinic of Prevention of Chronic Kidney Disease. *J Bras Nefrol* 2008;30:151-156.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica – DRC no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
53. Locatelli F, Nissenson AR, Barrett BJ, Walker RG, Wheeler DC, Eckardt KU, et al. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2008 Nov;74(10):1237-40.
54. Singhal R, Hux JE, Alibhai SM, Oliver MJ. Inadequate predialysis care and mortality after initiation of renal replacement therapy. *Kidney Int* 2014;86:399-06.
55. Crowley ST. CKD series: improving the timing and quality of predialysis care. *Hosp Physician* 2003;17-23.
56. Khan SS, Xue JL, Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, Pereira BJ, et al. Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int.* 2005 Mar;67(3):1038-46.
57. Wu IW, Wang SY, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Tsai CJ, Wu MS. Multidisciplinary predialysis education decreases the incidence of dialysis and reduces mortality a controlled cohort study based on the NKF/DOQI guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(11):3426-3433.
58. Chen YR, Yang Y, Wang SC, Chiu PF, Chou WY, Lin CY, et al. Effectiveness of multidisciplinary care for chronic kidney disease in Taiwan: a 3-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(3):671-82.

59. Ishani A, Gilbertson DT, Kim D, Bradbury BD, Collins AJ. Predialysis care and dialysis outcomes in hemodialysis patients with a functioning fistula. *Am J Nephrol*. 2014;39(3):238-247.
60. Jungers P, Massy ZA, Nguyen-Khoa T, et al: Longer duration of predialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(12):2357-2364
61. Manns BJ, Taub K, Vanderstraeten C, Jones H, Mills C, Visser M, McLaughlin K. The impact of education on chronic kidney disease patients' plans to initiate dialysis with self-care dialysis: a randomized trial. *Kidney Int* 2005;68(4):1777-1783.
62. Diaz-Buxo JA. The importance of pre-ESRD education and early nephrological care in peritoneal dialysis selection and outcome. *Perit Dial Int* 1998;18(4):363-365.
63. Ribitsch W, Haditsch B, Otto R, et al. Effects of a pre-dialysis patient education program on the relative frequencies of dialysis modalities. *Perit Dial Int* 2013;33(4):367-371.
64. Moraes TPd, Figueiredo AE, Campos L, Olandoski M, Barretti P, Pecoits-Filho R: Characterization of the BRAZPD II cohort and description of trends in peritoneal dialysis outcome across time periods. *Perit Dial Int* 2014;34(7):714-723.

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA PUCPR



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Curitiba, 02 de fevereiro de 2005.
Of.026/05CEP-PUCPR

Ref. "Programa de registro de diálise peritoneal no Brasil - "Progredir". Estudo observacional de corte prospectivo em pacientes submetidos a terapia de diálise peritoneal nas modalidades diálise peritoneal ambulatorial contínua - DPCA e diálise peritoneal automatizada - DPA".

Prezado (a) Pesquisador (es),

Venho por meio desta informar a Vossa Senhoria que o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR, no dia 01 de dezembro do corrente ano aprovou o Projeto Intitulado **"Programa de registro de diálise peritoneal no Brasil - "Progredir". Estudo observacional de corte prospectivo em pacientes submetidos a terapia de diálise peritoneal nas modalidades diálise peritoneal ambulatorial contínua - DPCA e diálise peritoneal automatizada - DPA"**, sobre registro CEP-PUCPR 448, pertencente ao grupo III, pois a CONEP delegou ao CEP local a aprovação ética final conforme Expediente MS nº 25000.187284/2004-01. O projeto será encaminhado a CONEP para o devido cadastro. Lembro ao senhor (a) pesquisador (a) que é obrigatório encaminhar relatório anual parcial e relatório final a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Emílio José Scheer Neto.
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa-PUCPR

Ilmo Sr.
Roberto F. S Pecoits Filho.

Rua Imaculada Conceição, 1155 - Prado Velho - CEP 80215-901 - Caixa Postal 16210
<http://www.pucpr.br> - Telefone: (41) 271-1543 - Telefax: (41) 332-6886 - Curitiba - Paraná - Brasil