



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ**

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

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

# **NÍVEIS SÉRICOS DE POTÁSSIO E DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL**

**Nome: Silvia Carreira Ribeiro**

**Orientador: Professor Dr. Roberto Flavio Pecoits Filho**

**Co-Orientador: Thyago Proença de Moraes**

**CURITIBA  
2014**

SILVIA CARREIRA RIBEIRO

NÍVEIS SÉRICOS DE POTÁSSIO E DESFECHOS CLÍNICOS EM  
PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL

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

**Orientador:** Prof. Dr. Roberto Pecoits-Filho

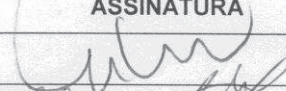
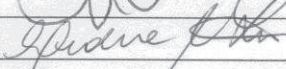
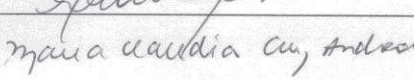
**CURITIBA**

**2014**

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

Aos sete dias do mês de novembro de 2014, realizou-se a sessão pública de defesa de dissertação, “**Níveis Séricos de Potássio e Desfechos Clínicos em Pacientes em Diálise Peritoneal**” apresentada por **SILVIA CARREIRA RIBEIRO** para obtenção do título de mestre; Área de Concentração: Medicina e áreas afins.

A Banca Examinadora foi composta pelos seguintes membros:

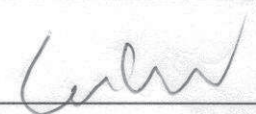
MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Prof. Dr. Roberto Pecoits-Filho (PUCPR) – Presidente	
Profa. Dra. Lídia Ana Zytynski Moura (PUCPR)	
Profa. Dra. Maria Claudia Cruz Andreoli (UNIFESP)	

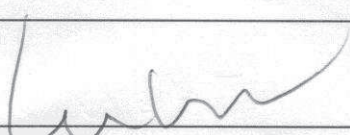
De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Prof. Dr. Roberto Pecoits-Filho	Conceito: <u>Boa</u>
Profa. Dra. Lídia Ana Zytynski Moura	Conceito: <u>aprovada</u>
Profa. Dra. Maria Claudia Cruz Andreoli	Conceito: <u>APROVADA</u>
	Conceito Final: <u>Apro</u>

Observações da Banca Examinadora:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho  
Presidente da Banca Examinadora

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho  
Coordenador do PPGCS PUCPR

## **Nota Biográfica**

---

SILVIA CARREIRA RIBEIRO, graduada em medicina pela Universidade Estadual de Maringá em 2001. Coursou Residência em Clínica Médica na Faculdade de Medicina de Marília e Nefrologia no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC). Atua em Medicina Interna e Nefrologia com ênfase em Diálise Peritoneal. Atua também como preceptora da residência de nefrologia da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba.

## **Dedicatória**

---

*Ao meu marido Thyago Proença de Moraes,  
às minhas filhas Isabel e Beatriz  
e aos meus pais Antonio e Maria.*

## **Agradecimentos**

---

Ao meu marido e colega nefrologista Thyago Proença de Moraes que exerceu papel importante durante todo o projeto, ajudando na concepção do desenho do estudo, análise estatística e formatação da tese.

Ao meu orientador Dr. Roberto Pecoits Filho, que é meu professor desde o período de residência médica.

À empresa Baxter Healthcare, patrocinadora do estudo.

E a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram com esse projeto, incluindo os pacientes de todo o Brasil que fizeram parte do banco de dados.

"Não são as respostas que movem o mundo, e sim as perguntas..."

Quando você pensa que sabe todas as respostas, a vida muda todas as perguntas..."

**Carina Machado**

## **Lista de Abreviaturas**

---

**BMI** – *body mass index* ou índice de massa corporal

**CI** - *confidence interval* ou intervalo de confiança

**CIF** – *cumulative incidence failure* ou falha de incidência cumulativa

**CV** - cardiovascular

**DP** – diálise peritoneal

**DRC** – doença renal crônica

**DRC -5** – doença renal crônica estágio 5

**FAV** - fistula arteriovenosa

**HD** – hemodiálise

**HR** – *hazard ratio* ou razão de risco

**IMC** – índice de massa corporal

**K** - potássio

**MP** – membrana peritoneal

**PD** - *peritoneal dialysis* ou diálise peritoneal

**PS** – *propensity score* ou escore de propensão

**SD** – *standard deviation* ou desvio padrão

**SHR** – *subdistribution hazard ratio* ou subdistribuição da razão de risco

**TFG** – taxa de filtração glomerular

**TRS** – terapia renal substitutiva

**UF** – ultrafiltração



## **Lista de Figuras**

---

Figura 1. Fórmulas para a estimativa da Taxa de Filtração Glomerular .....	pág. 2
Figura 2. Representação da Técnica de Diálise Peritoneal .....	pág. 4
Figura 3. Drenagem e Infusão da Solução de DP na Cavidade Abdominal .....	pág. 4
Figura 4. Modelo dos três poros .....	pág. 6
Figura 5. Representação da Membrana Peritoneal .....	pág. 7
Figura 6. Mortalidade por doença cardiovascular na população geral e em pacientes com doença renal crônica em diálise .....	pág. 11

## **Lista de Tabelas**

---

Tabela 1. Formulações-padrão de solução de diálise peritoneal ..... pág. 8

## **Resumo**

---

**Introdução:** A contribuição da hipocalcemia para o risco de mortalidade em diálise peritoneal (DP) é desproporcional ao risco da hipercalemia. Esse estudo testa a hipótese de que a hipocalcemia é causa de mortalidade e não apenas um marcador de desnutrição e outras comorbidades em pacientes em diálise peritoneal.

**Objetivo:** Avaliar o impacto dos níveis séricos de potássio na mortalidade geral, cardiovascular e infecciosa numa coorte de pacientes em diálise peritoneal.

**Método:** Dados de pacientes em diálise peritoneal de um estudo de coorte nacional prospectivo entre dezembro de 2004 e janeiro de 2011 (n= 5.408) foram usados para determinar a associação entre potássio e mortalidade geral, cardiovascular e infecciosa. Na análise estatística consideramos Risco Competitivo e utilizamos Escore de Propensão para reduzir o viés de seleção.

**Resultado:** Houve uma relação de curva em U entre o potássio sérico médio e morte por todas as causas. Doença cardiovascular foi a principal causa de morte nos pacientes normocalêmicos com 133 eventos (41,8%), seguido por infecção não relacionada ao tratamento com 105 eventos (33,0%). Hipocalcemia esteve associada a aumento em 49% do risco de mortalidade cardiovascular depois dos ajustes para covariáveis e risco competitivo (SHR 1,49; CI95% 1,01-2,21). No grupo com  $K < 3,5 \text{ mEq/L}$ , infecção não relacionada ao tratamento foi a principal causa de morte com 43 eventos (44,3%), seguido por doença cardiovascular (n=36; 37,1%). Para infecção não relacionada ao tratamento o SHR foi 2,19 (CI 95% 1,52-3,14) enquanto para peritonite o SHR foi 1,09 (CI 95% 0,47-2,49).

**Conclusão:** Hipocalcemia é causa de maior mortalidade geral, cardiovascular e infecciosa em pacientes em diálise peritoneal e não apenas marcador de desnutrição e comorbidades. Destacamos o achado de que hipocalcemia aumenta o risco de morte de causa infecciosa não relacionada a peritonite e essa associação deve ser melhor investigada. A associação causal nos sugere que a correção rigorosa da hipocalcemia tende a melhorar a sobrevida de pacientes em diálise peritoneal.

Palavras-chave: diálise peritoneal, mortalidade, potássio, hipocalcemia, cardiovascular, infecciosa.

## **Abstract**

---

**Background and objectives:** The contribution of hypokalemia to the risk of mortality in peritoneal dialysis (PD) patients seems to be disproportional of the risk of hyperkalemia. This study tested the hypothesis that hypokalemia is cause of mortality and not merely a surrogate marker of malnutrition and other comorbidities in PD patients.

**Design, setting, participants and measurements:** Data from patients in peritoneal dialysis from a nationwide prospective cohort study between December, 2004 and January, 2011 (n= 5,408) were used to determine association of serum potassium with all-cause, cardiovascular and infectious mortality. In the analyses we consider the competing risk and use propensity match score to reduce selection bias.

**Results:** There was a U-shaped relationship between time-averaged serum potassium and all-cause mortality of PD patients. Cardiovascular (CV) disease was the main cause of death in normokalemic group with 133 events (41.8%) followed by PD-non related infections, n=105 (33.0%). Hypokalemia was associated with a 49% increased risk for CV mortality after adjustments for covariates and the presence of competing risks (SHR 1.49; CI95% 1.01-2.21). In contrast, in the group of patients with K <3.5mEq/L, PD-non related infections were the main cause of death with 43 events (44.3%) followed by cardiovascular disease (n=36; 37.1%). For PD-non related infections the SHR was 2.19 (CI95% 1.52-3.14) while for peritonitis was SHR 1.09 (CI95% 0.47-2.49).

**Conclusions:** Hypokalemia has an important impact on a higher risk of death by cardiovascular, infectious and all-cause mortality, even after adjustments for competing risks and by matching several covariates with normokalemic patients. The association between hypokalemia and infectious mortality deserves further investigations. Finally, the causative nature of this associated suggested by our study raises the need for intervention studies looking at the effect of hypokalemia correction on improvement of outcome in PD patients.

**Keywords:** peritoneal dialysis, mortality, potassium, hypokalemia, cardiovascular, infectious.

## SUMÁRIO

1.	Introdução .....	1
	I. Avaliação da taxa de filtração glomerular.....	1
	II. Terapias renais substitutivas: hemodiálise e diálise peritoneal.....	2
	III. Fisiologia do transporte peritoneal de água e solutos.....	5
	IV. Composição da solução de diálise peritoneal.....	8
	V. Complicações da diálise peritoneal.....	9
	VI. Sobrevida do paciente em diálise.....	9
	VII. Risco cardiovascular em pacientes em diálise.....	11
	VIII. Risco de infecção em pacientes em diálise.....	13
	IX. Metabolismo do potássio e seus distúrbios.....	14
2.	Objetivo.....	18
3.	Artigo para submissão.....	19
4.	Conclusão.....	43
5.	Considerações Finais .....	44
6.	Referências.....	45
7.	Anexos .....	50

## 1. INTRODUÇÃO

O rim tem múltiplas funções, como a excreção de produtos finais do metabolismo, produção de hormônios, controle do equilíbrio hidroeletrólítico, controle do metabolismo ácido-básico, controle da volemia e da pressão arterial (1). Dentre as várias funções dos rins a principal é manter a homeostase do organismo, ou seja, o equilíbrio ajustado continuamente por mecanismos inter-relacionados para se manter uma condição estável.

A doença renal crônica (DRC) se caracteriza pela perda progressiva da função dos rins, sendo consequência de doenças renais primárias (glomerulonefrite, doenças intersticiais e hereditárias) ou secundária a doenças sistêmicas como o diabetes e a hipertensão (2). Em seu estágio mais avançado, a DRC leva a um desequilíbrio da homeostase do organismo, quando a terapia renal substitutiva (TRS) deve ser iniciada para a manutenção da vida. Apesar de reverter parcialmente os sinais e sintomas da síndrome urêmica, a TRS mantém os pacientes com DRC em estágio avançado sujeitos a uma alta taxa de complicações e mortalidade (3, 4). O estudo de fatores de risco para complicações da DRC representa uma das áreas de maior interesse da nefrologia nos últimos anos.

### I. Avaliação da taxa de filtração glomerular

Todas as funções renais costumam declinar de forma paralela com a sua função excretora (3). Na prática clínica a função excretora renal pode ser medida através da Taxa de Filtração Glomerular (TFG). Para estimativa da TFG existem diversas fórmulas, sendo as mais utilizadas atualmente a fórmula MDRD simplificada e a CKD-EPI (5-8). Compõe o cálculo dessas fórmulas dados clínicos e demográficos como: sexo, raça, idade e o nível de creatinina sérica. O cálculo da TFG deve ser realizado em todos os pacientes que tenham fatores de risco para DRC ou que já tenham a doença estabelecida.

**Figura 1.** Fórmulas para a estimativa da Taxa de Filtração Glomerular

---

**MDRD**

$$\text{Taxa de Filtração Glomerular} = 175 \times (\text{Creatinina}^{-1,154}) \times (\text{Idade}^{-0,203}) \times A \times B$$

Onde:

Valor de A → Negro=1,21, Não Negro=1,0

Valor de B → Mulher=0,742, Homem=1,0

---

**CKD - Epi**

$$\text{Taxa de Filtração Glomerular} = A \times (\text{Creatinina}/B)^C \times \text{Idade}^{0,993}$$

Onde:

Valor de A → 

Negros: Mulher = 166, Homem = 163
Não Negros: Mulher=144, Homem=141

Valor de B → Mulher=0,7, Homem=0,9

Valor de C → 

Creatinina > 0,7 = -1,209
Creatinina ≤ 0,7, Mulher=-0,329, Homem=-0,411

A estimativa da TFG permite a estratificação da DRC em cinco estágios. No seu estágio mais avançado (DRC-5), a taxa de filtração glomerular está abaixo de 15 ml/min, os pacientes apresentam sinais mais evidentes da síndrome urêmica e há necessidade de preparo para uma terapia renal substitutiva (TRS)(9). As TRS atualmente disponíveis são: transplante renal e diálise.

II. Terapias renais substitutivas: hemodiálise e diálise peritoneal

Diálise é um termo genérico para o processo de filtração do sangue usado nos casos de doença renal crônica com taxa de filtração glomerular abaixo de 10ml/min. A diálise não tem função de tratar os rins doentes, mas sim substituir parcialmente as funções dos rins e pode ser dividida de maneira simplificada em dois tipos: diálise

peritoneal e hemodiálise. As duas modalidades tem eficácia semelhante no paciente com DRC, embora tragam riscos adicionais inerentes a cada uma delas (10).

Na diálise ocorre o transporte de solutos e água através de uma membrana semi-permeável. Esse transporte ocorre por três mecanismos: difusão, ultrafiltração e convecção (11).

- Difusão é o fluxo de soluto através de uma membrana semi-permeável de um local de maior concentração para um de menor concentração. Depende do peso molecular do soluto e das características da membrana.
- Ultrafiltração é referente à remoção de líquido. Na hemodiálise ocorre através de pressão hidrostática e na diálise peritoneal através de pressão osmótica.
- Convecção é o transporte de matéria em um fluido. Durante a ultrafiltração o líquido acaba por arrastar soluto na mesma direção.

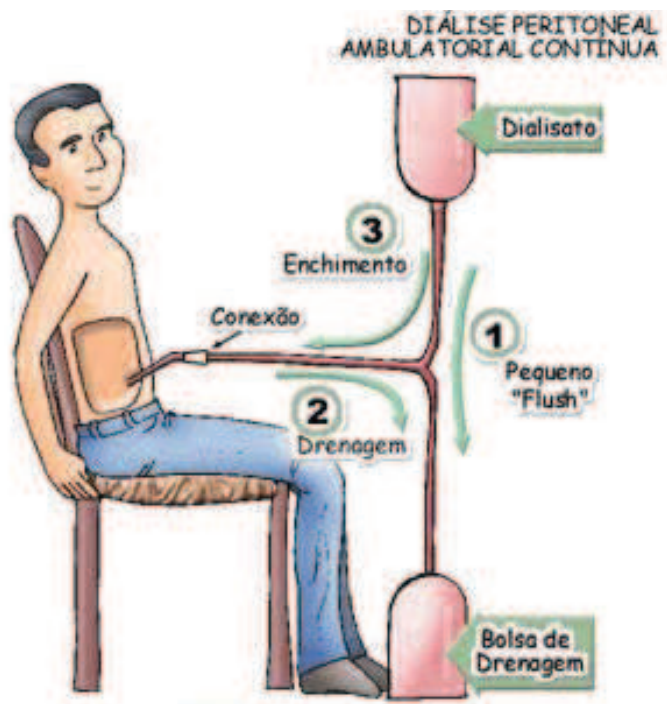
No processo de hemodiálise o sangue do paciente é retirado do corpo e bombeado pela máquina de hemodiálise através de linhas até um filtro chamado de dialisador. Esse dialisador é um cilindro com dois compartimentos separados por uma membrana semipermeável. Em um compartimento flui o sangue e em outro compartimento flui o dialisato em direção oposta. Através da membrana semipermeável ocorrem as trocas entre os dois compartimentos segundo os princípios físico-químicos da difusão, ultrafiltração e convecção.

Na diálise peritoneal utilizamos como filtro a membrana peritoneal que naturalmente recobre os órgãos abdominais e reveste a parede abdominal. O processo de diálise peritoneal é realizado em três etapas:

1. A solução de diálise é infundida na cavidade peritoneal ficando separada dos capilares pela membrana peritoneal.
2. Durante o tempo de permanência ocorrem trocas entre os capilares e a solução de diálise.
3. A solução de diálise é drenada e junto removemos as escórias nitrogenadas e o excesso de líquido. Na sequência uma nova solução preenche a cavidade.



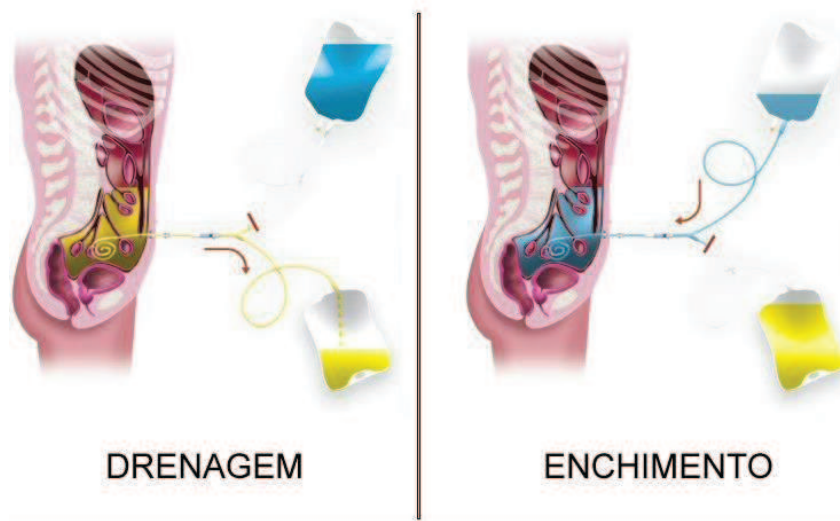
**Figura 2.** Representação da Técnica de Diálise Peritoneal



Fonte: Baxter Healthcare

A ultrafiltração na DP ocorre por osmose e o agente osmótico mais utilizado é a glicose (11). Os linfáticos também podem interferir no transporte absorvendo água e solutos constantemente, mas numa taxa que normalmente causa pouco impacto clínico.

**Figura 3.** Drenagem e Infusão da Solução de DP na Cavidade Abdominal



Fonte: BaxterHealthcare

### III. Fisiologia do transporte peritoneal de água e solutos

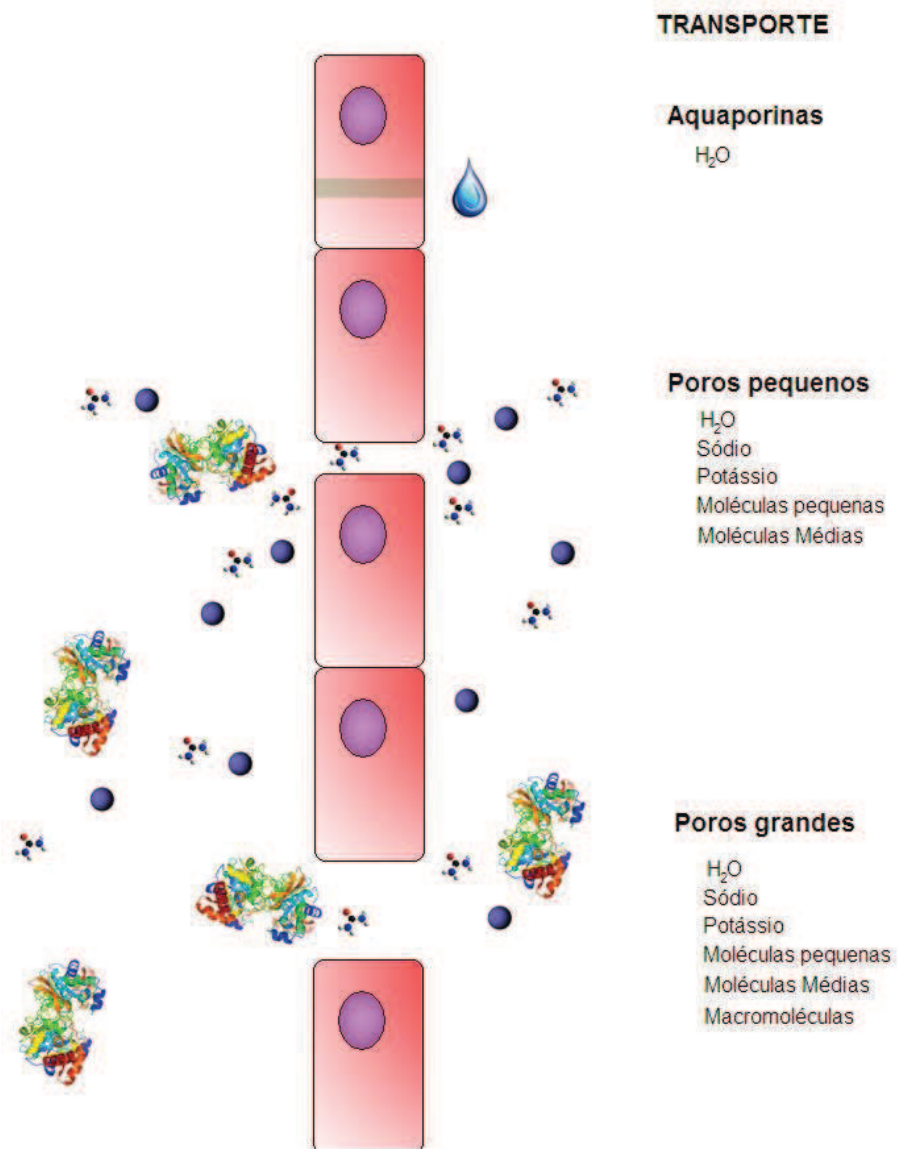
O transporte de água e solutos na diálise peritoneal é compreendido a partir do estudo da fisiologia do peritônio (11). O peritônio é uma membrana serosa que reveste a cavidade abdominal. Tem uma superfície equivalente à superfície corporal variando de 1 a 2m<sup>2</sup> em um adulto. A parte do peritônio que recobre os intestinos e outras vísceras é denominada peritônio visceral e a parte que recobre a parede abdominal é chamada peritônio parietal. A membrana peritoneal é revestida por células mesoteliais que produzem uma fina camada de líquido lubrificante

O peritônio visceral corresponde a cerca de 80% da área da superfície peritoneal total e recebe seu suprimento sanguíneo da artéria mesentérica superior, enquanto a sua drenagem venosa se faz pelo sistema porta. O peritônio parietal recebe sangue das artérias lombares, intercostais e epigástricas e drena para veia cava inferior. A principal drenagem linfática do peritônio e da cavidade peritoneal é pelo “stomata” no peritônio diafragmático, que drena pelos grandes ductos coletores para o interior dos ductos linfáticos direitos. Há uma drenagem adicional por linfáticos tanto no peritônio visceral quanto no parietal.

O modelo que melhor explica a membrana peritoneal como dialisador é o modelo dos três poros (11). Este modelo sugere que o capilar peritoneal é a barreira crítica ao transporte de solutos e água e que este transporte é mediado por poros de diferentes tamanhos (12). Estes são:

1. Poros grandes com raio de cerca de 20-40 nm: provavelmente são fendas no endotélio capazes de transportar macromoléculas tais como proteína através de convecção.
2. Poros pequenos com raio de cerca de 4 a 6 nm: presentes em grande número também correspondem a fendas interendoteliais e são responsáveis pelo transporte de pequenos solutos como uréia, creatinina, sódio e potássio.
3. Ultraporos com raio de menos de 0,8 nm: são responsáveis exclusivamente pelo transporte de água e são equivalentes a aquaporinas.

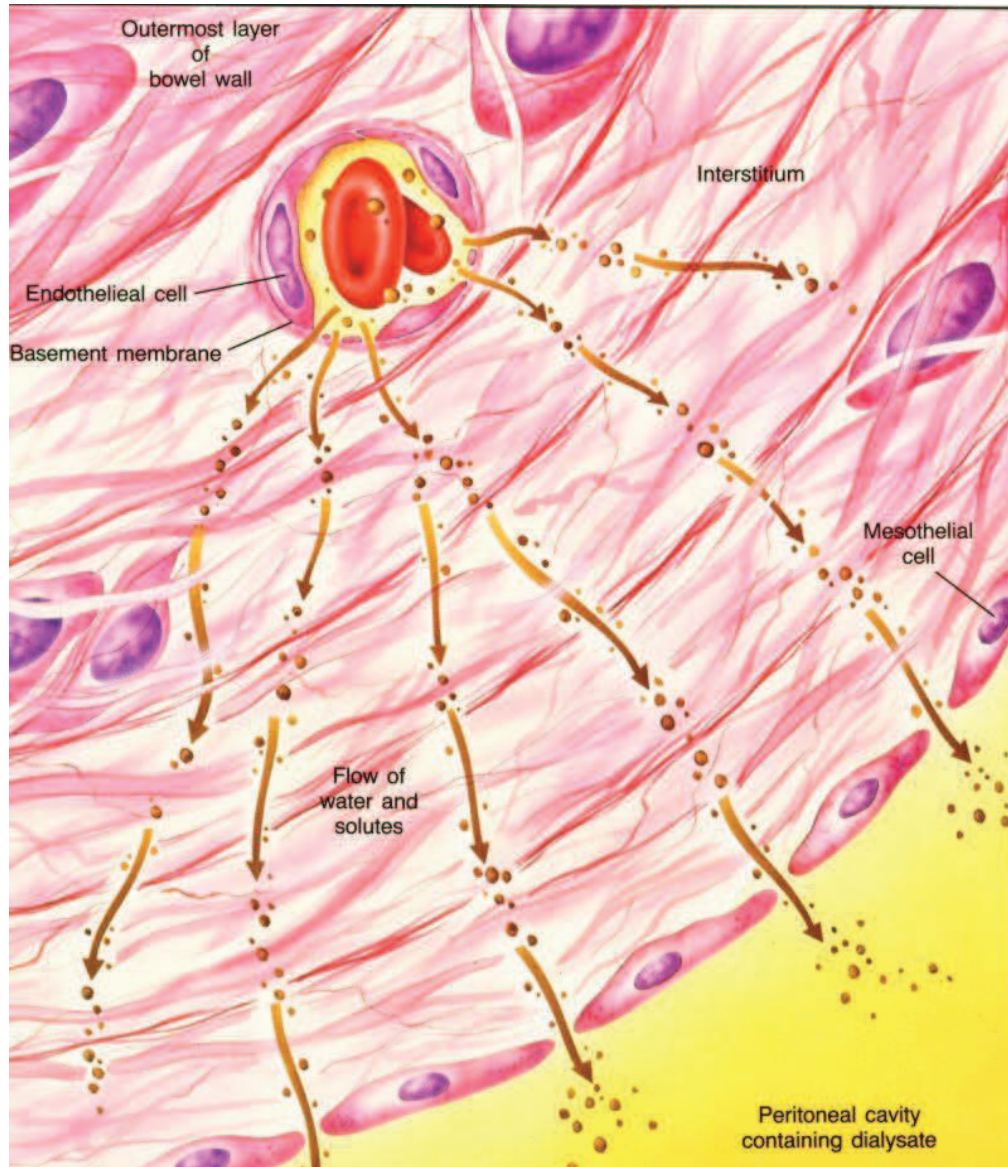
**Figura 4.** Modelo dos três poros



O transporte depende da área de superfície dos capilares peritoneais mais do que da área de superfície peritoneal total. Portanto, dois pacientes com a mesma área de superfície peritoneal podem ter vascularização peritoneal significativamente diferente e apresentarem assim áreas de superfície peritoneal efetiva diferente (11). Em um mesmo paciente a área de superfície peritoneal efetiva pode variar em

diferentes circunstâncias; por exemplo, a peritonite é uma inflamação do peritônio que faz aumentar a vascularização.

**Figura 5.** Representação da Membrana Peritoneal



Fonte: UNESCO.

Posteriormente ao modelo dos três poros foi elaborado o chamado “modelo distributivo”. Esse conceito leva em consideração os danos gerados à membrana peritoneal ao longo do tratamento crônico e que causariam aumento da espessura da membrana, neoangiogênese e perda mesotelial (13). Assim, esse modelo considera a distância de cada capilar à cavidade peritoneal, pois a contribuição de cada vaso no transporte global de moléculas varia de acordo com sua profundidade no interstício

(14). No modelo distributivo, o glicocálice endotelial também passa a ser considerado. O glicocálice é composto por glicosaminoglicanos e proteoglicanos carregados negativamente e localiza-se na face luminal das células endoteliais. Existem evidências indiretas de que o glicocálice dificulta o trânsito de outras moléculas com carga negativa (proteínas) através da membrana peritoneal (15). Os capilares gerados por neoangiogênese em consequência à exposição ao ambiente hiperglicêmico apresentam glicocálice menos exuberante o que facilitaria a perda protéica (16).

#### IV. Composição da solução de diálise peritoneal

A dextrose é o agente osmótico mais utilizado e as preparações são rotuladas como contendo 1,5%, 2,5% e 4,25%, porém as verdadeiras concentrações de dextrose anidra ou glicose nessas soluções são 1,36%, 2,27% e 3,86%, respectivamente (11). Nas soluções de diálise peritoneal as concentrações de eletrólitos variam pouco entre os fabricantes. De interesse especial para o presente estudo, não há nenhuma presença de potássio nas soluções de DP atualmente disponíveis. As três formulações padrão são mostradas na tabela.

Tabela 1. Formulações-padrão de solução de diálise peritoneal (mEq/l).

	Solução		
	1	2	3 (baixo cálcio)
Sódio	132	132	132
Potássio	0	0	0
Magnésio	1,5	0,5	0,5
Cálcio	3,5	3,5	2,5
Cloreto	102	96	95
Lactato	35	40	40

## V. Complicações da diálise peritoneal

As principais complicações da diálise peritoneal podem ser divididas em mecânicas, metabólicas e infecciosas. As complicações mecânicas relacionam-se ao implante do cateter ou disfunção deste, também podem ser resultado do aumento súbito no volume abdominal (17-20). Entre as possíveis complicações relacionadas ao implante podemos ter dor, sangramento ou perfuração de víscera. Pode haver extravasamento do dialisato, distensão abdominal, hérnia ou restrição ventilatória relacionados à infusão de líquido aumentando o volume abdominal. As disfunções do cateter são resultado de deslocamento ou obstrução do mesmo.

A dextrose é o agente osmótico mais usado nas soluções de diálise peritoneal. É relativamente segura, é de baixo custo e fonte de calorías. Porém predispõe a complicações metabólicas como hiperglicemia, dislipidemia e obesidade (11). Além disso, o processo de esterilização pelo calor leva a geração de produtos de degradação da glicose, os quais tem efeito tóxico sobre a membrana peritoneal. Em pacientes alto transportadores a ultrafiltração proporcionada por solução de dextrose pode ser ineficiente. Preparações com polímeros de glicose usados como agentes indutores de ultrafiltração, como a icodextrina, estão agora disponíveis no Brasil. Não são significativamente absorvidas por isso seu efeito osmótico é mantido por mais tempo.

Como possíveis complicações infecciosas podem ocorrer infecção da saída do cateter, infecção de túnel e peritonite (21). A peritonite é a principal causa de falência da técnica de diálise peritoneal.

## VI. Sobrevida do paciente em diálise

Apesar dos avanços nas terapias de substituição renal a mortalidade de pacientes em terapia dialítica é muito maior que a da população geral. Pacientes em diálise com idade entre 40 e 44 anos tem uma expectativa de vida de aproximadamente 8 anos e pacientes entre 60 e 64 anos tem expectativa de vida de aproximadamente 4,5 anos (22). Em pacientes mais idosos a expectativa de vida é apenas ligeiramente melhor do que a de alguém com câncer de pulmão. Na população

geral a expectativa de vida de alguém entre 40 e 44 anos nos Estados Unidos é de 30 a 40 anos e em indivíduos com 60 a 64 anos é de 17 a 22 anos (22).

Tempo em diálise está associado a maior risco de mortalidade. Cada ano em diálise acrescenta um risco de morte de 6% aproximadamente (23). As maiores causas de mortalidade em pacientes em diálise são cardiovascular em primeiro lugar, seguida de causa infecciosa (24-26).

Um dos fatores relacionados à alta mortalidade desses pacientes é o número de comorbidades. Diabetes tem sido uma das principais causas doença renal dialítica e a sobrevida de um paciente diabético em diálise é bem menor que um não diabético (27-30). Hipertensão está presente em cerca de 80% dos pacientes que iniciam em diálise e após o controle adequado de volume passa a ser prevalente em 25 a 30% ao final do primeiro ano (31, 32). Desordem do metabolismo osteo-mineral é fator de risco para calcificação vascular (33-35). A hipertrofia de ventrículo esquerdo grave está presente em cerca de 19% dos pacientes que iniciam diálise e apenas 27% dos pacientes que iniciam diálise tem ecocardiograma normal (36, 37).

Um aumento generalizado no estado inflamatório ocorre em pacientes com doença renal crônica. Os mecanismos são vários: redução na remoção de citocinas pró-inflamatórias, endotoxemia pela sobrecarga de volume, estresse oxidativo e carbonílico, redução do nível de antioxidantes e aumento na presença de comorbidades (38-43).

O intervalo interdialítico na hemodiálise contribui para maior mortalidade. Nos pacientes que são submetidos a hemodiálise três vezes por semana o intervalo maior do final de semana é seguido por maior morbi-mortalidade (44).

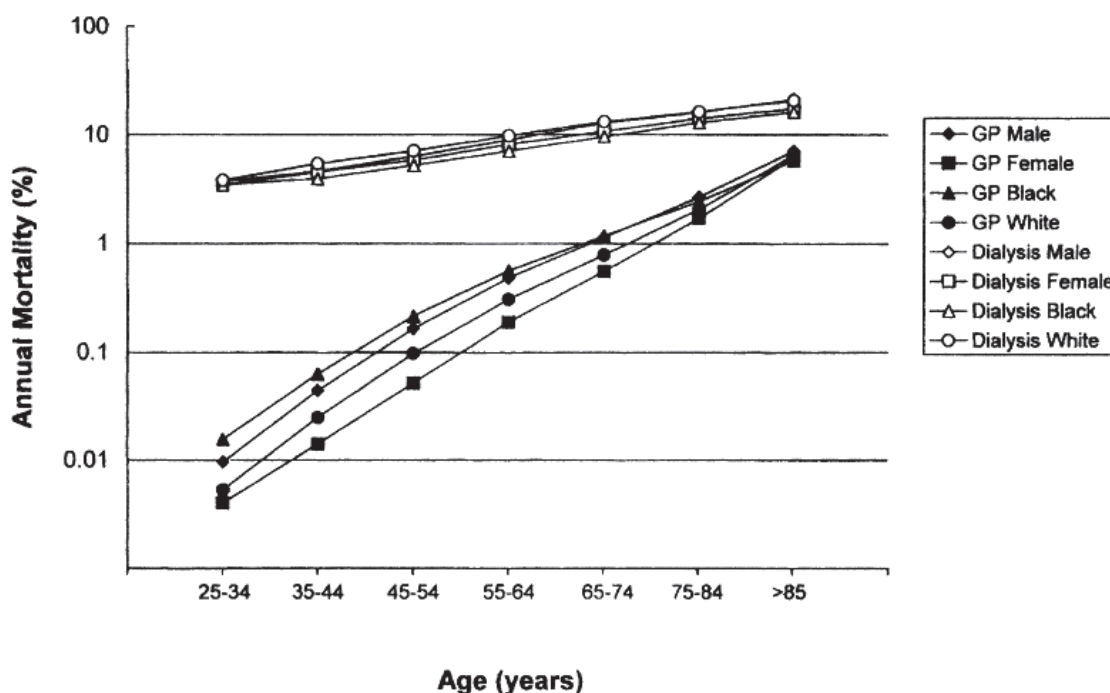
Em relação à doença de base os pacientes com melhor prognóstico são aqueles com doença renal por glomerulonefrite crônica e por rins policísticos, os pacientes com nefrosclerose hipertensiva tem sobrevida intermediária e aqueles com nefropatia diabética tem maior mortalidade (45). A presença de desnutrição antes do início da diálise é forte preditor de maior mortalidade (46).

## VII. Risco cardiovascular em pacientes em diálise

A mortalidade de pacientes com doença renal crônica em diálise é de 20% ao ano, sendo que mais de 40% dessas mortes são de causa cardíaca (4). Dentre as mortes de causa cardíaca mais de 60% são atribuídas a morte súbita e/ou arritmias.

O gráfico a seguir compara a mortalidade por doença cardiovascular na população de pacientes em diálise com a população em geral (47). Observamos que o índice de morte por doença cardiovascular em um paciente em diálise com idade entre 25-34 anos é maior do que alguém com idade entre 75-84 anos da população geral.

**Figura 6.** Mortalidade por doença cardiovascular na população geral (fonte: NCHS) e em pacientes com doença renal crônica em diálise (fonte: USRDS).



Doença renal crônica é um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença coronariana e está associada a pior prognóstico nos indivíduos com doença pré-existente. A probabilidade anual de internamento por insuficiência cardíaca e/ou isquemia miocárdica é de aproximadamente 20% (48, 49). Insuficiência cardíaca está



presente em aproximadamente 40% dos que iniciam diálise segundo o banco de dados americano (50). Um estudo prospectivo encontrou evidência de insuficiência cardíaca (IC) em 31% dos pacientes que iniciaram diálise, sendo que 25% daqueles que não apresentavam IC desenvolveram a doença na sequência numa taxa de 7% ao ano (51). Ação direta das toxinas urêmicas e o aumento do paratormônio estão envolvidos nos mecanismos que induzem a insuficiência cardíaca em pacientes em diálise (52).

Hipertrofia de ventrículo esquerdo é um grande fator de risco para morbimortalidade em pacientes com doença renal avançada e tem uma incidência entre 75 e 80% nos pacientes em diálise (53-55). A presença de hipertrofia de ventrículo esquerdo está associada a aumento na incidência de insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares, morte pós-infarto, redução na fração de ejeção, morte súbita, dilatação da raiz da aorta e evento cerebrovascular. A piora da hipertrofia de ventrículo esquerdo é forte preditor de morte súbita e arritmias. Com o controle da hipertensão e correção da anemia pode existir um grau de regressão nessa hipertrofia de ventrículo esquerdo (56).

Morte súbita ocorre na população em diálise principalmente por arritmias ventriculares como taquicardia ventricular e fibrilação ventricular. Uma minoria ocorre por bradiaritmias. No estudo HEMO com 1745 pacientes de hemodiálise, 808 pacientes morreram após um seguimento de 2,5 anos, 22% por morte súbita (57). Os preditores para maior risco de morte súbita foram: idade, diabetes, doença vascular periférica, doença cardíaca isquêmica, baixa creatinina (refletindo pouca massa muscular e desnutrição) e aumento na fosfatase alcalina. Esse estudo não foi ajustado para a concentração de potássio no dialisato e nem para hipertrofia de ventrículo esquerdo.

Doença obstrutiva coronariana é importante causa de morte súbita, porém dados do United States Renal System Cardiovascular Special Studies Center (USRDS CVSSC) mostraram uma mortalidade inexplicavelmente alta por arritmia após revascularização coronariana com sucesso, o que sugere que outros fatores sejam significantes (58).

Duas grandes coortes identificaram maior incidência de morte súbita relacionada à prescrição de diálise. Em um estudo caso-controle com 43.200 pacientes em hemodiálise a prescrição de dialisato com baixo potássio (<2,0 mEq/L) foi fator de risco independente para morte súbita (59). O risco associado a dialisato com baixo

potássio foi maior nos pacientes com menor potássio pré-dialise. Nesse estudo a ultrafiltração de grande volume e o dialisato de baixo cálcio também estiveram relacionados a maior risco de morte súbita. Comparado ao dialisato com potássio  $\geq 3$  mEq/L as concentrações de potássio no dialisato de  $\leq 1,5$  e  $\leq 2,0$  a  $2,5$  mEq/L estão associadas a maior risco de morte súbita (HR 1,39, 95% CI 1,12 - 1,74 e 1,17 95% CI 1,01-1,37, respectivamente). A associação de morte súbita com dialisato com potássio  $\leq 1,5$  foi maior em pacientes com potássio sérico  $< 5$  mEq/L. No Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) com 37.765 pacientes a morte súbita foi associada a tratamento menor que 3,5 horas, ultrafiltração com volume maior que 5,7% do peso seco e Kt/V  $< 1,2$  (60). Esses dois estudos sugerem que evitando esse tipo de prescrição seria possível reduzir o risco de morte súbita.

### VIII. Risco de infecção em pacientes em diálise

Infecção é a segunda causa de morte em pacientes em diálise, sendo responsável por aproximadamente 15% das fatalidades (61). Bacteremia/sepses relacionadas ao acesso para diálise são as infecções mais comuns e pneumonia é a segunda maior causa de morte relacionada a infecção.

Por causa da propensão em causar sepse as infecções relacionadas ao acesso para hemodiálise são potencialmente catastróficas. A mortalidade anual secundária a sepse é 100 a 300 vezes maior em pacientes em diálise em comparação com a população geral (62). Cerca de 20% das perdas de acesso vascular para hemodiálise (fístula arteriovenosa- FAV ou enxerto sintético) são atribuídas a infecção (63). Os fatores de risco para infecção do acesso vascular para hemodiálise são pseudoaneurisma, hematoma, escoriação por prurido no local da punção, uso do acesso para injeção de drogas e manipulação do acesso durante procedimento cirúrgico secundário. As infecções de fistulas arteriovenosas são tratadas com antibióticos endovenosos e se preciso drenagem cirúrgica. Infecção associada a próteses requer remoção de parte ou de todo o enxerto.

O maior risco de infecção do acesso para hemodiálise ocorre quando este é feito através da inserção de cateter. A incidência de bacteremia em pacientes com cateteres tunelizados é 10 vezes maior do que em pacientes que dialisam por fístula

arteriovenosa (64). O risco de bacteremia com cateter não tunelizado é 2 a 3 vezes maior do que com o cateter tunelizado (65).

Peritonite permanece como a principal complicação da diálise peritoneal. Embora menos de 4% dos episódios de peritonite resultem em morte, a peritonite contribui para 16% dos óbitos em DP (21). Episódios severos e prolongados de peritonite podem levar à lesão da membrana peritoneal, sendo essa a causa mais comum de falência da técnica de DP.

Pacientes que necessitam de terapia de substituição renal são susceptíveis também a infecções não relacionadas ao acesso para diálise. São pacientes imunodeprimidos pela retenção de toxinas urêmicas e muitos deles são diabéticos, por isso é necessário um iniciar investigação para infecção à menor suspeita e o mais breve possível iniciar o tratamento. Deve haver especial atenção à correção de dose e intervalo dos antibióticos em relação à taxa de filtração glomerular, presença ou não de diurese residual e se a medicação é removida ou não pelo método dialítico utilizado pelo paciente.

Comparados com a população com função renal normal, pacientes com doença renal crônica dialítica tem maior risco de contrair infecções bacterianas especialmente sepse, pneumonia e infecção do trato urinário (66, 67). Infecção respiratória é a segunda causa de morte relacionada a infecção. A incidência de infecção do trato respiratório alto não parece diferir muito da população geral. Porém a pneumonia é importante causa de hospitalização e morte. Pacientes com doença renal crônica tem 3 vezes mais chance de apresentar pneumonia em relação à população geral e entre os pacientes em terapia dialítica a chance é 5 vezes maior (66). Um em cinco pacientes em terapia dialítica desenvolve pneumonia no primeiro ano em diálise e 42% deles necessitam de hospitalização (68).

## IX. Metabolismo do potássio e seus distúrbios

Mais de 98% do potássio corporal total está contido nas células e apenas 2% encontra-se no líquido extracelular (69). O potássio é o mais abundante íon do meio intracelular e é essencial para o potencial de ação. Existem potenciais elétricos através das membranas de praticamente todas as células do corpo. Mas algumas células, como as nervosas e as musculares, são particularmente “excitáveis”, isto é, são

capazes de gerar rápidas variações nos impulsos eletroquímicos em suas membranas. A alta concentração de potássio no meio intracelular é mantida pela bomba de sódio-potássio que continuamente bombeia sódio para fora da célula e potássio para o interior. Há o bombeamento contínuo de 3 íons de sódio para o exterior para cada 2 íons de potássio bombeados para o interior da membrana. Portanto a bomba sódio-potássio é uma bomba eletrogênica porque o interior da membrana torna-se carregado de cargas negativas enquanto o exterior está mais positivo. Assim, quando a membrana está em repouso ela está polarizada. Para que ocorra a despolarização a membrana subitamente torna-se permeável aos íons sódio, isso permite um fluxo intenso de íons sódio carregados positivamente para o interior da célula.

A manutenção do balanço de potássio depende principalmente de sua excreção pelos rins, visto que a quantidade excretada nas fezes corresponde apenas a cerca de 5-10% da ingestão de potássio e 0-5% no suor. Como 98% do potássio corporal total está contido nas células o controle da distribuição entre os compartimentos intra e extracelular desempenha papel importante na homeostasia do potássio. A regulação da distribuição interna do potássio é influenciada pela insulina, pela aldosterona, pela estimulação  $\beta$ -adrenérgica, por anormalidades do equilíbrio ácido-básico e pelo aumento da osmolaridade do líquido extracelular (69).

- A insulina aumenta a entrada de potássio nas células.
- A aldosterona aumenta a entrada de potássio nas células. Assim a secreção aumentada de aldosterona pode levar a hipocalemia, em parte pelo movimento do potássio extracelular para o interior das células. Por outro lado, pacientes com doença de Addison que tem deficiência de aldosterona apresentam hipercalemia clinicamente significativa não só pela retenção renal de potássio como também pelo maior acúmulo de potássio no meio extracelular.
- A secreção aumentada de catecolaminas, particularmente a epinefrina, pode causar deslocamento do potássio do líquido extracelular para o líquido intracelular, principalmente através da ativação dos receptores  $\beta$  adrenérgicos. O tratamento com bloqueadores dos receptores  $\beta$  adrenérgicos, como o propranolol, provoca saída de potássio das células, criando uma tendência a hipercalemia.

- A acidose metabólica aumenta a concentração de potássio extracelular, em parte por provocar a saída de potássio da célula. A alcalose metabólica diminui a concentração de potássio no líquido extracelular. Um dos efeitos dos íons hidrogênio consiste em diminuir a atividade da bomba sódio-potássio adenosina trifosfatase (ATPase), diminuindo assim a captação de potássio e elevando sua concentração extracelular.
- A lise celular provoca aumento no potássio extracelular porque libera o potássio contido nas células destruídas. O exercício físico rigoroso pode causar hipercalemia ao liberar potássio do músculo esquelético. Em geral a hipercalemia após exercício físico rigoroso é leve, mas pode ser clinicamente significativa em pacientes tratados com  $\beta$ -bloqueadores ou indivíduos com deficiência de insulina. O aumento da osmolaridade do líquido extracelular provoca fluxo de água para fora das células. A desidratação celular aumenta a concentração intracelular de potássio, promovendo a difusão de potássio para fora das células. A diminuição da osmolaridade do líquido extracelular tem efeito oposto. No diabetes, um grande aumento nos níveis de glicose plasmática eleva a osmolaridade extracelular causando desidratação da célula e o deslocamento do potássio das células para o líquido extracelular.

Hipocalemia é a baixa concentração de potássio na circulação sanguínea e pode induzir a fraqueza, paralisia muscular e até rabdomiólise. A musculatura visceral lisa também pode ser acometida, ocorrendo redução de peristaltismo e quadros de íleo paralítico. As arritmias cardíacas estão entre as complicações mais graves induzidas pela hipocalemia. A redução sérica do potássio reduz a permeabilidade da membrana celular a este íon, atrasando a repolarização da membrana e, portanto, aumentando o período refratário da célula. Como consequência, há maior predisposição a arritmias por mecanismo de reentrada. Hipocalemia é encontrada em até 36% dos pacientes tratados com diálise peritoneal (70). Tem sido proposto que a maior incidência de hipocalemia pode contribuir, pelo menos em parte, para mortalidade de pacientes em diálise peritoneal.

Por que a hipocalemia é tão frequente em pacientes em diálise peritoneal? Diferente da solução de diálise usada na hemodiálise que habitualmente tem 2,0

mEq/L, a solução de diálise peritoneal não contém potássio. Apesar da depuração peritoneal de potássio ser baixa, a remoção é constante porque a terapia é contínua. Devemos nos lembrar também que a absorção de glicose e a correção da acidose promovem um desvio do potássio extracelular para o interior da célula, reduzindo a concentração sérica (11).

Nas duas modalidades de diálise (hemodiálise e diálise peritoneal) encontramos valores similares de morte por doença cardiovascular, inclusive morte súbita (10). Porém levando em consideração a fisiologia de cada um dos procedimentos esse não seria o esperado. Na hemodiálise os pacientes são submetidos a uma rápida mudança na volemia e nos valores de eletrólitos durante as sessões que duram cerca de 4 horas, seguida de um período interdialítico de 48 a 72 horas. A diálise peritoneal é contínua, portanto não existe a exigência de uma rápida adaptação do miocárdio como acontece na hemodiálise, seria esperado um menor número de mortes de causa cardíaca em pacientes em diálise peritoneal, mas isso não acontece.

Tem sido proposto que a maior incidência de hipocalcemia pode contribuir, pelo menos em parte, para o fato que pacientes em diálise peritoneal e em hemodiálise tenham o mesmo risco de morte por causa cardíaca. Um grande estudo de coorte realizado nos Estados Unidos analisou mais de 120.000 pacientes em diálise, dos quais cerca de 10.000 deles em diálise peritoneal, e encontrou um risco atribuível para mortalidade por todas as causas de 3,6% para hipocalcemia e 1,9% para hipercalemia (71). A hipocalcemia esteve associada a maior mortalidade geral, maior mortalidade cardiovascular e maior mortalidade infecciosa. Este estudo não responde a algumas questões: primeiro, se as flutuações de potássio alteram desfechos; segundo, se existe uma relação causal entre hipocalcemia e mortalidade ou se a hipocalcemia é apenas um marcador de desnutrição e comorbidades;

Xu et al realizaram um estudo com 886 pacientes incidentes em DP que respondeu à primeira pergunta. O estudo analisa o efeito da variabilidade do potássio, expressa como desvio padrão intrapessoal, e mortalidade por todas as causas (72). Foi demonstrado que uma grande variabilidade no potássio sérico confere um aumento independente ao risco de mortalidade, com o maior quartil apresentando uma taxa de risco ajustada de 2,43 (intervalo de confiança 95% 1,03-5,46). A segunda pergunta permaneceu sem resposta.

Desta forma, é evidente que o estudo de fatores de risco para mortalidade cardiovascular e infecciosa se mostra relevante para o entendimento da alta taxa de mortalidade de pacientes em diálise peritoneal, levando a potenciais intervenções que reduzam este risco. Os distúrbios do potássio representam um alvo interessante para análise. Estudos anteriores não foram capazes de estabelecer uma relação causa-efeito entre hipocalemia e mortalidade, pelas suas características de estudos observacionais. Um estudo randomizado seria o mais adequado para analisar o efeito causal entre hipocalemia e mortalidade, porém não pode ser executado na prática clínica por questões éticas.

## **2. OBJETIVO**

O objetivo deste estudo é avaliar o impacto dos níveis séricos de potássio na mortalidade geral, cardiovascular e infecciosa numa coorte de pacientes em diálise peritoneal, utilizando uma abordagem estatística que permite minimizar o viés gerado por estudos observacionais.

### 3. ARTIGO PARA SUBMISSÃO

## Low serum potassium levels increase the infectious-caused mortality in peritoneal dialysis patients: a propensity-matched study

*Silvia Carreira Ribeiro<sup>1</sup>, MD; Ana Elizabeth Figueiredo<sup>2</sup> RN, PhD; Pasqual Barretti<sup>3</sup>, MD, PhD; Roberto Pecoits-Filho<sup>1</sup> M.D, PhD; Thyago Proença de Moraes<sup>1</sup>, MD, PhD on behalf of the BRAZPD Investigators*

<sup>1</sup>School of Medicine, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, Brazil; <sup>2</sup>Graduate Program in Medicine and Health Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil; <sup>3</sup>School of Medicine, UNESP, Botucatu. Brazil

**Running title:** Potassium and Mortality in the BRAZPD cohort

**Corresponding author:**

Thyago Proença de Moraes. MD, PhD.  
School of Medicine  
Pontifícia Universidade Católica do Paraná  
Rua Imaculada Conceição, 1155  
Curitiba. PR 80215-901  
Phone/Fax: +55 41 32711657  
Email: [thyago.moraes@pucpr.br](mailto:thyago.moraes@pucpr.br)



## Summary

**Background and objectives:** The contribution of hypokalemia to the risk of mortality in peritoneal dialysis (PD) patients seems to be disproportional of the risk of hyperkalemia. This study tested the hypothesis that hypokalemia is cause of mortality and not merely a surrogate marker of malnutrition and other comorbidities in PD patients.

**Design, setting, participants and measurements:** Data from patients in peritoneal dialysis from a nationwide prospective cohort study between December, 2004 and January, 2011 (n= 5,408) were used to determine association of serum potassium with all-cause, cardiovascular and infectious mortality. In the analyses we consider the competing risk and use propensity match score to reduce selection bias.

**Results:** There was a U-shaped relationship between time-averaged serum potassium and all-cause mortality of PD patients. Cardiovascular disease was the main cause of death in normokalemic group with 133 events (41.8%) followed by PD-non related infections, n=105 (33.0%). Hypokalemia was associated with a 49% increased risk for CV mortality after adjustments for covariates and the presence of competing risks (SHR 1.49; CI95% 1.01-2.21). In contrast, in the group of patients with  $K < 3.5 \text{mEq/L}$ , PD-non related infections were the main cause of death with 43 events (44.3%) followed by cardiovascular disease (n=36; 37.1%). For PD-non related infections the SHR was 2.19 (CI95% 1.52-3.14) while for peritonitis was SHR 1.09 (CI95% 0.47-2.49).

**Conclusions:** Hypokalemia has an important impact on a higher risk of death by cardiovascular, infectious and all-cause mortality, even after adjustments for competing risks and by matching several covariates with normokalemic patients. The association between hypokalemia and infectious mortality deserves further investigations. Finally, the causative nature of this associated suggested by our study raises the need for intervention studies looking at the effect of hypokalemia correction on improvement of outcome in PD patients.

## INTRODUCTION

Potassium abnormalities are very common in dialysis patients, and both hyperkalemia and hypokalemia have been consistently associated with a high risk of all-cause and cardiovascular mortality (1). Hypokalemia is found in up to 36% of peritoneal dialysis (PD) patients (2). The contribution of hypokalemia to the risk of mortality in PD patients seems to be disproportional of the risk of hyperkalemia (3).

A large cohort study by Torlén et al analyzing data of more than 120,000 dialysis patients (which approximately 10,000 on PD), found that the population-attributable risk for all-cause mortality was 3.6% for hypokalemia and 1.9% for hyperkalemia (1). This study raised some important unanswered questions: first, does potassium fluctuations affect clinical outcomes? And second, is there a causal relationship or hypokalemia is merely a surrogate marker of malnutrition and other comorbidities?

Xu et al addressed the first question recently (4) studying 886 incident PD patients. They observed the effect of potassium variability, expressed as the within-patient standard deviation, on all-cause mortality and concluded that higher serum potassium variability was associated with an independent increase in mortality risk, with the higher quartile presenting an adjusted hazard ratio of 2.43 (CI95% 1.03-5.46).

Nevertheless, the second question is challenging and remains unanswered, since randomized clinical trials to analyze the causal relationship between hypokalemia and mortality would not be feasible due ethical reasons, and observational studies are associated with selection bias. One interesting approach to minimize the differences between groups would be a propensity match score. When used properly, the propensity match score is able to improve considerably the balance between groups.

Therefore, the aim of this study is to analyze hypokalemic compared to patients with normal serum potassium levels in relation to all-cause, infectious and cardiovascular mortality in large Brazilian PD cohort using the propensity match score.

## POPULATION AND METHODS

This is a nationwide prospective study from the BRAZPD II cohort, the characteristics of which have previously been published (5). The BRAZPD II cohort was launched in December 2004 and followed patients until January 2011. The database comprises data from 122 dialysis centers of all regions from Brazil. The number of prevalent patients in each year was correspondent to approximately 65 to 70% of all PD patients in the country. Data collection included demographic data including age (years), gender, race, cause of end-stage renal disease (ESRD), history and time of pre-dialysis care, family income, education level, distance from dialysis center, region where patients live and center experience in patient-year. Clinical data included PD body mass index (kg/m<sup>2</sup>), blood pressure (mmHg), presence of edema, and PD modality divided in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) or Automated Peritoneal Dialysis (APD). APD is a term used to all forms of peritoneal dialysis that employ a mechanized device to assist in the delivery and drainage of dialysate. The presence of comorbid conditions (lupus, malignancy, coronary artery disease, known left ventricular hypertrophy, stroke, peripheral artery disease and diabetes) was registered and the score of Davies calculated accordingly.

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

For this study we identified all patients on PD for greater than 90 days and within that subset, all those with measured serum potassium levels (Figure 1). Initially, patients were stratified in six groups according to baseline and time-averaged potassium levels in a manner to be comparable with previous studies (1, 4): group I (<3.5mEq/L), group II (3.5 to <4.0mEq/L), group III (4.0 to <4.5mEq/L), group IV (4.5 to <5.0mEq/L), group V (5.0 to <5.5mEq/L) and group VI ( $\geq$ 5.5mEq/L).

The option not to include patients on PD for less than 90 days was taken to avoid the potential influence of prior therapies on clinical outcomes. To minimize the effect of the different prevalence of comorbidities across groups on patient survival, we matched patients from group I (hypokalemic patients) to subjects with normal potassium serum levels using several covariates and then compared groups as described below.

### **Clinical outcomes**

Outcomes were analyzed using the traditional Cox Proportional Hazards model and using the competing risk analysis proposed by Fine and Gray (6). To be included in any multivariate analysis, the variables should have had a p value < 0.20 in the univariate analysis. Competing risks were defined as follows: (1) for overall mortality, any cause of drop out from therapy apart from death; (2) for cardiovascular (CV) mortality, any cause of drop out from therapy apart from death attributed to CV disease; and (3) for infectious mortality, any cause of drop out from therapy apart from death attributed to any kind of infection including peritonitis. All patients still alive at the end of the study were treated as censored.

### **Matching procedure**

A set of covariates was selected to estimate the propensity score. These were: age, body mass index (BMI), center experience, Davies score, diabetes, family income, gender, literacy, PD modality, race, previous hemodialysis (HD), duration of pre-dialysis care and year of initiation of PD. The propensity score (PS) was calculated using logistic regression, as proposed by Fine and Gray (6), and patients with potassium <3.5mEq/L (group I) were matched with controls using the nearest neighbor technique with a predefined caliper of 0.2. As sample size between the groups varies significantly, to optimize balance and precision, we matched patients using a ratio of 1:5 (7). This matching procedure was done using the MatchIt package for R (8).

### **Statistical analysis**

Continuous variables were expressed as mean  $\pm$  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. Cox proportional hazard models were estimated using SPSS 20.0 and sub-hazard distribution using competing risk analysis were calculated with the CRR function available in the CMPSRK package for R. Assumptions for proportional hazards and proportional sub-distribution hazards were checked with residual plots. Statistical significance was set at the level of p <0.05.

## RESULTS

### Study population

Out of a total of 9907 patients from the BRAZPD II database we excluded all prevalent patients, those having had less than 90 days on PD and those without measured serum potassium levels. On the remaining 5408 we identified 306 patients with a time-averaged potassium < 3.5mEq/L, 1147 with 3.5 to <4.0mEq/L, 1683 with 4.0 to < 4.5mEq/L, 1356 with 4.5 to <5.0mEq/L, 663 with 5.0 to 5.5mEq/L and 253  $\geq$  5.5mEq/L. After matching, there was 02 groups consisted of 306 patients with K<3.5mEq/L and 1512 controls with normal potassium levels (Figure 1).

### Baseline characteristics

*Entire cohort:* Mean age of the entire study population (n=5408) was 59.3 $\pm$ 15.9 years, 52.4% were female, 75.7% had history of hypertension, 37.0% had history of previous hemodialysis, 63.5% were Caucasians, the prevalence of BMI < 18.5 was 6.4% and 41.8% were overweight (BMI > 25kg/m<sup>2</sup>) and diabetes was present in 44.7% of the patients. Baseline characteristics of the study population divided by sub-groups are presented in Table 1.

#### *Matched patients:*

All variables were well balanced with the matching procedure (Table 2); the standardized differences of means between covariates can be seen in Supplementary Figure 1.

### Clinical outcomes

*Entire cohort:* Out of a total of 5408 patients, 1026 died during the study period. Cardiovascular disease was the leading cause of death with 450 events (43.9%), followed by PD-non related infections with 351 events (34.2%). Peritonitis-related deaths corresponded to 95 events (9.2%) and 135 were spread between others or unknown causes.

*Matched patients:* There were 415 fatal events during the study period: 318 in the control group and 97 in patients with K<3.5mEq/L. Cardiovascular disease was the main cause of death in the normokalemic group with 133 events (41.8%) followed PD-non related infections, n=105 (33.0%). In contrast, in the group of patients with K <3.5mEq/L, PD-non related infections were the main cause of death with 43 events

(44.3%) followed by cardiovascular disease (n=36; 37.1%). Deaths related to peritonitis were 10.7% in the control group (n=34) and 7.2% in the group with hypokalemia (n=7).

### ***Overall mortality***

*Entire cohort:* Figure 2A shows that there was a U-shaped relationship between time-averaged serum potassium levels and all-cause mortality. Compared to the reference of 4.0 to 4.5mEq/L, patients from group I (K<3.5mEq/L) had a HR 2.36 (CI95%1.88-2.98) and patients from group VI (K>5.5mEq/L) had a HR 1.43(CI95%1.02-2.00). These associations were not found when groups were stratified using baseline potassium. Patients with lower potassium levels presented a higher prevalence of comorbidities including higher age, Davies Score and low BMI (Table 1). Supplementary data presents information and results of the whole model.

*Matched patients:* Covariates were very well balanced after match and the comparison of general characteristics of both groups can be seen in Table 2. On multivariate Cox analysis, low serum potassium level remained a significant risk factor for all-cause mortality after adjusting for covariates (HR 2.00; CI 95% 1.59-2.52). Taking competing risks into account, the association of hypokalemia with mortality was even higher (SHR 2.38; CI 95% 1.93-2.93). Figure 3 shows the cumulative incidence curves of all-cause mortality for the primary event of interest and the competing risks.

### ***Cardiovascular mortality***

*Entire cohort:* Compared with the reference levels of 4.0 to 4.4mEq/L, potassium serum levels below 4.0mEq/L were associated with cardiovascular mortality: <3.5mEq/L (SHR 1.57; CI 95% 1.07-2.30) and 3.5 to 3.9mEq/L (SHR 1.29; CI 95% 1.01-1.66). Others independent risk factor were: age>65 years, no pre-dialysis care, diabetes, history of previous hemodialysis, coronary artery disease and left ventricular hypertrophy. Details about all risk factors can be found in a supplementary file.

*Matched patients:* Hypokalemia was associated with a 49% increased risk for CV mortality after adjustments for covariates and the presence of competing risks (SHR 1.49; CI95% 1.01-2.21). Figure 4 shows the cumulative incidence failure (CIF) for the event of interest (A) and the competing risks (B). Others independent risk

factors were: age>65 years, diabetes, PD modality and coronary artery disease. Details about all risk factors can be found in a supplementary file.

### ***Infectious mortality***

*Entire cohort:* Serum potassium levels below 4.0mEq/L were also a risk factor for PD-non related infectious mortality compared to the reference level of 4.0 to 4.4mEq/L: <3.5mEq/L (SHR 2.34; CI95% 1.67-3.29) and 3.5 to 3.9mEq/L (SHR 1.29; CI95% 1.01-1.66). Others independent risk factors were: age>65 years, no pre-dialysis care, diabetes, literacy below four years, BMI < 18.5 and previous hemodialysis. Looking only for PD-non related infections the SHR was 2.65 (CI95%1.84-3.84). For peritonitis there was no association between any serum potassium levels with patient survival (for K<3.5mEq/L: SHR1.22; CI95% 0.52-2.83). Details about all risk factors can be found in a supplementary file.

*Matched patients:* The risk for death by infectious causes was greater for patients with low time-averaged serum potassium levels, with a SHR of 1.93 (CI95% 1.38-2.70). Others independent risk factors were: age>65 years, no pre-dialysis care and BMI<18.5. For the specific causes of PD-non related infections the SHR was 2.19 (CI95% 1.52-3.14) while for peritonitis was SHR 1.09 (CI95% 0.47-2.49). Details about all risk factors can be found in a supplementary file. Figure 5 shows the CIF for the event of interest (A) and the competing risks (B).

## **DISCUSSION**

This is a large cohort study aiming to explore whether hypokalemia is a surrogate marker or a likely cause of mortality in PD patients, for the first using a propensity matching approach. Overall, our results showed that patients with hypokalemia have a higher risk of death by cardiovascular, infectious and all-cause mortality, even after adjustments for competing risks and by matching several covariates with normokalemic patients.

Hypokalemia is a common condition in the PD setting and according to some reports its prevalence can reach up to 36% (1, 2, 9, 10). In our study population the prevalence of hypokalemia was 5,64% (K< 3,5 mEq/L) and 26,86 (K<4 mEq/L), similar to values observed in large contemporary cohorts (1). Hypokalemia was significantly more prevalent in female, elderly, low education level and in patients with more comorbidities.

The association between hypokalemia and mortality has been consistently described over the past decade. It is well established that hypokalemia is an indicator of poor prognosis (1, 2). Recently a large cohort study confirmed the impact of hypokalemia on patients' survival. Analyzing more than 10.000 PD patients, Tórlén et al reported a 51% increased risk for all-cause mortality in individuals with  $K < 3.5 \text{ mEq/L}$ . Nevertheless, hypokalemia is frequently associated with comorbidities that are known risk factors for poor outcomes such as malnutrition and inflammation (2) and an important question remains unanswered: despite the good quality of the previous studies, we do not know whether or not the higher mortality rate in patients with hypokalemia represents a causal relationship. However given the observational design of all these studies, this issue is not easy to address. To overcome this limitation, we used a propensity score to mimic some of the characteristics of a randomized clinical trial instead of rely on the use of regression adjustments to account for differences at baseline (11). After matching for several covariates we obtained a good balance among variables and therefore our study provides a good substitute for a randomized clinical trial.

Our findings confirm the association between hypokalemia and poor patient survival and strongly suggest a causal relationship due the particular statistical design used for this analysis. To better understand the potential mechanisms behind this association we further analyzed cause specific mortality in our cohort, refining the Torlén et al approach. The traditional methods of survival analysis commonly censor all causes of competing events and such approach commonly yields to overestimation of cumulative mortality probabilities for each of the separate causes of death (6, 12). Therefore, distinctly from previous studies, we considered the presence of competing risks throughout the analysis. In line with the findings of Torlén et al, hypokalemia was also an important risk factor for cardiovascular, infectious and all-cause mortality.

One of the most interesting finding of the study by Torlén et al was the association between hypokalemia with infectious mortality. Our findings for the entire population (before match) were similar. In an initial analysis hypokalemia could be simply a surrogate marker of higher comorbidity; however the difference remained after the matching procedure suggesting that hypokalemia *per se* may play a role in the mechanisms present in a patient with septic shock. An interesting possibility could



be a hemodynamic hyporesponsiveness in sepsis caused by hypokalemia other than a phenomenon related to the risk of peritonitis associated with hypokalemia. This possibility is supported by the finding that PD-non related infections (systemic infection/inflammation), and not peritonitis (local infection/inflammation), were associated with a greater mortality. Data from animal models suggest that low potassium may impair myocardial contractile and relaxation response to epinephrine (13). To the best of our knowledge this was the first time such stratification was performed in large cohort study.

This study presents some limitations: (I) although matched and well balanced for several covariates using a propensity score approach, this method does not account for unmeasured confounders unlike a randomized controlled clinical trial; (II) the absence of data related to residual renal function, although hyperkalemia and not hypokalemia are more likely to be present in anuric patients; (III) the particular causes of CV death were not captured in the study, and mortality related to vascular or myocardial causes cannot be differentiated. On the other hand, our study has important strengths: (I) it was based on a large national prospective cohort, with all races well represented and with a standardized data collection providing a good external validity; (II) the groups were well balanced for several clinical and demographic variables using a propensity score analysis; (III) and finally, competing risks were taken into account in all analysis.

In conclusion, hypokalemia has an important impact on a higher risk of death by cardiovascular, infectious and all-cause mortality, even after adjustments for competing risks and by matching several covariates with normokalemic patients. The association between hypokalemia and infectious mortality deserves further investigations. Finally, the causative nature of this association suggested by our study raises the need for intervention studies looking at the effect of hypokalemia correction on improvement of outcome in PD patients.

## Tables and Figures

**Table 1.** Clinical and demographic characteristics by serum potassium

Variable	Overall (n=5408)	<3.5	3.5 - ≤ 4.0	4.0 - ≤4.5	4.5 - ≤ 5.0	5.0 - ≤ 5.5	> 5.5
<b>Age</b>	59.3±15.9	62.9±16.2	60.7±16.6	59.7±16.0	58.9±15.3	56.3±15.3	55.5±14.5
> 65 years	38.7%	50%	44%	40%	37%	28%	25%
<b>Diabetes</b>	44.7%	46.1%	42.0%	47.8%	43.0%	45.7%	42.3%
<b>Male gender</b>	47.6%	36.3%	46.5%	47.4%	49.0%	50.8%	52.2%
<b>Previous HD (Yes)</b>	37.0%	28.1%	33.5%	33.7%	39.7%	45.9%	47.4%
<b>Hypertension (yes)</b>	75.7%	70.3%	73.1%	75.4%	77.7%	76.0%	84.6%
<b>Pre-dialysis care (Yes)</b>		51.0%	55.4%	56.5%	49.2%	46.3%	39.1%
<b>BMI</b>							
<18.5	6.4%	6.5%	7.5%	6.5%	5.8%	6.3%	4.7%
18.5 – 24.9	51.8%	53.6%	51.9%	52.1%	52.5%	48.3%	52.2%
≥25	41.8%	39.9%	40.6%	41.4%	41.7%	45.4%	43.1%
<b>Davies Score</b>							
0	35.3%	29.7%	36.8%	33.2%	37.5%	35.9%	36.4%
1-2	58.7%	47.4%	40.6%	44.1%	39.2%	42.7%	40.3%
3-4	6.0%	22.9%	22.6%	22.7%	23.3%	21.4%	23.3%
<b>Coronary artery disease</b>	22.1%	22.9%	21.5%	23.6%	22.5%	19.5%	17.8%
<b>Left Ventricular Hypertrophy</b>	30.0%	30.1%	33.4%	30.7%	29.9%	26.4%	19.4%
<b>Race</b>							
White	63.5%	66.3%	61.4%	63.6%	65.0%	64.4%	58.9%
<b>Primary renal disease</b>							
Diabetic nephropathy	38.2%	38.9%	35.8%	39.9%	37.4%	40.1%	36.0%
Hypertension	17.1%	19.3%	19.0%	15.4%	16.2%	16.6%	23.3%
Chronic Glomerulonephritis	9.7%	8.5%	8.6%	10.3%	10.4%	9.2%	9.5%
<b>Literacy</b>							
Up to 4 years	65.3%	73.9%	69.3%	62.3%	63.3%	64.6%	69.6%
<b>Center experience (patients-year)</b>	41.5±25.1	47.2±24.8	44.8±25.0	43.1±25.5	38.4±24.8	37.4±23.6	37.3±23.8

**Table 2.** Clinical and demographic characteristics after match

Variable	Overall (n=1817)	K<3.5mEq/L (n=305)	Control group (n=1512)	p
<b>Age</b>		62.9 ± 16.2	62.6 ± 15.2	0.80
> 65 years	46.9%	50.2%	46.3%	0.23
<b>Diabetes</b>	45.2%	45.9%	45.1%	0.42
<b>Male gender</b>	37.0%	36.4%	37.2%	0.84
<b>Previous HD (Yes)</b>	27.5%	28.2%	27.4%	0.78
<b>Hypertension (yes)</b>	71.3%	70.5%	71.4%	0.73
<b>Pre-dialysis care (Yes)</b>	50.5%	50.8%	50.5%	0.95
<b>BMI</b>				0.73
<18.5	5.8%	6.6%	5.7%	
18.5 – 24.9	52.8%	53.8%	52.6%	
≥25	41.3%	39.7%	41.7%	
<b>Coronary Artery Disease</b>	22.4%	22.6%	22.3%	0.88
<b>Left Ventricular Hypertrophy</b>	31.3%	30.2%	31.5%	0.68
<b>Davies Score</b>				0.42
0	33.2%	29.9%	33.9%	
1-2	42.7%	64.5%	59.5%	
3-4	24.1%	5.6%	6.6%	
<b>Race</b>				
White	65.8%	66.6%	65.7%	0.79
<b>Primary renal disease</b>				0.81
Diabetic nephropathy	37.8%	39.0%	37.5%	
Hypertension	17.4%	19.3%	17.1%	
Chronic Glomerulonephritis	8.9%	8.6%	9.0%	
<b>Education</b>				
(Up to 4 years)	27.4%	26.2%	27.6%	0.67
<b>Center experience</b> (patients-year)	47.7 ± 25.2	47.1 ± 24.8	47.9 ± 25.3	0.63

Figure 1. Enrollment

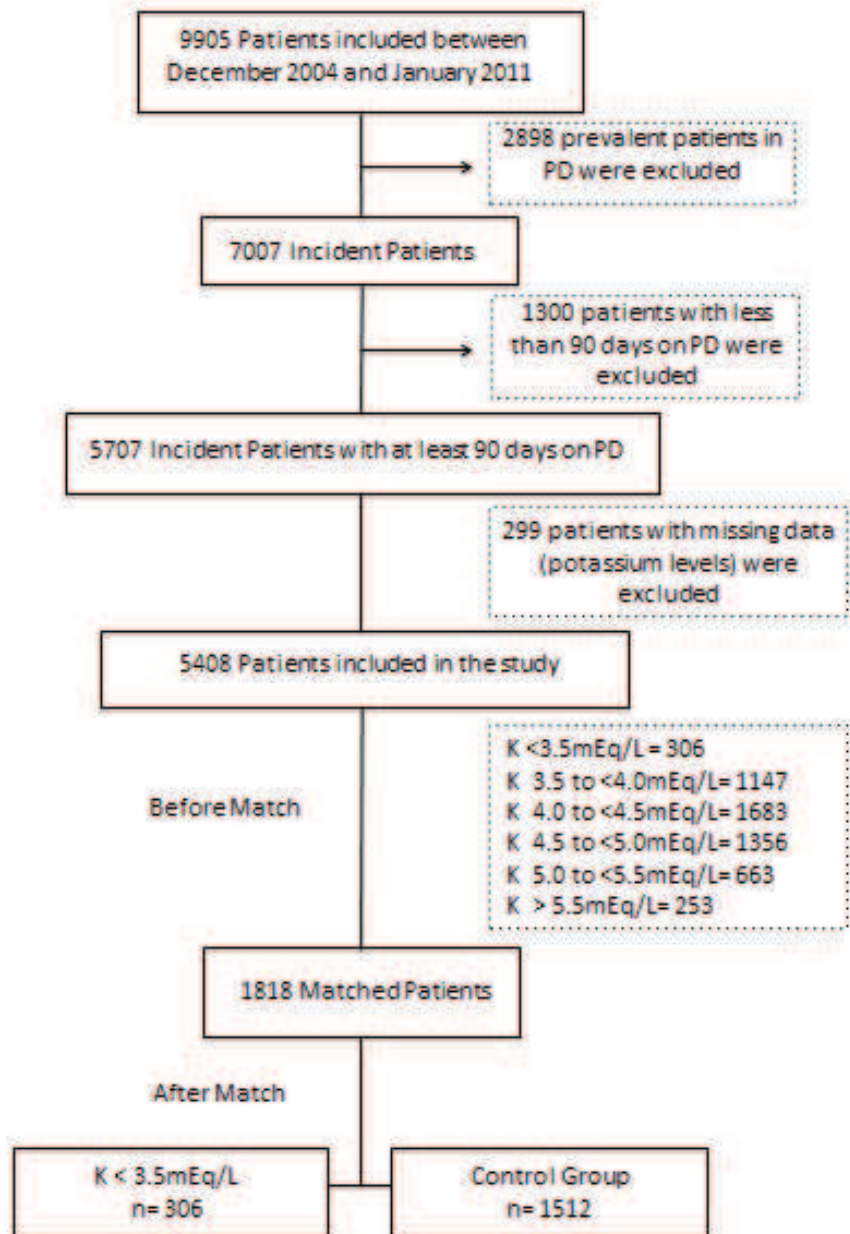
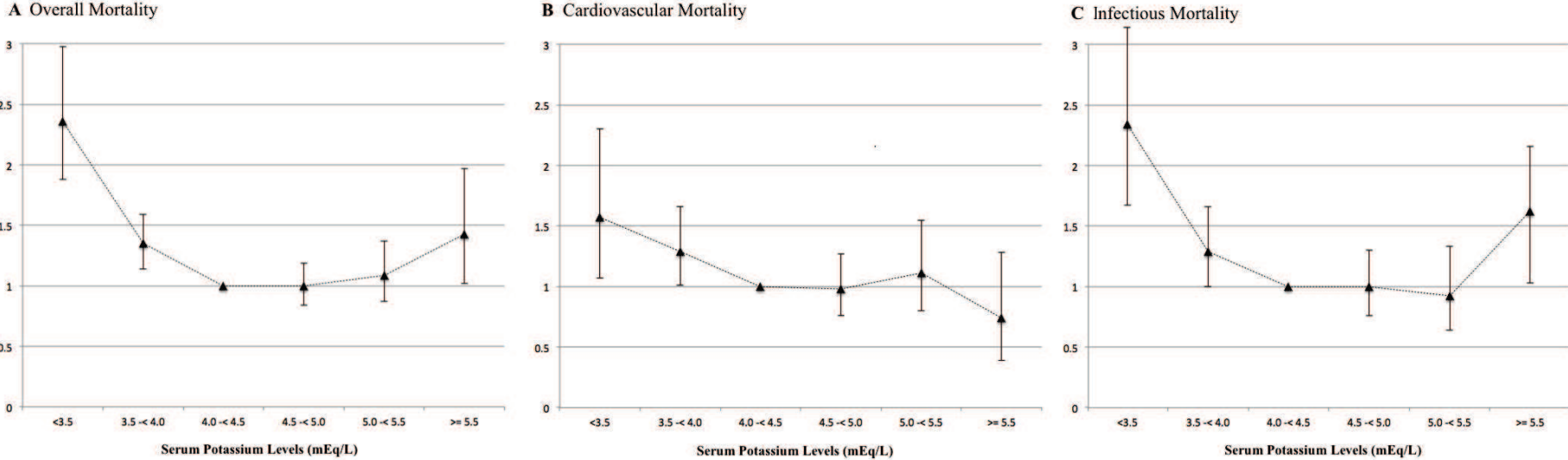
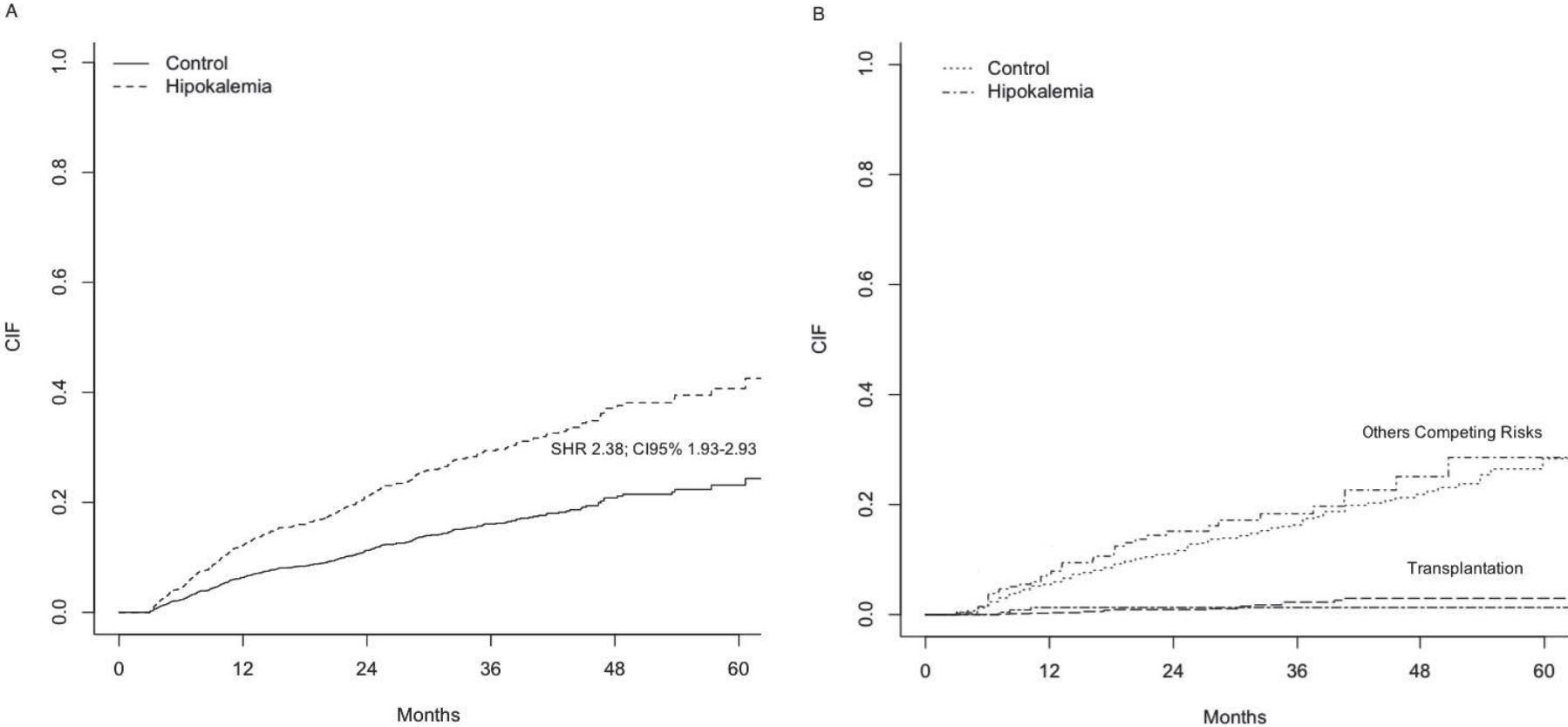


Figure 2. All-cause and cause-specific mortality rates for the entire population (n=5408) using a competing risk analysis.

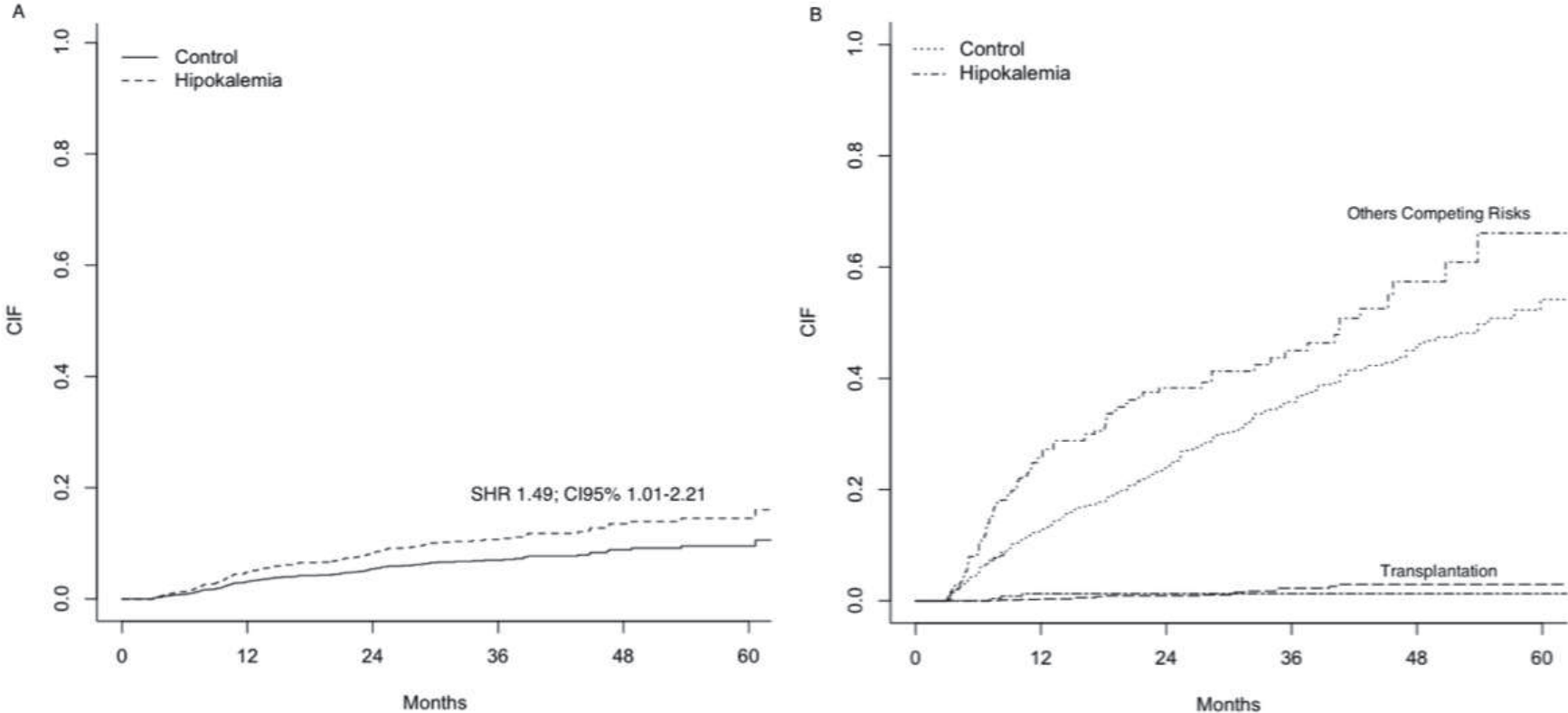


**Figure 3. All-Cause Mortality for Matched Patients**



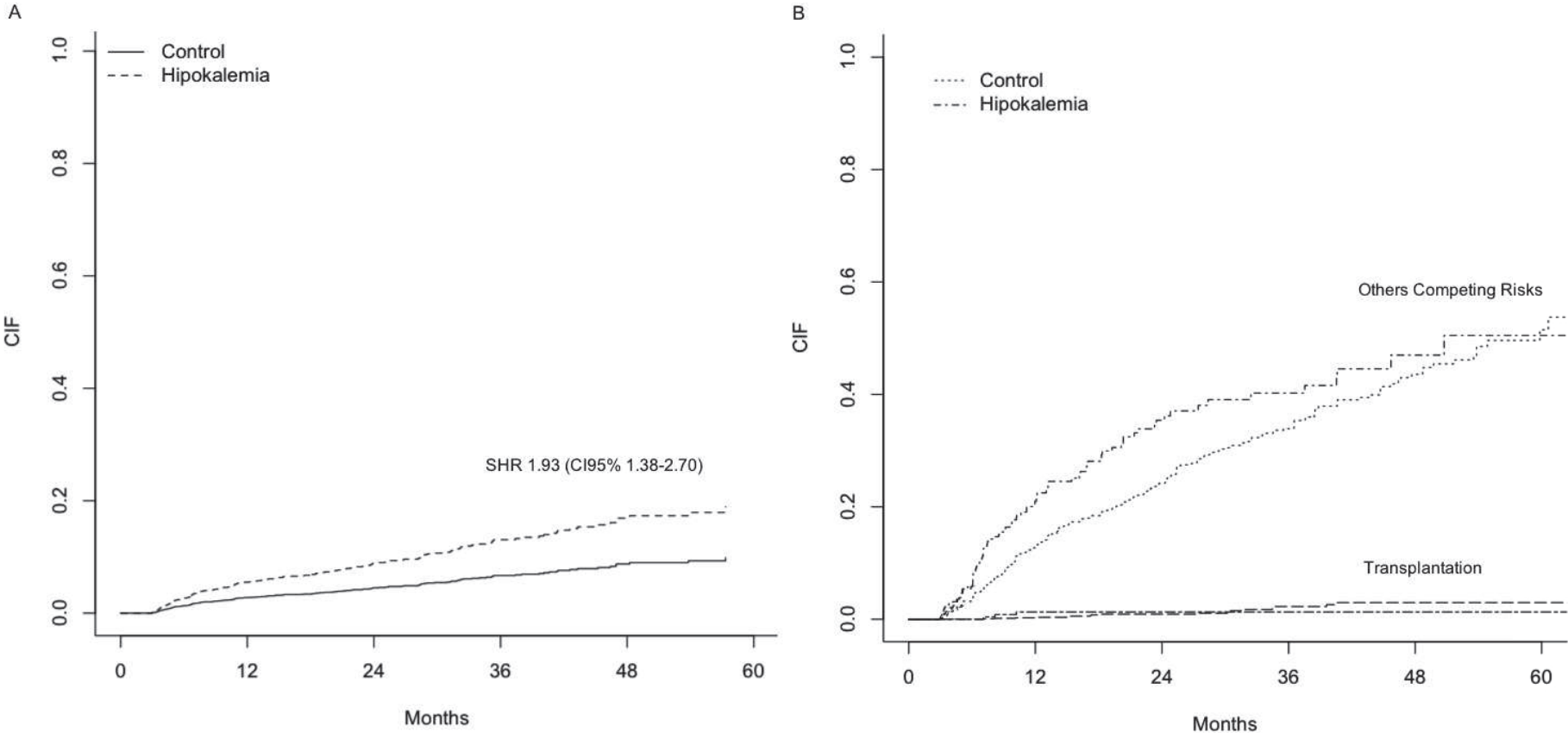
Cumulative incidence failure (CIF) for the primary event of interest (A) and the competing risks (B); SHR: Sub-distribution Hazard Ratio; CI: Confidence Interval

Figure 4. Cardiovascular Mortality for Matched Patients



Cumulative incidence failure (CIF) for the primary event of interest (A) and the competing risks (B); SHR: Sub-distribution Hazard Ratio; CI: Confidence Interval

**Figure 5. Infectious Mortality for Matched Patients**



Cumulative incidence failure (CIF) for the primary event of interest (A) and the competing risks (B); SHR: Sub-distribution Hazard Ratio; CI: Confidence Interval



## References

1. Torlen K, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Vashistha T, Mehrotra R. Serum potassium and cause-specific mortality in a large peritoneal dialysis cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Aug;7(8):1272-84.
2. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, Leung CB, Chung KY, Law MC, et al. Hypokalemia in Chinese peritoneal dialysis patients: prevalence and prognostic implication. *Am J Kidney Dis*. 2005 Jul;46(1):128-35.
3. Kwan BC, Szeto CC. Dialysis: Hypokalaemia and cardiac risk in peritoneal dialysis patients. *Nat Rev Nephrol*. 2012 Sep;8(9):501-3.
4. Xu Q, Xu F, Fan L, Xiong L, Li H, Cao S, et al. Serum potassium levels and its variability in incident peritoneal dialysis patients: associations with mortality. *PLoS One*. 2014;9(1):e86750.
5. 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. *Peritoneal Dialysis International*. 2014.
6. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94:494-509.
7. Ming K, Rosenbaum P. Substantial gains in bias reduction from matching with a variable number of controls. *Biometrics*. 2000;56:118-24.
8. Ho DE, Imai K, King G, Stuart EA. MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. *Journal of Statistical Software*. 2011;42(8):1-28.
9. Tziviskou E, Musso C, Bellizzi V, Khandelwal M, Wang T, Savaj S, et al. Prevalence and pathogenesis of hypokalemia in patients on chronic peritoneal dialysis: one center's experience and review of the literature. *International urology and nephrology*. 2003;35(3):429-34.
10. Jung JY, Chang JH, Lee HH, Chung W, Kim S. De novo hypokalemia in incident peritoneal dialysis patients: a 1-year observational study. *Electrolyte & blood pressure : E & BP*. 2009 Dec;7(2):73-8.
11. Dahabreh IJ, Sheldrick RC, Paulus JK, Chung M, Varvarigou V, Jafri H, et al. Do observational studies using propensity score methods agree with randomized trials? A systematic comparison of studies on acute coronary syndromes. *European heart journal*. 2012 Aug;33(15):1893-901.
12. Verduijn M, Grootendorst DC, Dekker FW, Jager KJ, le Cessie S. The analysis of competing events like cause-specific mortality--beware of the Kaplan-Meier method. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011 Jan;26(1):56-61.
13. Fitzovitch DE, Hamaguchi M, Tull WB, Young DB. Chronic hypokalemia and the left ventricular responses to epinephrine and preload. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Oct;18(4):1105-11.

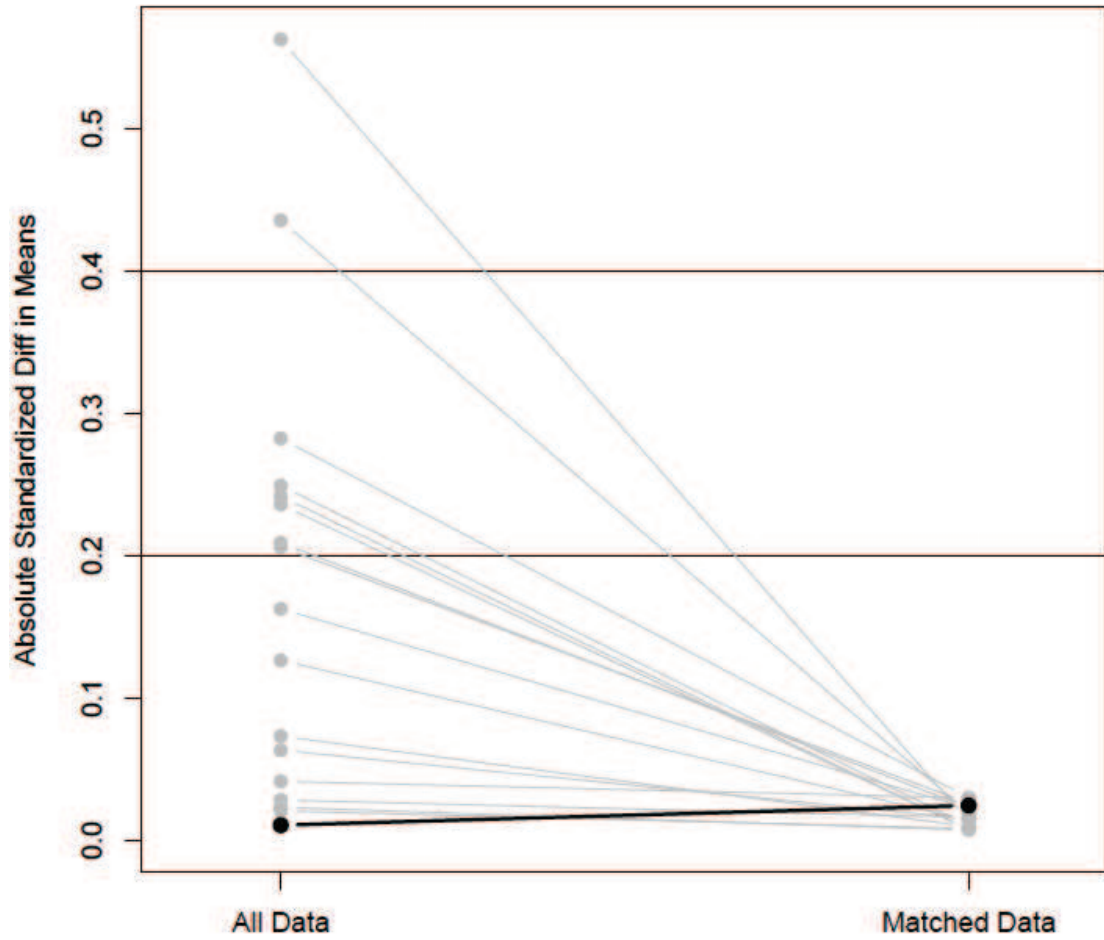
**Supplementary Tables and Figures**

**Supplementary Table 1. Clinical and demographic characteristics by serum potassium**

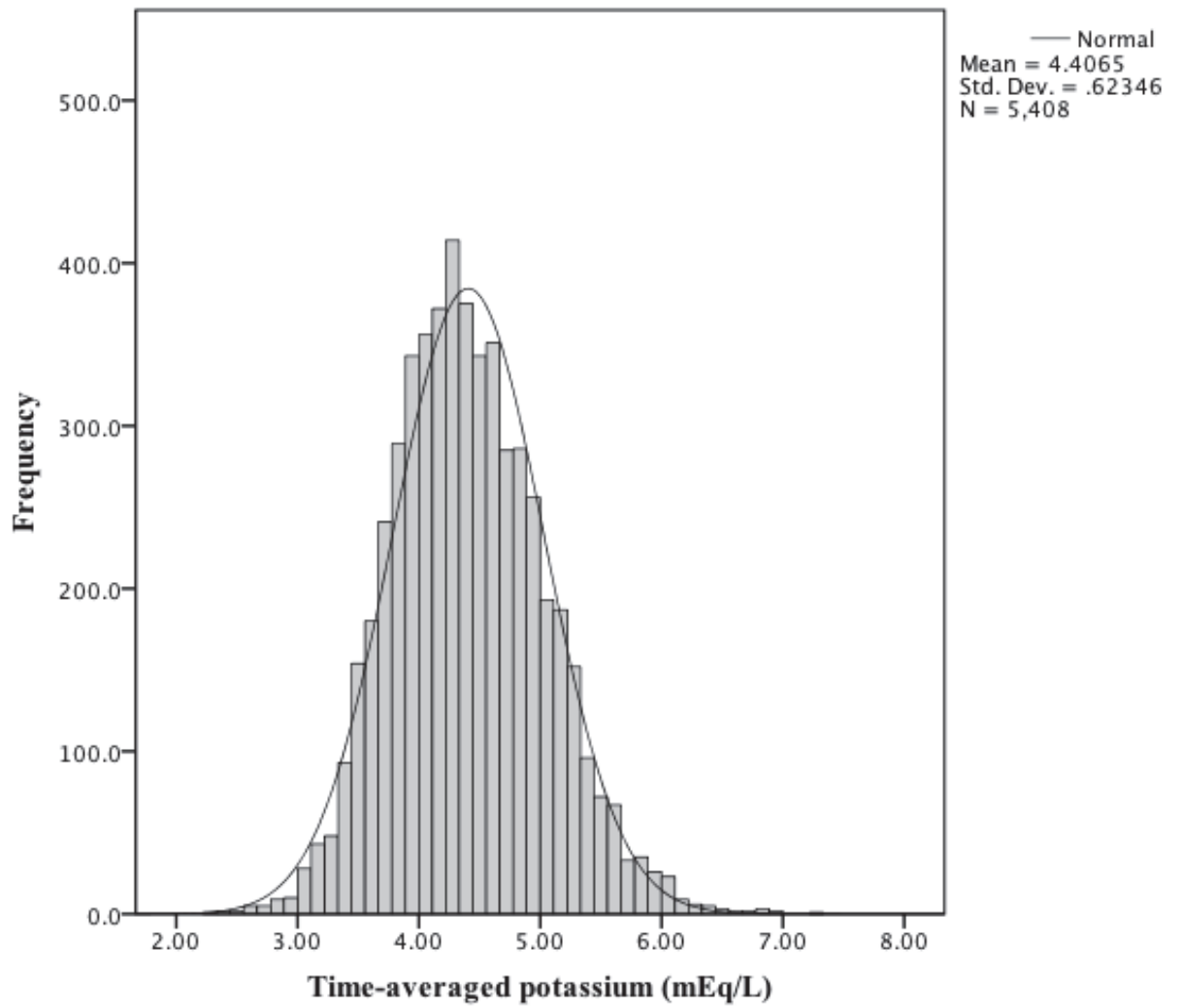
Variable	Overall (n=5408)	<3.5		3.5 - ≤ 4.0		4.0 - ≤ 4.5		4.5 - ≤ 5.0		5.0 - ≤ 5.5		> 5.5	
		B	TA	B	TA	B	TA	B	TA	B	TA	B	TA
Age	59.3±15.9	61.9±1	62.9±16.2	60.6±1	60.7±1	59.5±1	59.7±1	58.6±1	58.9±1	58.6±1	56.3±	57.5±1	55.5±1
> 65 years	38.7%	7.6 50%	2 50%	6.4 43%	6.6 44%	6.3 41%	6.0 40%	5.6 36%	5.3 37%	5.0 34%	15.3 28%	4.5 32%	4.5 25%
Male gender	47.6%	38.2%	36.3%	46.3%	46.5%	48.0%	47.4%	47.5%	49.0%	50.2%	50.8%	51.1%	52.2%
Previous HD (Yes)	37.0%	28.6%	28.1%	30.9%	33.5%	32.2%	33.7%	40.6%	39.7%	43.0%	45.9%	47.5%	47.4%
Hypertension (yes)	75.7%	68.2%	70.3%	70.8%	73.1%	76.8%	75.4%	77.7%	77.7%	75.2%	76.0%	81.5%	84.6%
Pre-dialysis care (Yes)		48.8%	51.0%	56.2%	55.4%	54.6%	56.5%	53.2%	49.2%	49.9%	46.3%	39.8%	39.1%
<b>BMI</b>													
<18.5	6.4%	8.7%	6.5%	6.6%	7.5%	7.5%	6.5%	5.0%	5.8%	5.4%	6.3%	7.0%	4.7%
18.5 – 24.9	51.8%	51.2%	53.6%	50.3%	51.9%	52.9%	52.1%	52.5%	52.5%	50.0%	48.3%	52.3%	52.2%
≥25	41.8%	40.2%	39.9%	43.1%	40.6%	39.6%	41.4%	42.5%	41.7%	44.6%	45.4%	40.6%	43.1%
<b>Davies Score</b>													
0	35.3%	31.2%	29.7%	35.9%	36.8%	33.9%	33.2%	37.5%	37.5%	34.1%	35.9%	37.0%	36.4%
1-2	58.7%	46.0%	47.4%	42.7%	40.6%	42.2%	44.1%	40.6%	39.2%	41.8%	42.7%	41.4%	40.3%
3-4	6.0%	22.8%	22.9%	21.4%	22.6%	23.9%	22.7%	21.8%	23.3%	24.1%	21.4%	21.5%	23.3%
<b>Race</b>													
White	63.5%	62.1%	66.3%	65.3%	61.4%	64.2%	63.6%	63.4%	65.0%	63.2%	64.4%	60.4%	58.9%
<b>Primary renal disease</b>													
Diabetes	38.2%	36.4%	38.9%	36.4%	35.8%	38.5%	39.9%	38.6%	37.4%	39.9%	40.1%	37.6%	36.0%
Hypertension	17.1%	17.6%	19.3%	17.4%	19.0%	16.3%	15.4%	16.3%	16.2%	18.3%	16.6%	18.9%	23.3%
CGN	9.7%	10.5%	8.5%	10.0%	8.6%	10.0%	10.3%	9.7%	10.4%	8.7%	9.2%	9.2%	9.5%
<b>Literacy</b>													
Up to 4 years	65.3%	69.1%	73.9%	67.1%	69.3%	63.2%	62.3%	63.8%	63.3%	65.4%	64.6%	69.8%	69.6%
Center experience (patients-year)	41.5±25.1	45.1±2 4.0	47.2±2 4.8	44.4±2 5.1	44.8±2 5.0	43.0±2 5.9	43.1±2 5.5	40.3±2 5.3	38.4±2 4.8	38.3±2 4.2	37.4± 23.6	38.4±2 2.7	37.3±2 3.8

BA: baseline; TA: time-average potassium

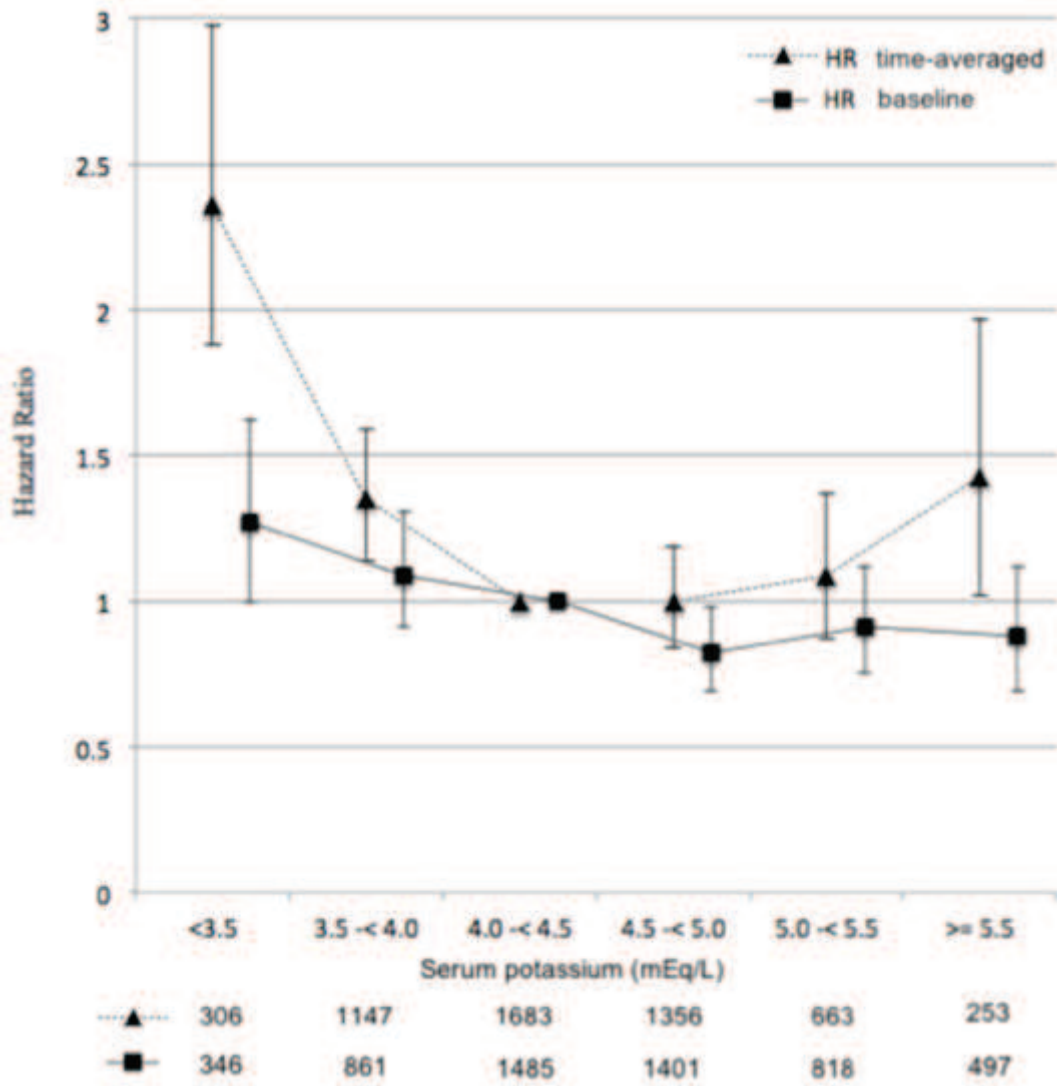
**Supplementary Figure 1.** Absolute Standardized Differences in Means Before and After Match for all Covariates



**Supplementary Figure 2. Histogram for time-averaged potassium in the cohort**

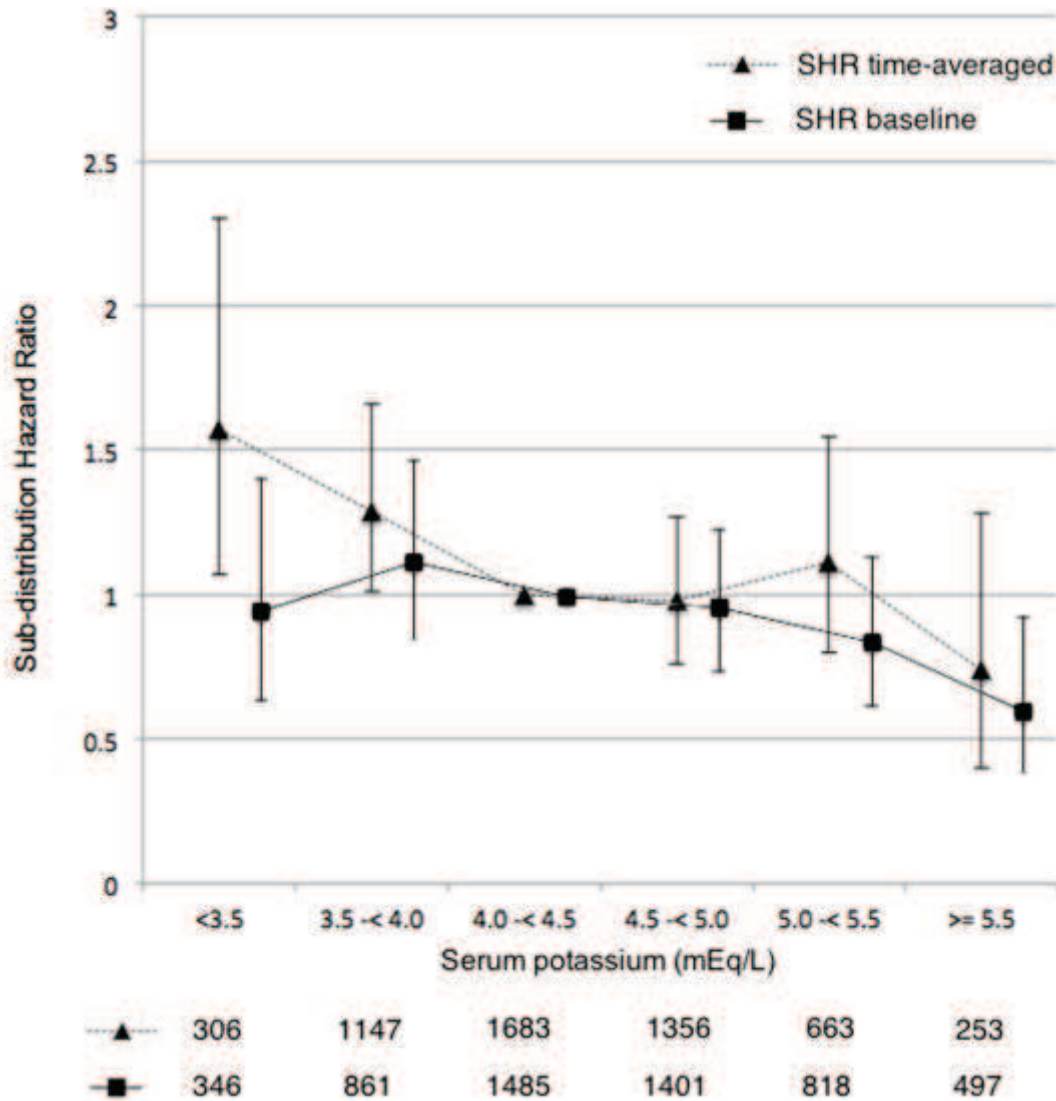


Supplementary Figure 3. All-Cause Mortality Using Cox Model



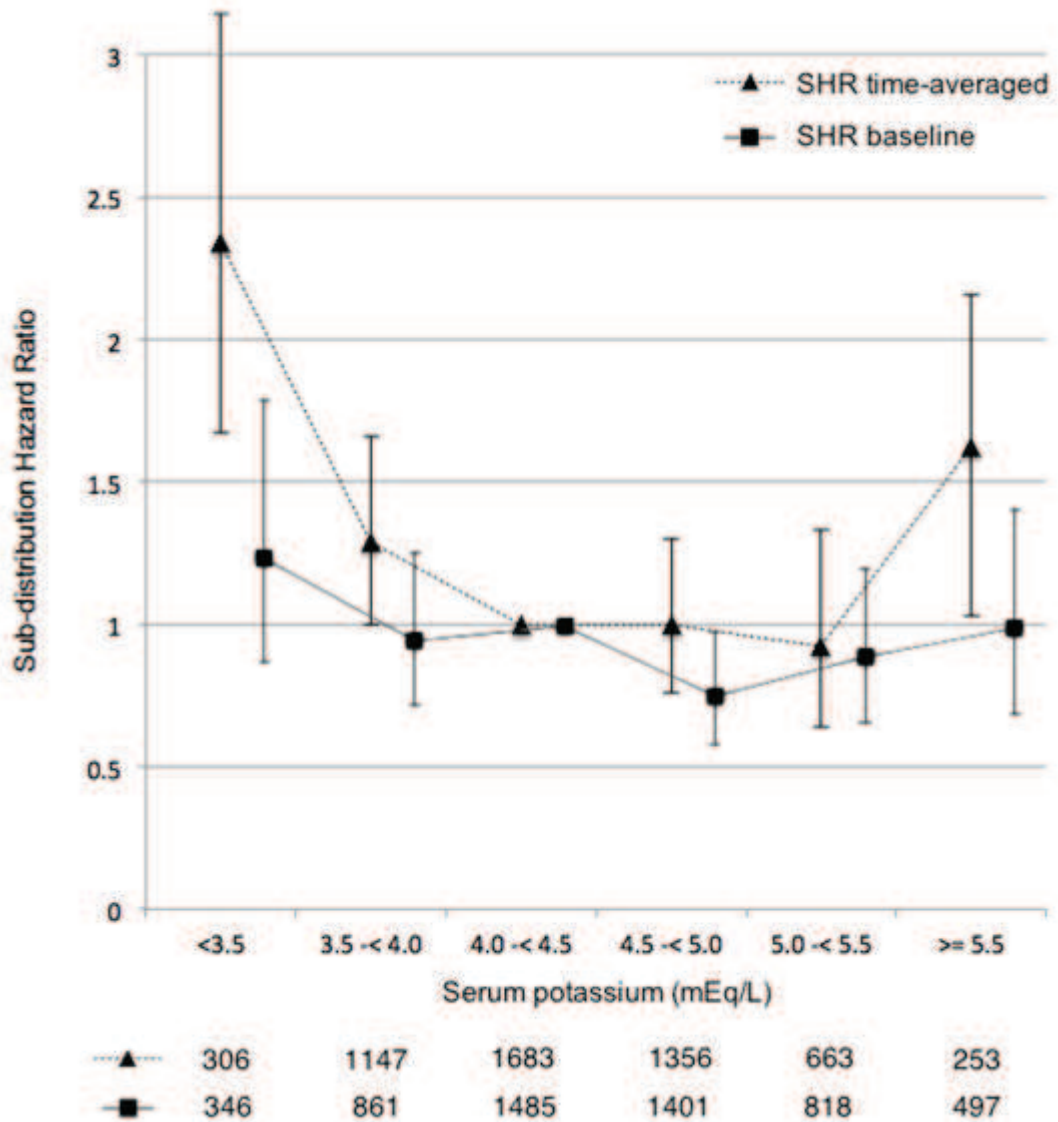
Numbers at the bottom represent the number of patients per group according to potassium levels and adjusted for covariates. SHR: Sub-distribution Hazard Ratio

**Supplementary Figure 4. Cardiovascular Mortality for the Entire Population using Competing Risk Analysis**



Numbers at the bottom represent the number of patients per group according to potassium levels and adjusted for covariates. SHR: Sub-distribution Hazard Ratio

**Supplementary Figure 5. Infectious Mortality for the Entire Population using Competing Risk Analysis**



Numbers at the bottom represent the number of patients per group according to potassium levels and adjusted for covariates. SHR: Sub-distribution Hazard Ratio

#### **4. CONCLUSÃO**

Estudos prévios demonstraram que a hipocalcemia contribui de maneira desproporcional à hipercalemia para risco de morte em pacientes em diálise peritoneal. Porém nenhum trabalho anterior conseguiu definir se o baixo nível de potássio sérico era causa de mortalidade ou apenas marcador de desnutrição e comorbidades.

Na presente análise, consideramos os riscos competitivos e pareamos os grupos através de uma abordagem que nos permite reduzir o viés de seleção de um estudo observacional. Assim demonstramos que hipocalcemia é causa de maior mortalidade geral, cardiovascular e infecciosa em pacientes em diálise peritoneal.

Destacamos o achado de que hipocalcemia aumenta o risco de morte de causa infecciosa não relacionada a peritonite. Estudo anterior encontrou maior mortalidade por infecção em pacientes hipocalcêmicos, porém pela primeira vez nós comprovamos que essas mortes não são por peritonite e sim por infecções não relacionadas à diálise peritoneal.



## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os achados do presente estudo definem as alterações do potássio sérico como um potencial alvo para estudos de intervenção, nos quais a correção rigorosa da hipocalcemia poderia reduzir a mortalidade nesse grupo de pacientes . Estudos que investiguem com exatidão o mecanismo pelo qual a hipocalcemia aumenta o risco de morte por infecção deverão ser realizados.

A disponibilidade de um banco de dados nacional que rigorosamente captura desfechos clínicos variados estimula a elaborar novas hipóteses a serem testadas. Novas abordagens estatísticas também são um estímulo a maior confiabilidade e exatidão aos dados gerados por estudos observacionais.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Barry M. Brenner MRC, editor. O Rim - Brenner & Rector - 7.<sup>a</sup> Edição 2007.
2. Goolsby MJ. National Kidney Foundation Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *J Am Acad Nurse Pract.* 2002 Jun;14(6):238-42. PubMed PMID: 12087782. Epub 2002/06/29. eng.
3. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009 Aug(113):S1-130. PubMed PMID: 19644521. Epub 2009/08/01. eng.
4. Guo A, Mujais S. Patient and technique survival on peritoneal dialysis in the United States: evaluation in large incident cohorts. *Kidney international Supplement.* 2003 Dec(88):S3-12. PubMed PMID: 14870873.
5. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis.* 2010 Apr;55(4):622-7. PubMed PMID: 20338463. Pubmed Central PMCID: 2846308. Epub 2010/03/27. eng.
6. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *Am J Kidney Dis.* 2010 Sep;56(3):486-95. PubMed PMID: 20557989. Pubmed Central PMCID: 2926290. Epub 2010/06/19. eng.
7. Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G, Knight S, Carter JL, Delaney MP, et al. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 2013 Jan;61(1):57-66. PubMed PMID: 22889713. Epub 2012/08/15. eng.
8. Sabanayagam C, Wong TY, Tai ES. The CKD-EPI equation and MDRD study equation find similar prevalence of chronic kidney disease in Asian populations. *Ann Intern Med.* 2009 Dec 15;151(12):892-3; author reply 3. PubMed PMID: 20008766. Epub 2009/12/17. eng.
9. Daugirdas JT BP, Ing TS editor. *Handbook of Dialysis*, 4th ed., Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007.2007.
10. Mehrotra R, Chiu YW, Kalantar-Zadeh K, Bargman J, Vonesh E. Similar outcomes with hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 2011 Jan 24;171(2):110-8. PubMed PMID: 20876398. Epub 2010/09/30. eng.
11. Daugirdas JT, Bake PG, Ing TS, editors. *Manual de Diálise - Terceira Edição: Giuanabara Koogan; 2003.*
12. Rippe B, Simonsen O, Stelin G. Clinical implications of a three-pore model of peritoneal transport. *Adv Perit Dial.* 1991;7:3-9. PubMed PMID: 1680451. Epub 1991/01/01. eng.
13. Flessner MF. The effect of fibrosis on peritoneal transport. *Contrib Nephrol.* 2006;150:174-80. PubMed PMID: 16721008. Epub 2006/05/25. eng.
14. Flessner MF, Dedrick RL, Schultz JS. A distributed model of peritoneal-plasma transport: theoretical considerations. *Am J Physiol.* 1984 Apr;246(4 Pt 2):R597-607. PubMed PMID: 6720931. Epub 1984/04/01. eng.
15. Haraldsson B, Rippe B. Orosomuroid as one of the serum components contributing to normal capillary permselectivity in rat skeletal muscle. *Acta Physiol Scand.* 1987 Jan;129(1):127-35. PubMed PMID: 3565039. Epub 1987/01/01. eng.
16. Zuurbier CJ, Demirci C, Koeman A, Vink H, Ince C. Short-term hyperglycemia increases endothelial glycocalyx permeability and acutely decreases lineal density of capillaries with flowing red blood cells. *J Appl Physiol (1985).* 2005 Oct;99(4):1471-6. PubMed PMID: 16024521. Epub 2005/07/19. eng.
17. Mital S, Fried LF, Piraino B. Bleeding complications associated with peritoneal dialysis catheter insertion. *Perit Dial Int.* 2004 Sep-Oct;24(5):478-80. PubMed PMID: 15490989. Epub 2004/10/20. eng.
18. Bender FH. Avoiding harm in peritoneal dialysis patients. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012 May;19(3):171-8. PubMed PMID: 22578677. Epub 2012/05/15. eng.

19. McCormick BB, Bargman JM. Noninfectious complications of peritoneal dialysis: implications for patient and technique survival. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Dec;18(12):3023-5. PubMed PMID: 18003770. Epub 2007/11/16. eng.
20. Fleisher AG, Kimmelstiel FM, Lattes CG, Miller RE. Surgical complications of peritoneal dialysis catheters. *Am J Surg.* 1985 Jun;149(6):726-9. PubMed PMID: 4014548. Epub 1985/06/01. eng.
21. Li PK, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis.* 2010 Jul-Aug;30(4):393-423. PubMed PMID: 20628102.
22. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers BM, Gilbertson D, Ishani A, et al. Excerpts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2010 Jan;55(1 Suppl 1):S1-420, A6-7. PubMed PMID: 20082919. Pubmed Central PMCID: 2829836. Epub 2010/02/10. eng.
23. Chertow GM, Johansen KL, Lew N, Lazarus JM, Lowrie EG. Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000 Mar;57(3):1176-81. PubMed PMID: 10720970. Epub 2000/03/18. eng.
24. Bloembergen WE, Port FK, Mauger EA, Wolfe RA. Causes of death in dialysis patients: racial and gender differences. *J Am Soc Nephrol.* 1994 Nov;5(5):1231-42. PubMed PMID: 7873734. Epub 1994/11/01. eng.
25. Wallen MD, Radhakrishnan J, Appel G, Hodgson ME, Pablos-Mendez A. An analysis of cardiac mortality in patients with new-onset end-stage renal disease in New York State. *Clin Nephrol.* 2001 Feb;55(2):101-8. PubMed PMID: 11269672. Epub 2001/03/28. eng.
26. O'Seaghda CM, Foley RN. Septicemia, access, cardiovascular disease, and death in dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2005 Nov-Dec;25(6):534-40. PubMed PMID: 16411515. Epub 2006/01/18. eng.
27. Collins AJ, Hanson G, Umen A, Kjellstrand C, Keshaviah P. Changing risk factor demographics in end-stage renal disease patients entering hemodialysis and the impact on long-term mortality. *Am J Kidney Dis.* 1990 May;15(5):422-32. PubMed PMID: 2333864. Epub 1990/05/01. eng.
28. Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, Mossey RT, Vernace MA, Wilkes BM. The impact of co-morbid risk factors at the start of dialysis upon the survival of ESRD patients. *ASAIO J.* 1996 May-Jun;42(3):164-9. PubMed PMID: 8725682. Epub 1996/05/01. eng.
29. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, de Haan RJ, Boeschoten EW, Krediet RT. Predictors of poor outcome in chronic dialysis patients: The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. The NECOSAD Study Group. *Am J Kidney Dis.* 2000 Jan;35(1):69-79. PubMed PMID: 10620547. Epub 2000/01/06. eng.
30. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol.* 2003 Dec;14(12):3270-7. PubMed PMID: 14638926. Epub 2003/11/26. eng.
31. Zucchelli P, Santoro A, Zuccala A. Genesis and control of hypertension in hemodialysis patients. *Semin Nephrol.* 1988 Jun;8(2):163-8. PubMed PMID: 3393741. Epub 1988/06/01. eng.
32. Agarwal R, Nissenson AR, Battle D, Coyne DW, Trout JR, Warnock DG. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med.* 2003 Sep;115(4):291-7. PubMed PMID: 12967694. Epub 2003/09/12. eng.
33. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Aug;15(8):2208-18. PubMed PMID: 15284307. Epub 2004/07/31. eng.
34. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jun;16(6):1788-93. PubMed PMID: 15814832. Epub 2005/04/09. eng.
35. Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT, et al. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *American journal of kidney diseases : the*

- official journal of the National Kidney Foundation. 2005 Nov;46(5):925-32. PubMed PMID: 16253734.
36. Parfrey PS. Cardiac and cerebrovascular disease in chronic uremia. *Am J Kidney Dis.* 1993 Jan;21(1):77-80. PubMed PMID: 8418631. Epub 1993/01/01. eng.
  37. Parfrey PS, Harnett JD, Barre PE. The natural history of myocardial disease in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1991 Jul;2(1):2-12. PubMed PMID: 1832984. Epub 1991/07/01. eng.
  38. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Norpoth M, et al. C reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Ren Fail.* 2001 May-Jul;23(3-4):551-62. PubMed PMID: 11499569. Epub 2001/08/14. eng.
  39. Stenvinkel P, Heimbürger O, Wang T, Lindholm B, Bergström J, Elinder CG. High serum hyaluronan indicates poor survival in renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis.* 1999 Dec;34(6):1083-8. PubMed PMID: 10585318. Epub 1999/12/10. eng.
  40. Pecoits-Filho R, Gonçalves S, Barberato SH, Bignelli A, Lindholm B, Riella MC, et al. Impact of residual renal function on volume status in chronic renal failure. *Blood Purif.* 2004;22(3):285-92. PubMed PMID: 15166490. Epub 2004/05/29. eng.
  41. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis.* 2003 Jun;41(6):1212-8. PubMed PMID: 12776273. Epub 2003/05/31. eng.
  42. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Axelsson J, Stenvinkel P. Update on interleukin-6 and its role in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Jun;18(6):1042-5. PubMed PMID: 12748331. Epub 2003/05/16. eng.
  43. Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Wang AY, Heimbürger O, Lindholm B. Chronic inflammation in peritoneal dialysis: the search for the holy grail? *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis.* 2004 Jul-Aug;24(4):327-39. PubMed PMID: 15335146.
  44. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2011 Sep 22;365(12):1099-107. PubMed PMID: 21992122. Epub 2011/10/14. eng.
  45. Mailloux LU, Bellucci AG, Napolitano B, Mossey T, Wilkes BM, Bluestone PA. Survival estimates for 683 patients starting dialysis from 1970 through 1989: identification of risk factors for survival. *Clin Nephrol.* 1994 Aug;42(2):127-35. PubMed PMID: 7955575. Epub 1994/08/01. eng.
  46. Chung SH, Lindholm B, Lee HB. Influence of initial nutritional status on continuous ambulatory peritoneal dialysis patient survival. *Perit Dial Int.* 2000 Jan-Feb;20(1):19-26. PubMed PMID: 10716579. Epub 2000/03/15. eng.
  47. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 1998 Nov;32(5 Suppl 3):S112-9. PubMed PMID: 9820470.
  48. Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY, Bakris GL, Abbott KC. Heart failure as a cause for hospitalization in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003 Jun;41(6):1267-77. PubMed PMID: 12776280. Epub 2003/05/31. eng.
  49. Churchill DN, Taylor DW, Cook RJ, LaPlante P, Barre P, Cartier P, et al. Canadian Hemodialysis Morbidity Study. *Am J Kidney Dis.* 1992 Mar;19(3):214-34. PubMed PMID: 1553966. Epub 1992/03/01. eng.
  50. Stack AG, Bloembergen WE. A cross-sectional study of the prevalence and clinical correlates of congestive heart failure among incident US dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001 Nov;38(5):992-1000. PubMed PMID: 11684552. Epub 2001/10/31. eng.
  51. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int.* 1995 Mar;47(3):884-90. PubMed PMID: 7752588. Epub 1995/03/01. eng.
  52. Barreto FC SA, Oliveira RB, Franco ATB, Moreno AN, Barreto DV. Em busca de uma melhor compreensão da doença renal crônica: uma atualização em toxinas urêmicas. *J Bras Nefrol.* 2014.
  53. Stewart GA, Gansevoort RT, Mark PB, Rooney E, McDonagh TA, Dargie HJ, et al. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy. *Kidney Int.* 2005 Jan;67(1):217-26. PubMed PMID: 15610245. Epub 2004/12/22. eng.

54. Harnett JD, Kent GM, Barre PE, Taylor R, Parfrey PS. Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in a prospectively followed cohort of dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1994 Jan;4(7):1486-90. PubMed PMID: 8161730. Epub 1994/01/01. eng.
55. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol.* 2001 May;12(5):1079-84. PubMed PMID: 11316868. Epub 2001/04/24. eng.
56. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2000 May;11(5):912-6. PubMed PMID: 10770969. Epub 2000/04/20. eng.
57. Shastri S, Tangri N, Tighiouart H, Beck GJ, Vlagopoulos P, Ornt D, et al. Predictors of sudden cardiac death: a competing risk approach in the hemodialysis study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2012 Jan;7(1):123-30. PubMed PMID: 22076880. Pubmed Central PMCID: 3265355.
58. Herzog CA, Strief JW, Collins AJ, Gilbertson DT. Cause-specific mortality of dialysis patients after coronary revascularization: why don't dialysis patients have better survival after coronary intervention? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2008 Aug;23(8):2629-33. PubMed PMID: 18299298. Pubmed Central PMCID: 2727291.
59. Pun PH, Leich RW, Honeycutt EF, Herzog CA, Middleton JP. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney international.* 2011 Jan;79(2):218-27. PubMed PMID: 20811332.
60. Jadoul M, Thumma J, Fuller DS, Tentori F, Li Y, Morgenstern H, et al. Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2012 May;7(5):765-74. PubMed PMID: 22403271. Pubmed Central PMCID: 3338277.
61. Collins AJ, Roberts TL, St Peter WL, Chen SC, Ebben J, Constantini E. United States Renal Data System assessment of the impact of the National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative guidelines. *Am J Kidney Dis.* 2002 Apr;39(4):784-95. PubMed PMID: 11920345. Epub 2002/03/29. eng.
62. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int.* 2000 Oct;58(4):1758-64. PubMed PMID: 11012910. Epub 2000/09/30. eng.
63. Fysaraki M, Samonis G, Valachis A, Daphnis E, Karageorgopoulos DE, Falagas ME, et al. Incidence, clinical, microbiological features and outcome of bloodstream infections in patients undergoing hemodialysis. *Int J Med Sci.* 2013;10(12):1632-8. PubMed PMID: 24151435. Pubmed Central PMCID: 3804789. Epub 2013/10/24. eng.
64. Taylor G, Gravel D, Johnston L, Embil J, Holton D, Paton S. Incidence of bloodstream infection in multicenter inception cohorts of hemodialysis patients. *Am J Infect Control.* 2004 May;32(3):155-60. PubMed PMID: 15153927. Epub 2004/05/22. eng.
65. Stevenson KB, Hannah EL, Lowder CA, Adcox MJ, Davidson RL, Mallea MC, et al. Epidemiology of hemodialysis vascular access infections from longitudinal infection surveillance data: predicting the impact of NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis.* 2002 Mar;39(3):549-55. PubMed PMID: 11877574. Epub 2002/03/06. eng.
66. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006 Jul;13(3):199-204. PubMed PMID: 16815225. Epub 2006/07/04. eng.
67. Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, de Boer IH, Fried L, Sarnak MJ, et al. The risk of infection-related hospitalization with decreased kidney function. *Am J Kidney Dis.* 2012 Mar;59(3):356-63. PubMed PMID: 21906862. Pubmed Central PMCID: 3288732. Epub 2011/09/13. eng.
68. Guo H, Liu J, Collins AJ, Foley RN. Pneumonia in incident dialysis patients--the United States Renal Data System. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Feb;23(2):680-6. PubMed PMID: 18029368. Epub 2007/11/22. eng.
69. Guyton AC, Hall JE, editors. *Tratado de Fisiologia Médica* 2002.
70. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, Leung CB, Chung KY, Law MC, et al. Hypokalemia in Chinese peritoneal dialysis patients: prevalence and prognostic implication. *American journal of*


kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2005 Jul;46(1):128-35. PubMed PMID: 15983966.

71. Torlen K, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Vashistha T, Mehrotra R. Serum potassium and cause-specific mortality in a large peritoneal dialysis cohort. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012 Aug;7(8):1272-84. PubMed PMID: 22626960. Pubmed Central PMCID: 3408121.

72. Xu Q, Xu F, Fan L, Xiong L, Li H, Cao S, et al. Serum potassium levels and its variability in incident peritoneal dialysis patients: associations with mortality. *PLoS One*. 2014;9(1):e86750. PubMed PMID: 24475176. Pubmed Central PMCID: 3903570. Epub 2014/01/30. eng.

## 7. ANEXOS

### Anexo I – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa



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 - "Progridir". 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 - "Progridir". 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. Emilio 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 18210  
http://www.pucpr.br - Telefone: (41) 271-1543 - Telefax: (41) 332-8886 - Curitiba - Paraná - Brasil

## Anexo II- Produção científica

### Artigos publicados

1. MORAES, T. P.; FORTES, P.; RIBEIRO, S.C.; RIELLA, M.C.; PECOITS-FILHO, R. F. Análise comparativa de biomarcadores do metabolismo de glicose e lipídeos em pacientes não diabéticos em hemodiálise e diálise peritoneal. *J. Bras. Nefrol.*, Jun 2011, vol.33, no.2, p.173-179.
2. LEINIG, C; MORAES, T.; RIBEIRO, S.; RIELLA, M. C.; OLANDOSKI, M.; MARTINS, C.; PECOITS-FILHO, R.. Predictive Value of Malnutrition Markers for Mortality in Peritoneal Dialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition (Print)* v. 21, p. 176-183, 2011.
3. MORAES, T. P.; BUCHARLES, S. G. E. ; RIBEIRO, SC ; RIELLA, M.C. ; PECOITS-FILHO, R.F. . Alteração do teor de cálcio no banho de DP para 2.5mEq/L é eficaz no restabelecimento dos valores preconizados por diretrizes atuais em pacientes com PTH<150pg/dl. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 32, p. 275-280, 2010.
4. MORAES, T. P.; RIBEIRO, S. C.; PECOITS-FILHO, R. F.; RIELLA, M.C. Peritoneal dialysis in Brazil: 25 years experience in a single center. *Peritoneal Dialysis International*, v. 29, p. 492-498, 2009.
5. FORTES, P.; MORAES, T. P. ; MENDES, J. G.; STINGHEN, A.E.; RIBEIRO, S.C.; PECOITS-FILHO, R.F. Insulin Resistance and Glucose Homeostasis in Peritoneal Dialysis. *Peritoneal Dialysis International*, v. 29, p. 145-148, 2009.

### Capítulos de livro

1. Distúrbios Metabólicos em Nefrologia - Lesão Renal Aguda. In: Francisco Juarez Karkow. (Org.). *Tratado de Metabolismo Humano*. 1ed. Rio de Janeiro: Rubio Ltda, 2010, p. 867-879.
2. Doenças do Sistema Urinário. In: Montenegro; Rezende Filho. (Org.). *Rezende Obstetrícia*. 11ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S A, 2010, p. 597-602.



3. Inflamación y riesgo cardiovascular en diálisis peritoneal. In: Jesus Montenegro Martines. (Org.). Tratado de Diálisis Peritoneal. 1 ed. Madrid: ELSEVIER, 2009, v. , p. 361-378.
4. La nutrición en dialisis peritoneal. In: Jesus Montenegro Martines. (Org.). Tratado de Diálisis Peritoneal. 1ed.Madri: Elsevier, 2009, p. 489-510.

### **Prêmios**

- **2009**  
- Menção Honrosa - Melhor Apresentação de Temas Livres na Área Multidisciplinar do III Congresso Sul Brasileiro de Nefrologia - Sociedade Catarinense, Gaúcha e Paranaense de Nefrologia.
- **2008**  
- Melhor Apresentação no Congresso Luso-Brasileiro na Área de Diálise Peritoneal -Sociedade Portuguesa de Nefrologia.