



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
DOUTORADO – 2009/2011**

**ANÁLISE DOS FATORES ASSOCIADOS À ANEMIA E DO
IMPACTO DA HEMOGLOBINA E DA SUA VARIABILIDADE
NA MORTALIDADE DE PACIENTES EM DIÁLISE
PERITONEAL**

Simone Cristina Mikosz Gonçalves

CURITIBA

2011

SIMONE CRISTINA MIKOSZ GONÇALVES

**ANÁLISE DOS FATORES ASSOCIADOS À ANEMIA E DO
IMPACTO DA HEMOGLOBINA E DA SUA VARIABILIDADE
NA MORTALIDADE DE PACIENTES EM DIÁLISE
PERITONEAL**

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pecoits-Filho

CURITIBA

2011



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

Aos dois dias do mês de maio de 2011, realizou-se a sessão pública de defesa de tese “ANÁLISE DOS FATORES ASSOCIADOS À ANEMIA E DO IMPACTO DA HEMOGLOBINA E DA SUA VARIABILIDADE NA MORTALIDADE DE PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL” apresentada por **SIMONE CRISTINA MIKOSZ GONÇALVES** para obtenção do título de doutora; Área de Concentração: Medicina e áreas afins.

A Banca Examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho (PUCPR) - Presidente	
Prof. Dr. Dalton Bertolim Précoma (PUCPR)	
Prof. Dr. Miguel Carlos Riella (PUCPR)	
Profª. Drª. Marcia Olandoski (UP)	
Prof. Dr. José Carolino Divino Filho (Instituto Karolinska)	

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: aprovado
 Prof. Dr. Dalton Bertolim Précoma Conceito: APROVADA
 Prof. Dr. Miguel Carlos Riella Conceito: aprovado
 Profª. Drª. Marcia Olandoski Conceito: Aprovada
 Prof. Dr. José Carolino Divino Filho Conceito: APROVADA
 Conceito Final: Aprovado

Observações da Banca Examinadora:

Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho
 Presidente da Banca Examinadora

Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho
 Coordenador do PPGCS PUCPR

NOTA BIOGRÁFICA

SIMONE CRISTINA MIKOSZ GONÇALVES, graduada em medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) em 1997. Médica nefrologista pelo Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC) em Fevereiro de 2001. Mestre em Ciências da Saúde pela PUCPR em outubro de 2005. Atuou desde sua graduação na nefrologia, principalmente na área de hemodiálise. Atualmente é médica assistente da Clínica de Doenças Renais, colaboradora do Ambulatório de Nefrologia da PUCPR e sub-investigadora do Núcleo de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário Cajuru de Curitiba.

DEDICATÓRIA

*Ao meu esposo Afonso (Ju), meu presente, sem ele nenhum sonho seria possível
ou valeria à pena.*

A minha filha Carolina, a quem dedico minha vida.

*Aos meus queridos pais: Fernando e Marli, que um dia sonharam e hoje
compartilham este importante momento comigo.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Roberto Pecoits-Filho, meu orientador, jovem “centenário” nefrologista, dedicado, competente e sempre disposto a ajudar. Ser sua aluna foi uma honra. Obrigada pelo apoio e confiança a mim depositados.

Aos pacientes da diálise peritoneal que aceitaram em participar deste estudo. Sem sua colaboração, este trabalho não seria possível.

À BAXTER do Brasil, por patrocinar e tornar esse estudo possível.

Ao laboratório ROCHE, pelo apoio financeiro na forma de bolsa para custeio do primeiro ano das mensalidades.

Aos colaboradores do Instituto Karolinska de Estocolmo, Dr. José Carolino Divino-Filho, pela prontidão e sugestões valiosas e Abdul Rashid Qureshi, pela elaboração do belíssimo modelo estatístico da variabilidade da hemoglobina.

Ao Dr. Thyago P. de Moraes, pela ajuda na revisão do artigo científico.

À professora Márcia Olandoski, pela precisa análise estatística do banco de dados.

Aos alunos Sandra Contador Kloster e Eduardo Andrezza Dal Lago, alunos do PIBIC, pela ajuda na revisão bibliográfica e elaboração do projeto.

À secretária do programa de Pós-Graduação em Ciências da saúde, Alcione, sempre dedicada e fornecendo auxílio quando necessário.

A todos os enfermeiros e médicos da Diálise Peritoneal do Brasil, pelo preenchimento e envio dos dados.

Ao meu irmão Marcelo, o que seria de mim sem suas dicas de informática.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a execução deste trabalho.

EPÍGRAFE

“ Há um momento especial que acontece na vida de toda pessoa, o momento para o qual ela nasceu. Quando aproveitada, essa oportunidade extraordinária faz com que a pessoa cumpra sua missão - uma missão para a qual somente ela tem as qualificações necessárias. Nesse momento, a pessoa encontra a grandeza. Esse é seu mais maravilhoso instante. ”

Winston Churchill

LISTA DE ABREVIATURAS

AEE – Agentes estimuladores da eritropoiese

AVC – Acidente vascular cerebral

DCV – Doença cardiovascular

DOQI - *Dialysis Outcomes Quality Initiative*

DP – Diálise peritoneal

DPAC – Diálise peritoneal ambulatorial contínua

DPCC – Diálise peritoneal contínua com cicladora

DRC – Doença renal crônica

EPO - Eritropoetina

ERHu – Eritropoetina recombinante humana

EUA – Estados Unidos da América

Hb - Hemoglobina

HD – Hemodiálise

HVE – Hipertrofia de ventrículo esquerdo

IC – Insuficiência cardíaca

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

IMC – Índice de massa corporal

IRC - Insuficiência renal crônica

IST – Índice de saturação da transferrina

MP – Membrana peritoneal

NKF - *National Kidney Foundation*

PET - Teste de equilíbrio peritoneal

PTH - Hormônio da paratireóide

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TSR – Terapia de substituição renal

UF - Ultrafiltração

RESUMO

A anemia ocorre em estágios precoces da doença renal crônica (DRC) e é comum em pacientes em terapia de substituição renal (TSR), tanto em hemodiálise (HD) quanto em diálise peritoneal (DP). Mais do que piorar a qualidade de vida destes pacientes a anemia tem impacto negativo na sobrevida dos mesmos. A HD e a DP apresentam diferenças marcantes que podem afetar a prevalência, o diagnóstico e o controle da anemia. Apesar do fato de que a DP é considerada uma alternativa equivalente a HD e utilizada universalmente, a maioria dos dados que suportam a prevalência da anemia, fatores associados e diretrizes clínicas para o seu tratamento são dos estudos baseados na população em HD. O objetivo deste estudo foi analisar a prevalência da anemia e da variabilidade da Hb; estabelecendo os fatores associados e o impacto na mortalidade dos pacientes em DP. O estudo se propõe a utilizar dados do BRAZPD, estudo multicêntrico, prospectivo, observacional, de pacientes incidentes em DP, entre 2004 e 2007. Os critérios de inclusão deste estudo foram pacientes incidentes de 114 clínicas de diálise brasileiras as quais possuíam mais de 10 pacientes em programa de DP utilizando o sistema Baxter e com termo de consentimento informado do estudo assinado. Dados demográficos e bioquímicos eram coletados mensalmente e o paciente era seguido até um desfecho final (óbito de todas as causas) ou ser censurado. O número de pacientes incidentes envolvidos neste estudo foi de 2156. A maioria deles eram caucasianos (62%), 54% do sexo feminino com idade média de 59 ± 16 anos. A comorbidade mais comum foi diabetes (42%). Como observado em outros estudos, principal causa de DRC foi nefropatia diabética (37%), seguido de doença renal hipertensiva (16%). A prevalência de Hb < 11 g/dl na entrada foi de 57% diminuindo para 38% após quatro meses, mantendo-se estável durante os primeiros 12 meses do tratamento com DP. Os pacientes recebendo agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) e ferro eram 82% e 44%, respectivamente. Inicialmente os preditores da anemia foram: sexo feminino, tratamento pré-dialítico < 3 meses, HD prévia, uso de AEE e baixa renda. Após 6 meses em DP, mantiveram-se como significativos os fatores: sexo feminino, tratamento pré-dialítico < 3 meses, HD prévia e foi acrescentado o fator: idade ≥ 65 anos. Inicialmente quando foi analisada a Hb basal após um seguimento de 10 (0-32) meses houve um risco significativo de mortalidade nos três primeiros quintis: Hb ≤ 8.8 g/dl ($p = 0.001$), Hb entre 8.9 e 10g/dl ($p = 0.028$) e Hb 10.1 e 11.1g/dl ($p = 0.007$); após o sexto mês nenhum quintil estava associado com elevada mortalidade após um seguimento de 14 (6-32) meses. No subgrupo usado na análise da variabilidade foram incluídos 1979 pacientes com dados válidos. Somente 4.5% dos pacientes mantiveram a Hb no alvo desejado durante todo o estudo. Não houve diferenças na sobrevida dos pacientes nos diferentes grupos de variabilidade da Hb. Em resumo, a anemia é um problema freqüente em pacientes em DP, especialmente na fase inicial do tratamento. Falta de acompanhamento na fase pré-dialítica e tratamento prévio com HD são importantes preditores de anemia nesse grupo de pacientes e baixos níveis de Hb são preditores independentes de mortalidade. Nossos dados apontam para a necessidade de identificar outros fatores de risco associados à anemia e interferir

agressivamente na modificação destes, a fim de melhorar a correção da anemia e talvez diminuir a mortalidade neste grupo de pacientes de altíssimo risco.

Palavras-chave: anemia, diálise peritoneal, mortalidade, eritropoetina, ferro.

ABSTRACT

Anemia occurs in early stages of chronic kidney disease (CKD) and is common in patients on renal replacement therapy (RRT) in both hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD). Besides the impact in the quality of life of patients with anemia has a negative impact on patient survival. HD and PD have significant differences that may affect the prevalence, diagnosis and control of anemia. Despite the fact that the PD is considered an equivalent alternative to HD and universally used, the majority of data supporting the prevalence of anemia associated factors, and clinical guidelines for its treatment are based on population studies in HD. The aim of this study was to analyze the prevalence of anemia and the Hb variability, establishing its associated factors and the impact on mortality in PD patients. This study proposes to use BRAZPD data, a multicenter, prospective, observational study of incident patients to PD between 2004 and 2007. Inclusion criteria for this study were 114 dialysis clinics of incident patients in Brazil that had more than 10 patients on PD using the Baxter system and signed informed consent of the study. Demographical, biochemical and clinical data were collected monthly and patients were followed until an endpoint (death from all causes) or being censored. The number of incidents patients involved in this study was 2156. Most of them were caucasian (62%), 54% female, mean age 59 ± 16 years. The most common comorbidity was diabetes (42%). As observed in other studies, the main cause of CKD was diabetic nephropathy (37%), followed by hypertensive renal disease (16%). The prevalence of Hb < 11 g/dl at admission was 57% decreasing to 38% after four months and remained stable until the end of the first 12 months on PD treatment. Patients receiving erythropoietin stimulating agents (ESA) and iron were 82% and 44% respectively. Initially the predictors of anemia were female gender, predialysis care < 3 months, previous HD, use of ESA and low family income. After 6 months on PD, remained as significant factors: female gender, predialysis care < 3 months, previous HD and was added the factor: age ≥ 65 years. Initially when baseline Hb was analyzed there was a significant risk of mortality after a follow up of 10 (ranging from 0.03-32) months in the first three quintiles: ≤ 8.8 g/dl Hb ($p = 0.001$), Hb between 8.9 and 10g/dl ($p = 0.028$) and Hb 10.1 and 11.1g/dl ($p = 0.007$) after 6 months none of quintiles were associated with higher mortality, after a median period of 14(6-32)months. Subgroup analysis of variability was performed in 1979 patients who were enrolled with valid data. Only 4.5% of patients maintained the target Hb in the desired throughout the study. There were no differences in patient survival among different groups of Hb variability. In summary, anemia is a frequent problem in PD patients, especially in initial treatment phase. Lack of support in predialysis care and previous treatment with HD are important predictors of anemia in this group of patients and low Hb levels are independent predictors of mortality. Our data point the need to identify other risk factors associated with anemia and modify them, in order to improve the correction of anemia and may reduce the mortality in this group of patients at high risk.

Key words: anemia, peritoneal dialysis, mortality, erythropoietin, iron.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	10
3. METODOLOGIA	11
3.1. DESCRIÇÃO DO BRAZPD:.....	11
3.1.1. <i>Desenho do estudo</i> :.....	11
3.1.2. <i>Descrição do Software</i> :.....	13
3.1.3. <i>Definição das variáveis coletadas no estudo BRAZPD</i> :.....	13
3.2. DESCRIÇÃO DA PRESENTE ANÁLISE:.....	17
4. ARTIGO	20
5. CONCLUSÕES	21
6. REFERÊNCIAS	23
7. ANEXOS	29
Figura 1: Desenho do BRAZPD.	12
Figura 2: Figura demonstrativa do software de coleta dos dados utilizado no BRAZPD, mostrando as variáveis analisadas e frequência de coleta.....	16

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina). Em sua fase mais avançada os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno do paciente pela queda irreversível da função renal para níveis abaixo de 15% do normal. Neste momento, torna-se inadiável uma terapia de substituição renal (TSR), especificamente diálise ou transplante renal (1-3).

Infelizmente, mesmo assim, a DRC é subdiagnosticada e subtratada (4). Um estudo americano transversal procurando identificar a taxa de diagnóstico de DRC pelos médicos em atendimento primário ambulatorial mostrou que apenas 26.5% dos pacientes com 2 ou mais taxas de filtração glomerular menores que 60 ml/min./1,73m² tinham diagnóstico de DRC no prontuário (5). Portanto, a taxa de pacientes não diagnosticados chegou a 73,5 %.

A doença em questão é considerada um problema de saúde pública em todo mundo, tanto pelo número absoluto de pacientes em tratamento quanto pelo crescimento progressivo da mesma. Segundo o Censo Brasileiro de Diálise de 2009 a população dialítica no Brasil é de 77.589 pacientes (6) sendo, portanto, o terceiro maior país em número de pacientes em diálise, perdendo apenas para os Estados Unidos da América (EUA) e o Japão (7). No nosso meio, a maioria desses pacientes recebe tratamento através de hemodiálise (HD) e cerca de 10% fazem diálise peritoneal (DP), modalidade de tratamento em foco nesta pesquisa (8).

Pacientes em fase terminal da DRC representam uma grande fatia do gasto em saúde pública. Nos EUA, por exemplo, os custos com esses pacientes consumiram mais de 22.7 bilhões de dólares no ano de 2006 e projeções apontam para um gasto de 28 bilhões de dólares em 2010 (9). Apesar de todo gasto com DRC e do avanço com relação à qualidade da terapia dialítica, os pacientes renais crônicos tem mortalidade e morbidades expressivas, além de uma qualidade de vida auto-relatada ruim. Cerca de 50% dos pacientes em diálise tem 3 ou mais comorbidades, sendo que a média de dias em internamento hospitalar por ano é de 14 por paciente (10, 11).

A diálise peritoneal é um processo de diálise realizado dentro do corpo do paciente, sendo o peritônio utilizado como membrana semipermeável para depuração de toxinas urêmicas variadas. A DP adequada mantém o paciente portador de insuficiência renal crônica sem sintomas através da reposição parcial da função desempenhada pelos rins saudáveis.

A experiência inicial no tratamento da uremia pela diálise peritoneal ocorreu em 1923 com a instilação na cavidade peritoneal de uma solução salina para manejo de um paciente com insuficiência renal aguda. Foi, no entanto, apenas em 1962 que Boen e col., em Seattle, relatam a tentativa de uso da diálise peritoneal no manejo da IRC. Em 1976, Popvich e col. submeteram à *American Society for Artificial and Internal Organs* um resumo da diálise peritoneal equilibrada, denominação modificada em 1978 para diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC). Inicialmente aplicou-se nos EUA a técnica utilizando-se frascos de vidro, mais tarde Oreopoulos e col. em 1978, através da disponibilidade da solução de diálise em bolsas plásticas no Canadá, que tornaram a técnica mais

fácil e com menor incidência de peritonites (12). Foi após uma visita ao serviço de Diálise Peritoneal do Dr. Oreopoulos que em 1979 o Dr. Miguel Riella trouxe a diálise peritoneal para o Brasil, e o primeiro paciente iniciou a DPAC em julho de 1980 no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (13).

Atualmente a DP é um método dialítico equivalente à hemodiálise, e estima-se que mais de 100.000 pessoas se beneficiem deste tratamento no mundo (14). Segundo os últimos dados do censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia calcula-se que o número de pacientes em DP já ultrapasse os sete mil no Brasil, o que representa cerca de 9% da população em diálise no país (15).

A membrana peritoneal (MP) é extremamente vascularizada e tem permeabilidade elevada. Ao infundir a solução de diálise para a cavidade, induz-se uma ascite; as substâncias passam do sangue (da membrana peritoneal) para a cavidade peritoneal (banhada de solução). O transporte de líquidos e solutos através da membrana peritoneal envolve três processos que se desenvolvem concomitantemente: a difusão, a ultrafiltração (UF) e a absorção de líquidos. A difusão é um processo de transporte de solutos, induzido por um gradiente de concentração através da MP. A UF é um processo de transporte de solventes, induzido pelo gradiente osmótico gerado pela alta concentração de glicose na solução de diálise. A absorção de líquidos é um processo relativamente constante que ocorre pelo peritônio parietal e vasos linfáticos peritoneais com um efeito contrário ao da difusão e da UF (16).

Existem dois métodos ambulatoriais de diálise peritoneal: DPAC (Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua) e DPCC (Diálise Peritoneal Contínua com Cicladora). No DPAC, método de diálise peritoneal mais utilizado, um cateter de

Tenckhoff é instalado e o paciente realiza troca de soluções de diálise, com 2 litros de solução, de 6/6 horas. No DPCC, melhor método do ponto de vista de qualidade de vida, um aparelho chamado cicladora realiza o ciclo dialítico de alto fluxo durante a noite (6-8 horas).

A prevalência dos fatores tradicionais de risco cardiovascular descrito no estudo de Framingham, como hipertensão arterial, dislipidemia, Diabetes Mellitus e tabagismo são comuns em DRC. Porém, estes fatores sozinhos não conseguem explicar a alta taxa de mortalidade cardiovascular observada nesta população. De acordo com recentes evidências, fatores de risco não tradicionais estão também associados com mortalidade cardiovascular aumentada tanto em pacientes com função renal normal (17), quanto em pacientes portadores de DRC (18). Dentre estes fatores de risco, a anemia vem ganhando destaque nos últimos anos parecendo desempenhar um papel importante no desenvolvimento da doença cardiovascular (DCV) (19).

A anemia ocorre em estágios precoces da DRC e é comum em pacientes em TRS, tanto em HD quanto em DP. Segundo a Organização Mundial de Saúde, níveis de hemoglobina (Hb) menor que 13 g/dl para adultos do sexo masculino e mulheres pós-menopausa e Hb menor que 12 g/dl em mulheres pré-menopausa caracterizam anemia. Seguindo esta definição, aproximadamente 90% dos pacientes com taxa de filtração glomerular menor que 25-30 mL/min. têm anemia (20, 21).

A patogênese da anemia na DRC é multifatorial. As principais causas são a deficiência de eritropoetina (EPO) (relacionada com a diminuição de parênquima renal funcionante) e a deficiência de ferro. O rim é o principal local de produção

da EPO e as células produtoras foram localizadas no endotélio de capilares peritubulares e em fibroblastos intersticiais (22). Outros fatores determinantes da anemia nestes pacientes são o aumento do hormônio da paratireóide (PTH), devido ao hiperparatireoidismo secundário, que reduz a vida média das hemácias e inibe o efeito da EPO na medula óssea; a carência de vitaminas (ácido fólico, piridoxina); intoxicação por alumínio. Pacientes com síndrome urêmica tem predisposição ao sangramento, tanto pela atividade plaquetária reduzida, quanto pela lesão da mucosa gastrointestinal, levando a perda sanguínea oculta. Os que fazem HD ainda têm perda sanguínea relacionada com o próprio procedimento e coletas freqüentes para exames laboratoriais (23).

A presença de anemia em pacientes dialíticos associa-se a uma piora na qualidade de vida. Em DP, a anemia está associada, além da redução na qualidade de vida, hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE), e insuficiência cardíaca (IC), à inflamação e pior função renal residual (24). Vários sintomas atribuídos a síndrome urêmica como astenia, indisposição física e mental, depressão, déficit cognitivo, insônia, cefaléia, diminuição da libido, anorexia estão associados à anemia (25). Mais do que piorar a qualidade de vida destes pacientes a anemia tem impacto negativo na sobrevida dos mesmos (26). Quanto maior o tempo que pacientes em hemodiálise persistem abaixo do alvo da hemoglobina, maior o risco de hospitalização e mortalidade (27). O risco de hospitalização e o tempo de hospitalização também são afetados pela presença de anemia.

A relação entre anemia e DCV já é bastante estabelecida e resulta de alterações na estrutura do ventrículo esquerdo e sua função. Essas alterações levam a uma HVE adaptativa, evoluindo para um remodelamento inadequado, que predispõe à IC, doença cardíaca isquêmica e, em última instância, à morte prematura (28)(29).

A associação entre anemia, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal levou ao aparecimento da denominação: “Síndrome da Anemia Córdio-renal (30). Afecções do coração e rim podem ter etiologia comum, e a insuficiência cardíaca pode levar à lesão pré-renal; por sua vez, a diminuição da função renal pode gerar anemia, o que leva a maiores danos cardíacos. Estudos observacionais claramente demonstram as associações entre níveis reduzidos de hemoglobina com complicações cardiovasculares em DRC (19). Estudo retrospectivo incluindo 59.772 pacientes com insuficiência cardíaca mostrou que tanto níveis de hemoglobina muito altos (>17g/dl) quanto baixos (<13g/dl) e doença renal crônica (taxa de filtração glomerular inferior a 45ml/min.) são preditores independentes de mortalidade e hospitalização, independente da fração de ejeção (31).

Pacientes submetidos aos tratamentos convencionais de HD ou PD tem uma alta prevalência de HVE, fibrose miocárdica e redução na estrutura de capilares. Os mecanismos envolvidos nestas anormalidades são diversos; variando desde fatores relacionados com pós-carga como hipertensão e seu controle; pré-carga como volume intravascular e anemia. Esse processo poderá predispor a morte súbita cardíaca devido à ocorrência de arritmias e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (32). Adicionalmente, pacientes com DRC e anemia tem um risco

substancialmente aumentado de sofrer um acidente vascular cerebral (AVC), independentemente de terem outros fatores de risco relacionados com o AVC (33).

A variabilidade da hemoglobina pode ser definida como oscilações ao longo do tempo nas medidas de hemoglobina em um paciente individual, nas quais os níveis de Hb podem aumentar ou diminuir na vigência do uso de agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) (34). Este é um fenômeno comumente observado nos pacientes em hemodiálise que são tratados com de AEE no qual a origem é multifatorial. Inúmeros parâmetros foram propostos para tentar entender as causas da flutuação da Hb. Dentre estes, podemos citar os ajustes que se fazem necessários na dose dos AEE para manter a Hb dentro do alvo preconizado como o maior causador da variabilidade da Hb. Outros fatores associados são: doenças intercorrentes e hospitalizações, medidas imprecisas da Hb durante a sobrecarga de volume e estoques de ferro reduzidos (35). Estudos publicados recentemente demonstram que não somente a presença de anemia, mas também as variações dos níveis da mesma estão associadas à maior risco de morte. Em uma coorte retrospectiva com mais de 30.000 pacientes em hemodiálise, observou-se um aumento de 33% na taxa de mortalidade para cada 1g/dl de variação de hemoglobina (36). Um estudo brasileiro que analisou as variações da Hb em pacientes em HD, observou que 50% dos pacientes mantiveram a Hb na faixa alvo, 30% acima e 20% abaixo desta. Com o decorrer do período observacional, houve maior variabilidade dos valores de Hb e nenhum paciente manteve a Hb dentro do alvo durante todo o estudo (37). Em DP, por outro lado,

não há estudos que avaliem as variações da hemoglobina e seu impacto na sobrevida dos pacientes.

Antes do advento dos AEE, como por exemplo, no nosso meio a mais utilizada é a eritropoetina recombinante humana (ERHu) alfa, as opções terapêuticas eram basicamente transfusões sanguíneas e andrógenos, sendo que ambas falhavam na tarefa de corrigir a anemia. Sabe-se hoje que a correção efetiva da anemia pelo uso de ERHu e ferro melhoram a sobrevida, reduzem a morbidade e aumentam a qualidade de vida dos pacientes (3). Entretanto grande parte dos pacientes não usufrui da totalidade dos benefícios da ERHu devido ao fornecimento desigual nas diversas regiões do nosso país por parte do governo.

Porém os níveis alvo de hemoglobina para pacientes com DRC não são bem conhecidos. De forma ideal, a decisão sobre este parâmetro deveria levar em consideração a atividade funcional dos pacientes, emprego e co-morbidades, como doença arterial coronariana e ICC. Infelizmente, faltam dados para decisões individualizadas. Segundo o último *Guideline* do *National Kidney Foundation (NKF) Dialysis Outcomes Quality Initiative (DOQI)* revisado em 2007, o alvo para Hb deve estar entre 11 e 12 g/dl para todos pacientes com DRC, e existe recomendação para que estes níveis não superem 13 g/dl (3). Não há evidência de que níveis de Hb normais levem a alguma melhora nos desfechos significativos desses pacientes (38)

Segundo dados do Ministério da Saúde, há uma escassez de estudos mais aprofundados sobre a situação epidemiológica nacional da doença renal, bem como dos aspectos gerenciais, administrativos e econômicos dos serviços que envolvem o tratamento destas patologias, levando a baixa capacidade de gestão.

Vários estudos observacionais realizados em todo mundo foram importantes para reavaliar conceitos e estimular novas ideias em DP. Podem ser citados na América do Norte o CANUSA, COOR, USRDS; na Europa NECOSAD e ERAEDTA; na Ásia, ASPD, e Oceania, ANZDATA, entre outros. Na América Latina, o único estudo a respeito foi o REDTJAL, no México (7, 8).

No Brasil, a partir de dezembro de 2004, foi iniciado um estudo observacional multicêntrico, chamado BRAZPD, com a finalidade de coletar dados prospectivamente, definir a situação epidemiológica, melhorar a qualidade e o conhecimento sobre a diálise peritoneal. A importância desse tipo de estudo é inquestionável, pois não só nos dá uma visão da realidade da DP no país e das possibilidades da melhora da qualidade desta terapia, mas também nos possibilita gerar hipóteses para serem testadas em estudos prospectivos randomizados e controlados assim como dar respostas a perguntas de investigação as quais não podem ser respondidas por estudos com esse desenho metodológico. O BRAZPD representa uma oportunidade única a nível mundial para análise de fatores relacionados à morbimortalidade em DP, já que é o maior e mais detalhado coorte já descrito na área (7).

2. OBJETIVOS

- Avaliar o comportamento da hemoglobina e fatores associados à anemia de pacientes em diálise peritoneal;
- Avaliar o impacto de níveis de hemoglobina e da sua variabilidade na sobrevida de pacientes em DP.

3. METODOLOGIA

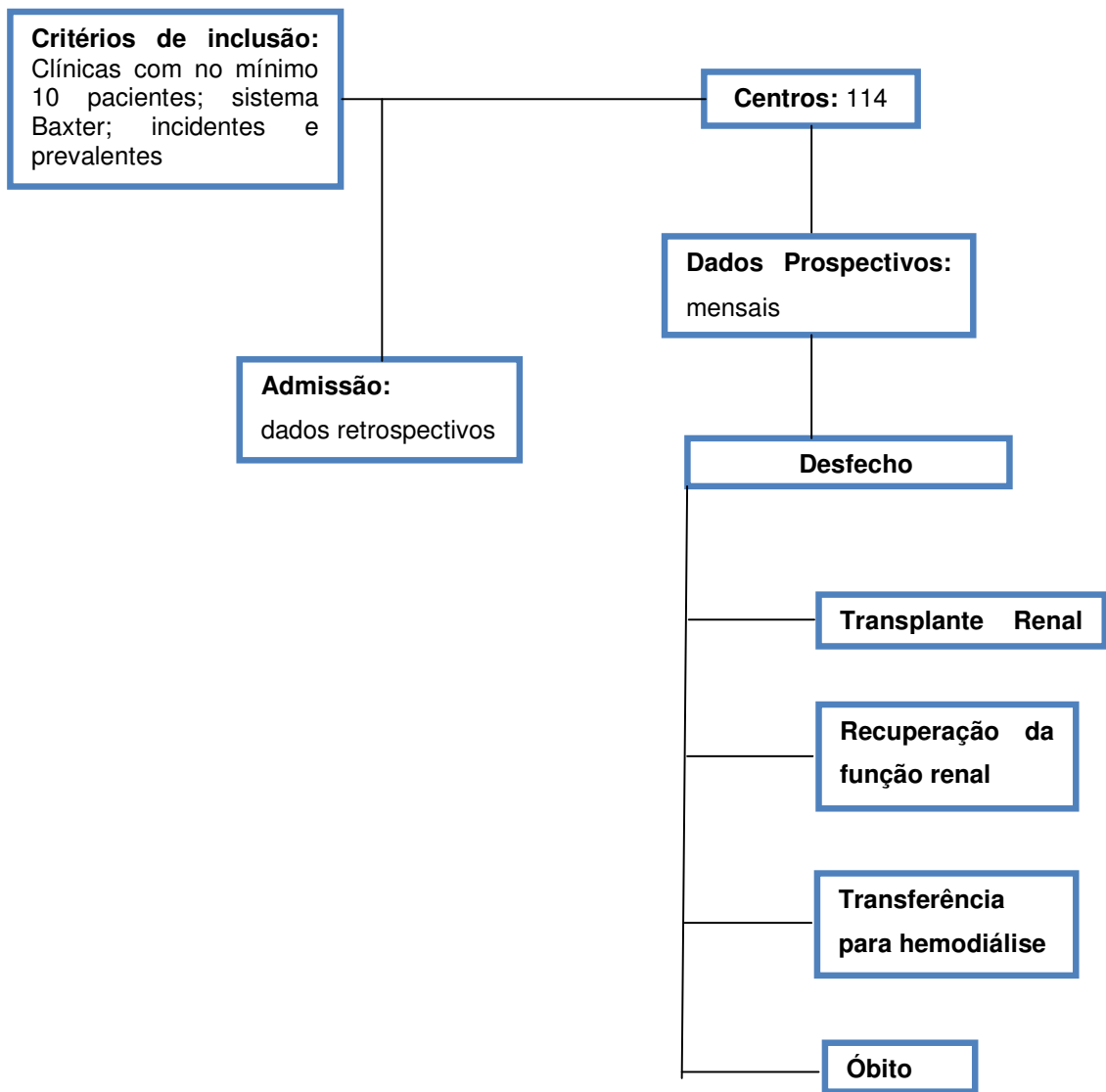
O estudo utilizou dados do BRAZPD, um estudo multicêntrico, prospectivo, observacional, de pacientes em diálise peritoneal, iniciado em dezembro de 2004 com a primeira análise de dados realizada em 2007 e que ainda encontra-se em andamento.

3.1. Descrição do BRAZPD:

3.1.1. Desenho do estudo:

Este estudo inclui pacientes prevalentes e incidentes de 114 clínicas de diálise brasileiras. Os Comitês de Ética em Pesquisa Nacional e Comitês de Ética em Pesquisa Locais, inclusive o CEP-PUCPR, aprovaram o experimento. Após aprovação, médicos e enfermeiras foram treinados para preenchimento e envio dos dados, através do software PDnet®. A figura 1 mostra o desenho do estudo do BRAZPD.

Figura 1: Desenho do BRAZPD.



3.1.2. Descrição do Software:

Foi desenvolvido um software para coleta de dados: PDnet®. Este sistema é composto de dois módulos distintos que se completam entre si. O primeiro é o PDnet® *offline*, um programa simples e leve desenvolvido dentro da plataforma e do conceito Java. Através deste programa as clínicas participantes do estudo registram as informações dos pacientes. Ao final de cada mês, a clínica utiliza o PDnet® *offline* para gerar o arquivo de dados. Para envio, o usuário deve acessar o segundo módulo: PDnet® *online*, que recebe e processa este arquivo. Os dados então são adicionados ao banco geral que está sendo utilizado para o estudo, e o usuário recebe um protocolo de confirmação. Este módulo é desenvolvido utilizando JSP como linguagem, servidor de aplicações é o *Tomcat* e o banco de dados *MySQL*. Há ainda uma área administrativa que apenas usuários Baxter tem acesso, a qual permite a extração de relatórios úteis para o estudo.

3.1.3. Definição das variáveis coletadas no estudo BRAZPD:

Conforme visualizado na figura 2, os dados foram divididos para preenchimento por enfermeiros e médicos. Dados da enfermagem incluem: idade, raça, grau de instrução, rendimento médio mensal em classes de salários mínimos, distância entre a residência do paciente e o centro de diálise (em

quilômetros). Registro de implante do cateter peritoneal, tipo de cateter, número de *cuffs*, tamanho do cateter, tipo de curativo, tempo de troca do curativo e quem o trocou, intervalo de tempo de uso do cateter para diálise. Complicações relacionadas ao cateter (infecciosas ou mecânicas). Volume de ultrafiltrado e se há falência de ultrafiltração.

A avaliação da qualidade de vida foi realizada segundo o índice de Karnofsky (39). Os dados preenchidos pelo médico incluem: etiologia da DRC (elaborada com base na codificação da *European Dialysis and Transplant Association – EDTA*) (40); cuidados pré-dialíticos: se houve acompanhamento pré-dialítico; se recebeu orientações sobre as modalidades de TSR; indicação de DP; especialidade do profissional que encaminhou o paciente; se possui acesso vascular e tipo. História dialítica: registro da TSR atual e das anteriores, assim como do tempo em que permaneceu em cada terapia. A avaliação das comorbidades foi baseada no critério de pontuação utilizado por Davies (41). Segundo este é atribuído um ponto para cada uma das seguintes condições: doença cardíaca isquêmica (infarto do miocárdio prévio, angina pectoris ou alguma alteração isquêmica no eletrocardiograma); disfunção de ventrículo esquerdo (evidências clínicas de edema pulmonar não relacionado com erros no balanço de fluidos ou a insuficiência cardíaca); doença vascular periférica (aorta distal e extremidades inferiores, doença cérebro-vascular); neoplasias; diabetes; doença vascular do colágeno e outras patologias significativas (doença pulmonar obstrutiva crônica). Os valores do escore de Davies variam de 1 a 7, a leitura é dividida em 3 graus de comorbidades: grau 0 (baixo risco) com pontuação igual a

0; grau 1 (médio risco) com pontuação entre 1 e 2 e grau 2 (alto risco) com pontuação ≥ 3 (41).

Foram registrados todos os dados pregressos de infecção ocorrida antes do ingresso do paciente no estudo.

Foi realizado mensalmente exame clínico, que inclui: presença de edema, níveis pressóricos, peso e altura. Foram coletados dados laboratoriais mensais, trimestrais, semestrais e anuais conforme a legislação brasileira em vigor.

Informações sobre a modalidade da DP como: volume total da terapia, tempo total da terapia, volume de infusão, volume *tidal*, volume da última infusão, tempo da última infusão sem *ultrabag*, concentração de dextrose de todas as bolsas, concentração de dextrose da última infusão e se há prescrição diurna com *ultrabag*.

Informações sobre as principais complicações da DRC e seus tratamentos: anemia (reposição de ferro, uso de ERHu), quelantes de cálcio e anti-hipertensivos. Avaliação da taxa de hospitalização mensal, causas e tempo de internação. A peritonite, a infecção do local de saída do cateter e a infecção de túnel foram avaliadas. Também foi avaliado o teste de Equilíbrio Peritoneal (PET) e o teste de ultrafiltração.

Análise do índice de saída da terapia, razões para saída da terapia, taxa de mortalidade e causa da morte são também registrados.

Figura 2: Figura demonstrativa do software de coleta dos dados utilizado no BRAZPD, mostrando as variáveis analisadas e freqüência de coleta.

Arquivo Tabelas Comunicação Ajuda

Formularios

Clinica: FUNDAÇÃO INST. MINEIRO EST. PESQ. NEFROL
Médico: MARCUS G.BASTOS
Paciente: Sônia Regina

Casual Unico Mensal
Trimestral Semestral Anual
Aba Seleccionada Não Preencher Obrigatório
Obrigatório no 1º preenchimento

INFECÇÃO DE TÚNEL ANÁLISE DE SAÍDA DO PROGRAMA DADOS DE HOSPITALIZAÇÃO

INFORMAÇÕES DA TERAPIA DE DPA PERITONITE INFECÇÃO DO LOCAL DE SAÍDA

DADOS LABORATORIAIS (anuais) DADOS LABORATORIAIS (trimestrais) DADOS LABORATORIAIS (semestrais)

TESTE DE EQUILÍBRIO PERITONEAL SINAIS VITAIS DADOS LABORATORIAIS (mensais)

AVALIAÇÃO DE COMORBIDADES DADOS PREGRESSOS DE INFECÇÃO

DIAGNÓSTICO DA DRC DADOS PRÉ - DIALÍTICOS HISTÓRIA DIALÍTICA

0) Início do Programa PDnet

1) Etiologia da Doença Renal Primária - Codificação do EDTA

Selecione...

1a) Se o código exige melhor especificação escreva:

2) O diagnóstico foi confirmado através de Biopsia Renal?

Sim Não

Salvar Formulário Voltar

Arquivo Tabelas Comunicação Ajuda

Formularios

Clinica: FUNDAÇÃO INST. MINEIRO EST. PESQ. NEFROL
Enfermeiro: ALYNE SCHREIDER
Paciente: Sônia Regina

Casual Unico Mensal
Semestral Aba Seleccionada Não Preencher
Até 90 dias a partir do início do registro ou 180 dias após o início da terapia.
Obrigatório

SF-36 PESQUISA EM SAÚDE TREINAMENTO DO PACIENTE

AVALIAÇÃO DO LOCAL DE SAÍDA DO CATETER

REGISTRO DE IMPLANTE DE CATETER COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO CATETER

AVALIAÇÃO DO VOLUME DE ULTRAFILTRADO AVALIAÇÃO DE FALHA DE ULTRAFILTRADO

DADOS DEMOGRÁFICOS TABELA DE ÍNDICE DE KARNOFSKY

1) Início no Programa PDnet

2) Data de nascimento

Por favor, escreva a idade correta atual:

2a) Anos

2b) Meses

3) Sexo

MASCULINO FEMININO

Salvar Formulário Voltar

3.2. Descrição da presente análise:

Para a presente análise foram utilizados os seguintes critérios de inclusão:

- Pacientes incidentes de 114 clínicas de diálise brasileiras que possuíam mais de 10 pacientes em programa de diálise peritoneal utilizando o sistema Baxter; no período de Dezembro de 2004 à Outubro de 2007. Os pacientes incidentes foram definidos como todos os pacientes originários do tratamento conservador ou da hemodiálise, que iniciaram a DP durante o período do estudo;
- Termo de consentimento livre e esclarecido assinado (TCLE).

Foram excluídos do estudo os pacientes que não assinaram o TCLE e os que não possuíam todos os dados requisitados para a presente análise.

As variáveis associadas à anemia analisadas foram: idade, sexo, raça, índice de massa corporal (IMC), dados demográficos e sócio-econômicos, doença de base, comorbidades, uso de ferro, uso de ERHu, dosagens laboratoriais (Hb, ferritina, ferro e albumina), histórico do tratamento e modalidade de diálise peritoneal. Os dados sócio-econômicos incluíam: rendimento médio mensal em classes de salários mínimos, nível educacional e distância entre a residência do paciente e o centro de diálise. Dentre estes fatores selecionamos os seguintes como prováveis preditores de mortalidade: idade, sexo, raça, doença de base, comorbidades, uso de ferro e ERHu. O score de Davies foi usado para definir a gravidade das comorbidades (41).

Os pacientes foram divididos em quintis de Hb no momento de inclusão no estudo e após 6 meses em DP. A definição da anemia usada como valor

categorico na análise univariada e multivariada foi baseada nos valores dos quintis associados com elevada mortalidade (<11.1 g/dL na análise basal e <11g/dL na análise no 6^o mês). Todos os pacientes foram seguidos mensalmente e o óbito de qualquer etiologia foi definido como desfecho primário. A censura do paciente do estudo ocorria após um dos seguintes eventos: transplante renal, transferência para hemodiálise ou recuperação da função renal. Os resultados foram ajustados para idade, sexo e presença de diabetes.

Para a análise da variabilidade da Hb foram utilizado os valores da Hb nos primeiros 12 meses e após o paciente era classificado em um dos 6 grupos de acordo com as variações nos valores da Hb: 1) Alta: todas as medidas de Hb acima de 13,0 g/dL, 2) Ciclagem elevada: no mínimo 1 medida acima de 13g/dL, entre 11-13g/dL e sem medidas abaixo de 11g/dL; 3) Ideal: com todas Hb ente 11-13g/dL; 4) Ciclagem baixa: no mínimo 1 medida ente 11-13g/dL, abaixo de 11g/dL e nenhuma medida acima de 13g/dL; 5) Baixa: todas as Hb < 11g/dL e 6) Ciclagem de amplitude alta: no mínimo 1 medida > 13g/dL, entre 11-13g/dL e < 11g/dL (42).

A descrição dos dados foi feita através de médias \pm desvio padrão e percentuais. Comparação das diferenças entre os valores numéricos utilizando teste t de *student* ou *Kruskal Wallis*, correlação entre os valores numéricos através da análise de *Pearson* ou *Spearman* e análise de sobrevida através do método de *Kaplan Meier*, com a utilização do modelo de Cox para o ajuste de múltiplas variáveis. O valor de $p < 0.05$ foi considerado como significativamente estatístico. Toda análise estatística foi realizada através do programa STATA versão 11.1 (Stata Corp., College station, Tex., USA).

O estudo é patrocinado pela Baxter do Brasil e o comitê diretor aprovou o presente subprojeto para análise. Não há quaisquer conflitos de interesse entre a pesquisadora e a companhia fomentadora do estudo.

4. ARTIGO

Lack of Adequate Predialysis Care and Previous Hemodialysis, but Not Hemoglobin Variability, Are Independent Predictors of Anemia-Associated Mortality in Incident Brazilian Peritoneal Dialysis Patients: Results from the BRAZPD Study

Simone M. Gonçalves^a Eduardo Andrezza Dal Lago^a Thyago P. de Moraes^a
Sandra Contador Kloster^a Gustavo Boros^a Milena Colombo^a Lenisa Raboni^a
Márcia Olandoski^a Natália Fernandes^b Abdul Rashid Qureshi^c José Carolino Divino Filho^c
Roberto Pecoits-Filho^a on behalf of the BRAZPD Study Investigators

^aSchool of Medicine, Pontificia Universidade Catolica do Parana, Curitiba, and ^bDepartment of Medicine, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil; ^c Division of Renal Medicine, CLINTEC, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Key Words

Anemia · Peritoneal dialysis · Mortality · Erythropoietin · Iron

Abstract

Background/Aims: The objective of this study was to analyze the prevalence of anemia and variability of hemoglobin (Hb) values in peritoneal dialysis (PD) patients, to establish its associated factors and their impact on clinical outcomes in a large cohort of patients starting PD treatment. **Methods:** Data were collected monthly in incident patients, who were followed until the primary endpoint (death from all causes) or until leaving the study. **Results:** 2,156 patients starting PD were included. The prevalence of Hb lower than 11 g/dl was 57% at baseline and decreased to 38% at the 4th month. Lack of adequate predialysis care and previous treatment with hemodialysis were the most important factors associated with anemia. Anemia was an independent predictor of mortality. There were no differences in patient survival throughout the different groups of Hb variability. **Conclusion:** Our data

point to the need of identifying other risk factors for anemia and aggressively interfere with the modifiable ones in order to correct anemia and decrease mortality in this group of high-risk patients.

Copyright © 2012 S. Karger AG, Basel

Introduction

Anemia is a common complication of chronic kidney disease (CKD) associated with adverse cardiovascular complications and is an independent risk factor for poor outcomes in patients with CKD in all stages, particularly in patients requiring hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD) [1]. Specific mechanisms leading to renal anemia in CKD have been investigated and efficient and safe treatment of anemia is available [2]. Large and well-designed trials have been published and evidence-based guidelines on how to treat renal anemia have been developed, although there has not been enough discussion on what is the target for anemia correction in a specific

group of patients due to the lack of well-designed observational and interventional clinical studies in subgroups of patients, particularly in PD [3, 4].

Despite the fact that PD is considered an equivalent alternative to HD and is utilized universally, most of the data supporting anemia-associated risk factors and prevalence as well as anemia clinical guidelines originates from studies based in the HD population. HD and PD present striking differences related to dialysis frequency, dose and characteristics, which may affect anemia prevalence, diagnosis and control. Moreover, recently published studies show that not only the presence of anemia but also hemoglobin (Hb) variability may be associated with the increased risk of death in HD patients [5]. There are no studies evaluating the prevalence of Hb variability and its impact on clinical outcome of PD patients until the present.

Recently, a large national based prospective cohort study (BRAZPD) was designed to collect data monthly and continuously from a representative cohort on prevalent and incident CAPD and automated PD (APD) patients recruited in a significant number of PD centers in Brazil, searching for clinical, biochemical, nutritional, educational, social, psychological and quality of life information [6]. The objective of this study was to analyze the prevalence of anemia and Hb variability in PD patients, to establish its associated risk factors and their impact on clinical outcomes in a large cohort of Brazilian patients starting PD.

Patients and Methods

Every single incident and consecutive patient recruited in 114 Brazilian dialysis centers participating in the BRAZPD study from December 2004 through October 2007 were included ($n = 2,156$). Incident patients were defined as patients originated from pre-dialysis conservative treatment or HD, starting treatment with PD during the study period. Details of the study design and characteristics of the cohort are described elsewhere [6]. Briefly, after being selected to participate in the study, each clinic submitted the project to the local ethic committee, and all patients signed an informed consent. Physicians and nurses of each dialysis center were trained by the study monitors to use the clinical research software *PDnet*, designed specifically to collect data in this study. Demographic and socioeconomic data, etiology of CKD, therapy history, comorbidities, height, weight, BMI, blood pressure and laboratory measurements of blood samples were included in the analysis. Socioeconomic assessment included family income, educational level and distance between home and dialysis center. Davies' comorbidity score was used to assess the severity of comorbid conditions. Prescription of erythropoietin and iron were also collected monthly.

Patients were followed monthly and death from all causes was defined as the primary endpoint. Patients were no longer followed when they received a kidney transplant, transferred to HD or had recovered renal function. Deaths after transfer to hemodialysis or transplant were not captured. From the population recruited, 442 (20.5%) patients died during the follow-up period, while 1.161 (54%) were transferred to PD from HD. Recovery of renal function occurred in 72 (3.3%) patients. Only 38 (1.8%) patients had transplants during the follow-up period. Results were adjusted for age, gender and presence of diabetes. To adjust the logistic regression models (months 1 and 6), the presence of anemia was considered when $Hb < 11$ mg/dl. The adjusted model was the model 'Enter' including variables with $p < 0.20$ in univariate analysis. In the fit of the model in the first month were found: $-2\log(\text{likelihood}) = 675.02$, $\chi^2 = 19.56$; $p = 0.012$. In the fit of the model in the 6th month we found: $-2\log(\text{likelihood}) = 1,710.54$, $\chi^2 = 30.93$; $p = 0.00003$. Patients were divided according to quintiles of Hb at the 1st and 6th months on PD. Definition of anemia, used as a categorical value in the uni- and multivariate association analysis, was based on the quintile values associated with higher mortality (below 11.1 g/dl at baseline analysis and < 11 g/dl at 6 months).

The Hb variability analysis was based on the initial 12 months' measurements, and patients were classified into one of six groups: (1) high – when all Hb measurements were > 13.0 g/dl; (2) high cyclus – when at least one Hb measurement was > 13.0 g/dl and at least another was between 11 and 13 g/dl and no Hb measurement < 11.0 g/dl; (3) ideal – when all Hb measurements were between 11.0 and 13.0 g/dl; (4) low cyclus – when at least one Hb measurement was between 11.0 and 13.0 g/dl and at least one other Hb measurement was < 11.0 g/dl with no Hb measurement > 13.0 g/dl; (5) low – all Hb measurements were < 11.0 g/dl, and (6) high amplitude cyclus – when at least one Hb measurement > 13.0 g/dl and 11.0 to 13.0 and < 11.0 g/dl, defined according to previous descriptions [7]. We additionally performed an analysis of the center influence in the cycling looking at center size and region and did not find associations between those variables and the presence of a higher proportion of Hb variability.

Normally distributed variables were expressed as mean and SD and non-normally distributed variables were expressed as median and range. Continuous variables were analyzed using Student's t test and the χ^2 test was used for analysis of categorical variables. Factors associated with anemia were identified adjusting logistic regression models including variables with $p < 0.20$ in the previous univariate analyses. Survival analyses were performed by Kaplan-Meier curves and the Cox proportional hazards model. Hazard ratios with 95% CIs were estimated for quintiles of Hb for the unadjusted model and the adjusted model for age, gender and diabetes. Statistical significance was set at the level of $p < 0.05$. All statistical analyses were performed using statistical software STATA version 11.1 (Stata Corp., College station, Tex., USA).

Results

A total of 2,156 patients (62% Caucasians, 54% females, 59 ± 16 years of age) were included in this analysis when starting PD. The remaining patients were naïve

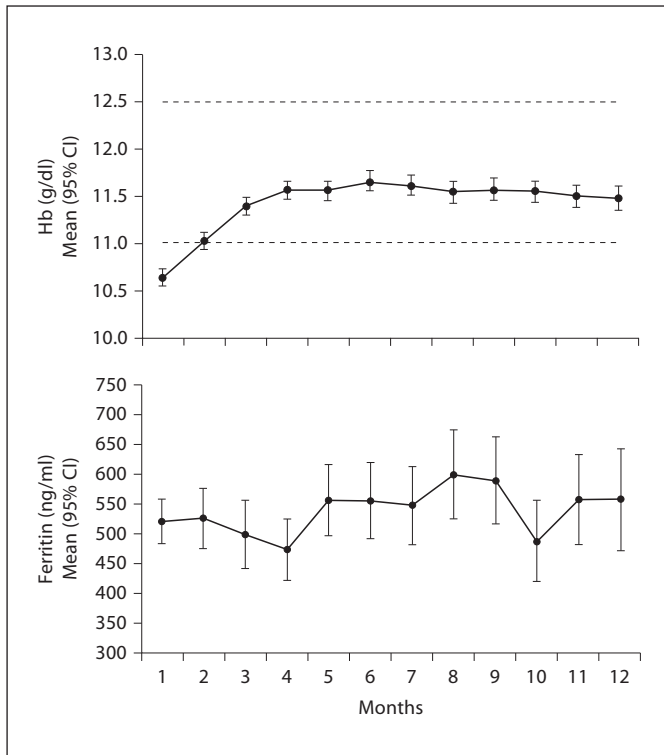


Fig. 1. Mean Hb and ferritin concentrations in the study population during the first year on PD.

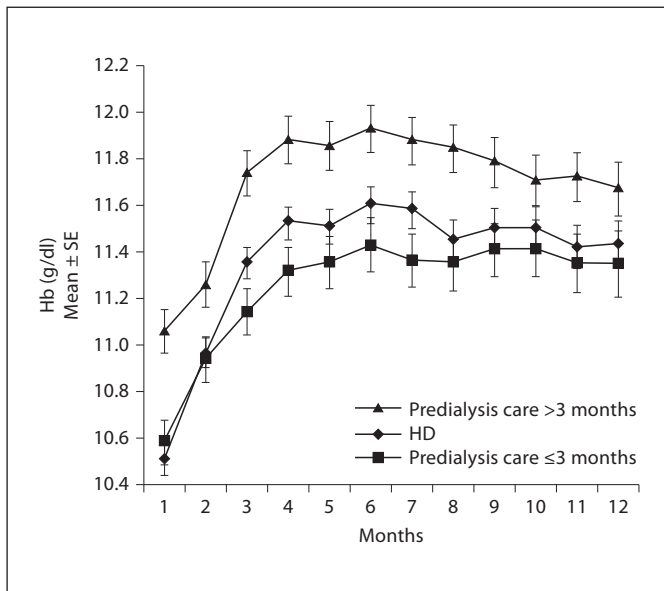


Fig. 2. Mean Hb concentrations in the study population during the first year on PD in the different previous treatments. Predialysis care <3 months, transfer from hemodialysis and predialysis care >3 months.

Table 1. General characteristics of the study population

Parameters	
Number of patients	2,156
Proportion on automated PD, %	50
Age, years	59 ± 16
Male gender, %	46
Caucasians, %	62
Primary kidney disease, %	
Diabetic nephropathy	37
Hypertensive renal disease	16
Miscellaneous	33
Unknown	14
Comorbidity, %	
Diabetes mellitus	42
Peripheral vascular disease	25
Malignancy	3
Others	37
None	2

PD patients, but with variable time of nephrological care in the pre-dialysis phase. The main characteristics of the study population are described in table 1, which reflects a representative dialysis population in the country due to the large number of patients recruited (approx. 60% of the total PD population in the country) and the national distribution of centers. The mean Hb and ferritin levels during the first year are presented in figure 1. There was a clear elevation of mean Hb levels during the first 3 months on treatment, but afterwards mean Hb levels achieved a plateau, which was sustained throughout the first 12 months of PD. In parallel, ferritin levels remained at adequate levels on average during the first year of observation (fig. 1). It is noticeable that 57% of the patients presented Hb levels below 11 g/dl at the first month on PD and after 4 months the prevalence of anemia decreased to 38% and remained stable until the end of the first 12 months on PD treatment.

When analyzing the mean Hb levels comparing the different previous treatment modalities (fig. 2), we observed that patients with previous HD treatment who were transferred to PD presented the lowest baseline Hb levels, which were not fully corrected during the follow-up. The median HD treatment time before transfer to PD was 23 months (ranging from 3 to 125 months). Interestingly, patients receiving previous HD treatment presented significantly higher mortality rates when compared to patients who started PD as a first renal replacement therapy (HR 1.19; $p = 0.04$). Additionally, factors associated

Table 2. Factors associated with anemia at the start of dialysis treatment and at the 6th month of dialysis

Risk factor	Baseline evaluation			Evaluation at the 6th month		
	p value (univ.)*	p value (mult.)**	OR (95% CI)**	p value (univ.)*	p value (mult.)**	OR (95% CI)**
Female gender	0.006	0.174	1.29 (1.88–0.89)	0.019	0.058	1.25 (0.99–1.58)
≥65 years old	0.122	0.511	0.88 (0.61–1.28)	0.001	0.001	1.51 (1.18–1.93)
Low family income	0.002	0.138	1.42 (0.89–2.27)	0.087	0.278	1.17 (0.88–1.56)
Predialysis care ≤3 months ¹	0.007	0.171	1.41 (0.86–2.3)	<0.001	0.003	1.65 (1.19–2.28)
Previous HD ¹	<0.001	0.003	1.9 (1.24–2.91)	0.044	0.111	1.25 (0.95–1.65)
ESA therapy	0.029	0.246	1.35 (0.81–2.25)	0.055	0.053	1.36 (1.00–1.85)
Diabetes mellitus	0.086	0.700	0.93 (1.35–0.64)	0.434		
Serum iron, µg/dl	0.114	0.144	1 (0.99–1)	0.648		
Iron therapy	0.253			0.603		
Albumin ≥3.5 g/l	0.757			0.707		

¹ Predialysis care >3 months as reference category.

* χ^2 or Student's t test, $p < 0.05$.

** Logistic regression model and Wald test, including variables with $p < 0.20$ in the univariate analysis.

Table 3. Characteristics of the subgroup of patients (n = 1,979) with data available for the analysis of Hb variability

	Hb variability groups					
	low	ideal	high	low cycle	high cycle	high amplitude
Patients, %	17.0	4.5	5.5	18.5	12.0	42.5
Age, years	58 ± 15	57 ± 16	61 ± 16	58 ± 16	58 ± 16	58 ± 16
Male gender, %	49	40	51	43	47	46
Caucasians, %	56	61	58	67	67	62
Diabetes mellitus, %	34	34	40	35	39	38
Patient survival, %	69	61	73	73	64	66

with anemia at the initiation of PD were female gender ($p = 0.006$), predialysis care <3 months ($p = 0.007$), previous HD ($p < 0.001$), use of ESA ($p = 0.029$) and low family income ($p = 0.002$) in the univariate analysis (table 2). However, in the multivariate analysis only previous HD was a significant ($p = 0.003$) predictor of anemia (table 3). Similarly, patients who had a predialysis care shorter than 3 months showed lower levels of Hb in the first months when compared to the patients who had a predialysis care longer than 3 months. The lower Hb levels in comparison to naïve PD patients with longer predialysis care remained significant throughout the whole follow-up period.

In contrast, when reevaluated after being on PD for 6 months, the univariate model demonstrated that female gender ($p = 0.019$), predialysis care <3 months ($p < 0.001$), previous HD ($p = 0.044$) and age ≥65 years old ($p = 0.001$)

were significantly associated with anemia. In the multivariate analysis of the patients on PD after 6 months, predialysis care <3 months ($p = 0.003$) and age ≥65 years ($p = 0.001$) remained significantly associated with anemia (table 2).

Patient survival analyses were performed dividing the patients into quintiles according to Hb levels. The overall mortality rate was 20.5%. The hazard ratios for mortality according to Hb levels measured at baseline and after being on PD for 6 months are shown in figure 3. The references quintiles in which the lowest mortality rate was observed were 11.2–12.4 g/dl at baseline and 11.1–12.1 g/dl at 6 months. Diabetes was significantly associated with a worst patient survival at baseline (HR 1.31; $p = 0.005$) and 6 months (HR 1.28; $p = 0.047$) as well as older age at baseline (HR 2.66; $p < 0.001$) and 6 months (3.17; $p < 0.001$).

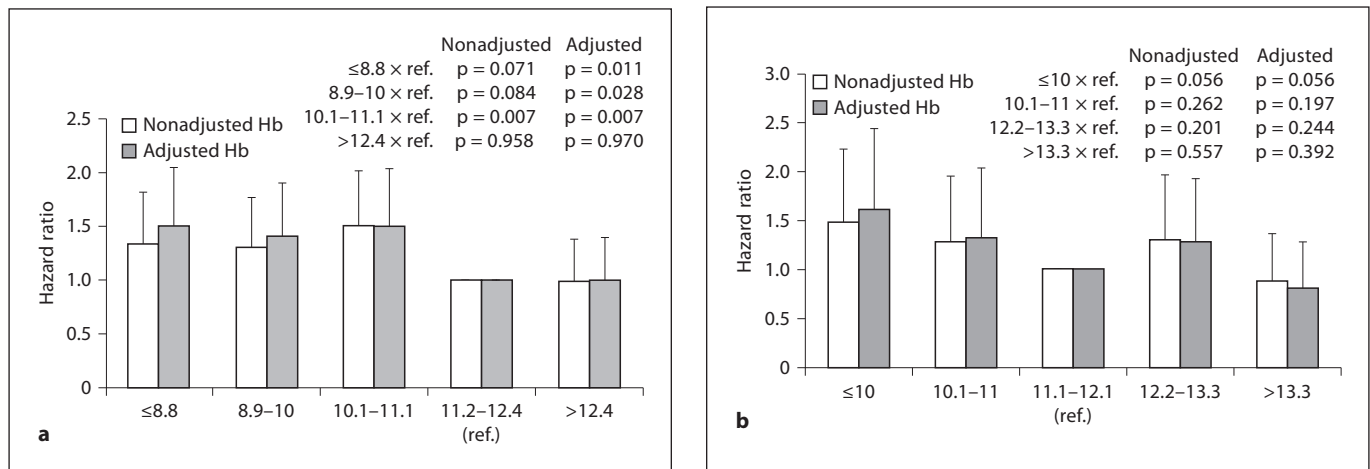


Fig. 3. Patient survival in different quintiles of Hb levels (a) at baseline and (b) at the 6-month evaluation (white bars represent the unadjusted analysis to age, gender and diabetes and grey bars adjusted for gender, age and diabetes).

In contrast, gender was not associated with patient survival at baseline (HR 0.89; $p = 0.24$) and 6 months (HR 0.84; $p = 0.158$). Mortality rate was significantly higher at baseline in the first 3 Hb quintiles (Hb ≤ 8.8 g/dl; $p = 0.001$), Hb between 8.9 and 10 g/dl ($p = 0.028$) and Hb between 10.1 and 11.1 g/dl ($p = 0.007$) after a median period of 10 months (0.03–32 months) (fig. 3a). At 6 months none of the quintiles were significantly associated with higher mortality (fig. 3b), after a median period of 14 months (6–32 months). It is important to emphasize that the best survival was observed in previous studies at a level of Hb lower than observed in our cohort. However, we need to point out that all observation (and intervention) studies that defined this concept were performed in HD or predialysis patients and this novel information is based on a PD population, with peculiarities and differences from the previous studies that define targets for treatment of anemia. Our results showing that a higher Hb level may be of benefit for PD patients may represent an important hypothesis to be tested in intervention trials.

Regarding the subgroup of patients used in the analysis of Hb variability, 1,979 patients presented valid data and were included. The main characteristics of the study population, divided according to the predetermined Hb variability groups, are displayed in table 3. There were no significant differences in the subgroups regarding age, gender, race, or the prevalence of diabetes. In addition, there were no differences in patient survival throughout the different groups of Hb variability ($p = 0.789$). While

a large proportion of patients presented high amplitude variability during the follow-up period, only 4.5% of patients maintained Hb levels at the desired target throughout the entire period of observation. Interestingly, 17% of patients presented low Hb variability in every single evaluation during the study period.

Discussion

Anemia has a major impact on CKD patients' quality of life and survival, particularly in those patients on dialysis, but the peculiarities in PD patients are largely unknown making limited the recommendations for this group of patients. In this large national-based prospective cohort study of PD patients (BRAZPD), anemia was commonly observed in patients starting PD, being partially corrected after the initial period of therapy, but still prevalent throughout the study period with the identification of only a limited number of risk factors associated with anemia in the population. Moreover, anemia, but not Hb variability, was independently associated with mortality risk in the PD population.

Only a few observational studies of large cohorts described the prevalence of anemia in PD patients. First, the French PD registry analyzed a large number of PD patients and showed that the vast majority of patients presented Hb levels >11 g/dl. In this French cohort, 66% of patients were prescribed ESA and 18% of the population presented low iron storage [8]. Accordingly, in the United

Kingdom Registry a large proportion of patients presented adequate levels of Hb, despite the low prevalence of ESA and iron prescription [9]. Importantly, both of these registry-based studies included a mix of incident and prevalent patients. In our cohort, we demonstrated that anemia is highly prevalent, but this observation was particularly true in the early phase of PD treatment. This analysis was possible to be performed in our cohort, since only incident patients were analyzed and since monthly data collection was available in the database. A larger proportion of patients (82%) were using ESAs in our cohort, in comparison with previous studies, but less than half (44%) of the patients were prescribed iron supplements. There are at least two plausible reasons for the high prevalence of anemia in this cohort. First, the population consisted of a group of patients with an average age of 60 years and a high degree of comorbidity, i.e. more than 40% of patients were diabetic and 25% had peripheral artery disease. The previous treatment of the incident PD patient has an important impact on the mean Hb levels in the first months of the therapy. The patients with a predialysis care shorter than 3 months and/or transferred from HD had lower mean Hb levels than patients with predialysis care longer than 3 months who had appropriate Hb levels from the beginning of the PD therapy. This observation may suggest that the lack of adequate predialysis care and/or the failure of HD treatment may be important determinants of anemia in incident PD patients. Perhaps more importantly is the quality of PD selection, as a large proportion of patients (68%) were originated from HD, and from which they were transferred to PD due to either vascular access failure or due to hemodynamic intolerance; this being a negative selection for PD as most of those patients go to PD as a transfer from HD. In addition, a large number of patients were initiated on PD without adequate predialysis treatment due to late referral and inadequate access to predialysis care. Nevertheless, the behavior of Hb in the follow-up (and the decrease in anemia prevalence after 3 months) shows that after patients start PD they experience a rapid increase in their Hb levels, which in average is maintained at the target throughout the first year of follow-up. This observation suggests that adequate PD treatment, access to ESA and iron supplements as well as periodic monitorization of Hb and iron storage during the follow-up allow for an effective improvement in anemia control. It is striking to observe that even after patients have been followed by a nephrology team and with access to monitorization of Hb and iron storages and with universal access to ESA and iron supplements (which are provided by the public

health care system at no expense to the patients), the prevalence of anemia remains at the rate of almost 40% in this PD population. In order to find out alternative factors associated with anemia, we performed a multivariate analysis at two time points (baseline and 6 months). Interestingly, at the baseline multivariate analysis the fact that a patient was transferred from HD treatment (most likely due to vascular access failure or hemodynamic instability) was the only significant predictor of anemia.

In addition, at the 6 months' analysis, older age and late referral to adequate predialysis care (defined as less than 3 months of conservative treatment) were significantly associated with anemia in this observational study. In concert, these data point to a main factor that is potentially involved in the maintenance of anemic status in the PD population, namely ESA resistance due to advanced age, comorbidities, and inflammation status as a consequence of inadequate renal replacement therapy, and poor metabolic and fluid control, as described in previous reports [2, 10]. However, it is important to notice that even if these factors related to comorbidities are taken into account, there will be a fair proportion of unexplained presence of anemia. One factor peculiar to PD that may justify in part the lack of associated factors that can be monitored is compliance. In opposition to HD treatment that provides administration of ESA and iron in the clinic during the sessions, in PD drug administration is performed on an outpatient basis due to the self-care characteristics of the treatment. These characteristics may increase the prevalence of poor compliance and justify the high rate of unexplained anemia in our study. We also recognize that the study has limitations due to important data not captured in the study and that could explain the maintenance of low Hb levels in the follow-up. This lacking data is particularly the dose of erythropoietin and iron, information on laboratory values for TSAT, vitamin B₁₂ and folic acid and measurement of residual renal function. Further studies will need to address this specific issue, but we suggest that strategies aiming to improve compliance of patients to ESA and iron may improve anemia in the PD population [11].

The issue of anemia-related mortality also needs to be addressed. Observational studies clearly demonstrate the association between reduced levels of Hb with cardiovascular complications in CKD, inducing an amplifying loop of interrelated risk factors described as cardiorenal syndrome, in which anemia plays a pivotal role [12]. Accordingly, prolonged time not achieving the proposed target to Hb levels in current guidelines is associated with increased risk of hospitalization, length of hos-

pitalization and mortality [13]. Although anemia is consistently associated with mortality in HD [13, 14], studies looking at this relation in PD are scarce and based on smaller cohorts of a mix of incident and prevalent patients [15, 16]. Our results show that anemia is an independent risk factor for mortality at the initiation of PD treatment. Interestingly, in the present study the Hb levels associated with the lowest mortality (between 11 and 12 g/dl) are similar to the currently recommended targets in the HD population. Although intervention studies in the PD population would be necessary to provide evidence-based recommendations, our results support that Hb levels above 11 g/dl could be recommended in PD guidelines to assure the best outcome. The observation of an increased risk of mortality at higher levels observed in intervention studies in the HD population [17] are not supported by our analysis, since no increase in mortality was observed in the higher quintiles of Hb in this PD observational study.

Finally, we observed in this group of patients, a lack of impact of the Hb variability on patient survival. This contrasts with previous observation in a large sample of HD patients [7]. Since the present study is the first attempt to analyze the impact of Hb variability on PD patient outcome, our results may indicate that the particular aspects of the PD therapy or patients may induce a distinct relationship between Hb variability and the increased risk of mortality as reported in HD. On the other hand, our results are in agreement with a more recent study performed in Europe that showed that although Hb variability is common in European HD patients, it does not independently predict mortality [18]. Further studies will need to confirm our findings.

This study has limitations that need to be pointed out. First, the lack of in-depth information from the period before patients started on PD does not allow for a reliable analysis of reasons for transfer from HD. Since patients in the study were transferred to PD after an average of 2 years on HD, it is likely that the reason for transferring may be related to technical failure, particularly loss of vascular access or frail cardiovascular system. Both conditions are potentially associated with anemia and lack of EPO responsiveness. Second, no data are available in the database on residual renal function, which could also have an influence on anemia particularly in patients transferred from HD. Finally, the lack of information on serum albumin and C-reactive protein does not allow for the analysis of two central players in anemia and poor EPO responsiveness.

In summary, anemia is a frequent finding in PD patients, particularly at the start of treatment, but remains highly prevalent even at later stages of the treatment for reasons not fully identified in the present study. Short predialysis care and failing HD treatment are important predictors of anemia in this group of patients. A malfunctioning vascular access and the delay in transferring these patients to PD may be a contributing factor to the prevalence of anemia observed not only in the HD population but also in HD-transferred newly initiated PD patients. Our data point to the need of identifying other risk factors for anemia and aggressively interfere with the modifiable ones in order to correct anemia and decrease mortality in this group of high-risk patients.

Acknowledgements

We would also like to thank the Brazilian Baxter Renal team for their important contributions to the creation and functioning of this project. This study was funded by Baxter Healthcare, Brazil.

Disclosure Statement

During the data collection and analysis, José Carolino Divino Filho was employed by Baxter; his employment by Baxter ended on March 31, 2011. Roberto Pecoits-Filho received consulting fees and speaker honorarium from Baxter Healthcare.

References

- 1 Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, et al: Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001;38:803–812.
- 2 Iseki K, Kohagura K: Anemia as a risk factor for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2007;S4–S9.
- 3 KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47:S11–S145.
- 4 Aronoff GR, Duff DR, Sloan RS, Brier ME, et al: The treatment of anemia with low-dose recombinant human erythropoietin. *Am J Nephrol* 1990;10(suppl 2):40–43.
- 5 Yang W, Israni RK, Brunelli SM, Joffe MM, et al: Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3164–3170.
- 6 Fernandes N, Bastos MG, Cassi HV, Machado NL, et al: The Brazilian Peritoneal Dialysis Multicenter Study (BRAZPD): characterization of the cohort. *Kidney Int Suppl* 2008;S145–S151.

- 7 Berns JS, Elzein H, Lynn RI, Fishbane S, et al: Hemoglobin variability in epoetin-treated hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003;64:1514–1521.
- 8 Couchoud C, Stengel B, Landais P, Aldigier JC, et al: The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:411–418.
- 9 Richardson D, Ford D, Gilg J, Williams AJ: UK Renal Registry 11th Annual Report (December 2008). Chapter 9: Haemoglobin, ferritin and erythropoietin amongst patients receiving dialysis in the UK in 2007: national and centre-specific analyses. *Nephron Clin Pract* 2009;111(suppl 1):c149–c183.
- 10 Barany P, Divino Filho JC, Bergstrom J: High C-reactive protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29:565–568.
- 11 Beutler E, Waalen J: The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006;107:1747–1750.
- 12 Targ DC: Cardiorenal anemia syndrome in chronic kidney disease. *J Chin Med Assoc* 2007;70:424–429.
- 13 Ishani A, Solid CA, Weinhandl ED, Gilbertson DT, et al: Association between number of months below K/DOQI haemoglobin target and risk of hospitalization and death. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1682–1689.
- 14 Gilbertson DT, Ebben JP, Foley RN, Weinhandl ED, et al: Hemoglobin level variability: associations with mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:133–138.
- 15 Portoles J, Del Peso G, Fernandez-Reyes MJ, Bajo MA, et al: Previous comorbidity and lack of patient free choice of technique predict early mortality in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2009;29:150–157.
- 16 Li S, Foley RN, Collins AJ: Anemia, hospitalization, and mortality in patients receiving peritoneal dialysis in the United States. *Kidney Int* 2004;65:1864–1869.
- 17 Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, et al: The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584–590.
- 18 Eckardt KU, Kim J, Kronenberg F, Aljama P, et al: Hemoglobin variability does not predict mortality in European hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1765–1775.

5. CONCLUSÕES

- Este estudo demonstrou que apesar da frequência de baixos níveis de hemoglobina em diálise peritoneal, há uma elevação destes nos primeiros três meses em tratamento. Os níveis séricos de ferritina se mantiveram em media adequados para as recomendações atuais.
- Em relação as drogas prescritas para a correção da anemia: 82% dos pacientes usavam ERHu alfa subcutânea e 44% ferro endovenoso, sem uma variação significativa da prescrição no primeiro ano do tratamento.
- Inicialmente, os fatores significativamente associados à anemia foram: sexo feminino, baixa renda, uso de ERHu, tratamento pré-dialítico < 3 meses e tratamento prévio com hemodiálise. Após 6 meses em DP, mantiveram-se como significativos os fatores: sexo feminino, tratamento pré-dialítico < 3 meses, tratamento prévio com hemodiálise e foi acrescentado o fator: idade ≥ 65 anos. Estes achados sugerem que a falta de cuidados pré-dialíticos adequados e a tratamento prévio dos pacientes com hemodiálise são importantes fatores associados à anemia.
- Baixos níveis de Hb são preditores independentes de mortalidade. Inicialmente observou-se um risco elevado de mortalidade após a análise da Hb inicial nos 3 primeiros quintis, após um segmento de 10 (0.03-32)

meses; e no 6º mês em nenhum quintil, após um seguimento de 14 (6-32) meses.

- Não houve relação entre a variabilidade da Hb e a mortalidade dos pacientes em DP. Este achado pode significar que aspectos específicos do tratamento da DP ou destes pacientes podem levar a uma relação distinta entre a variabilidade da Hb e o risco aumentado de mortalidade observado nos estudos de pacientes em HD.

6. REFERÊNCIAS

1. Junior JER. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. J Bras Nefrol. 2004;26(3 (1)).
2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
3. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2006 May;47(5 Suppl 3):S11-145.
4. Obrador GT, Pereira BJ, Kausz AT. Chronic kidney disease in the United States: an underrecognized problem. Semin Nephrol. 2002 Nov;22(6):441-8.
5. Ryan TP, Sloand JA, Winters PC, Corsetti JP, Fisher SG. Chronic kidney disease prevalence and rate of diagnosis. Am J Med. 2007 Nov;120(11):981-6.
6. Ricardo de Castro CS, Antonio Alberto Lopes, Fernando Saldanha Thomé, Jocemir Ronaldo Lugon, Emmanuel A. Burdmann. Censo Brasileiro de Diálise, 2009. Jornal Brasileiro de Nefrologia. 2010;32(4):380 - 4.
7. Fernandes N, Bastos MG, Cassi HV, Machado NL, Ribeiro JA, Martins G, et al. The Brazilian Peritoneal Dialysis Multicenter Study (BRAZPD) : characterization of the cohort. Kidney Int Suppl. 2008 Apr(108):S145-51.
8. Pecoits-Filho R, Abensur H, Cueto-Manzano AM, Dominguez J, Divino Filho JC, Fernandez-Cean J, et al. Overview of peritoneal dialysis in Latin America. Perit Dial Int. 2007 May-Jun;27(3):316-21.
9. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chavers B, Foley R, Gilbertson D, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas

of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2005 Jan;45(1 Suppl 1):A5-7, S1-280.

10. McClellan WM, Anson C, Birkeli K, Tuttle E. Functional status and quality of life: predictors of early mortality among patients entering treatment for end stage renal disease. *J Clin Epidemiol.* 1991;44(1):83-9.

11. DeOreo PB. Hemodialysis patient-assessed functional health status predicts continued survival, hospitalization, and dialysis-attendance compliance. *Am J Kidney Dis.* 1997 Aug;30(2):204-12.

12. Oreopoulos DG. Peritoneal dialysis in the past 20 years: an exciting journey. *Perit Dial Int.* 1999;19 Suppl 3:S6-8.

13. Moraes TP, Pecoits-Filho R, Ribeiro SC, Rigo M, Silva MM, Teixeira PS, et al. Peritoneal dialysis in Brazil: twenty-five years of experience in a single center. *Perit Dial Int.* 2009 Sep-Oct;29(5):492-8.

14. Lameire N, Van Biesen W. Epidemiology of peritoneal dialysis: a story of believers and nonbelievers. *Nat Rev Nephrol.* Feb;6(2):75-82.

15. Finkelstein FO, Abu-Aisha H, Najafi I, Lo WK, Abraham G, Pecoits-Filho R, et al. Peritoneal dialysis in the developing world: recommendations from a symposium at the ISPD meeting 2008. *Perit Dial Int.* 2009 Nov-Dec;29(6):618-22.

16. Khanna R, Nolph KD. The physiology of peritoneal dialysis. *Am J Nephrol.* 1989;9(6):504-12.

17. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.

18. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome - the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 11:28-31.
19. Tarng DC. Cardiorenal anemia syndrome in chronic kidney disease. *J Chin Med Assoc.* 2007 Oct;70(10):424-9.
20. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2001 Oct;38(4):803-12.
21. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood.* 2006 Mar 1;107(5):1747-50.
22. Koury ST, Bondurant MC, Koury MJ. Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidneys by in situ hybridization. *Blood.* 1988 Feb;71(2):524-7.
23. Iseki K, Kohagura K. Anemia as a risk factor for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2007 Nov(107):S4-9.
24. Perez-Flores I, Coronel F, Cigarran S, Herrero JA, Calvo N. Relationship between residual renal function, inflammation, and anemia in peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial.* 2007;23:140-3.
25. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, Henry D, Teehan BP, Rudnick MR, et al. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis.* 1995 Apr;25(4):548-54.
26. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, Akizawa T, Asano Y, Locatelli F, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2004 Jul;44(1):94-111.

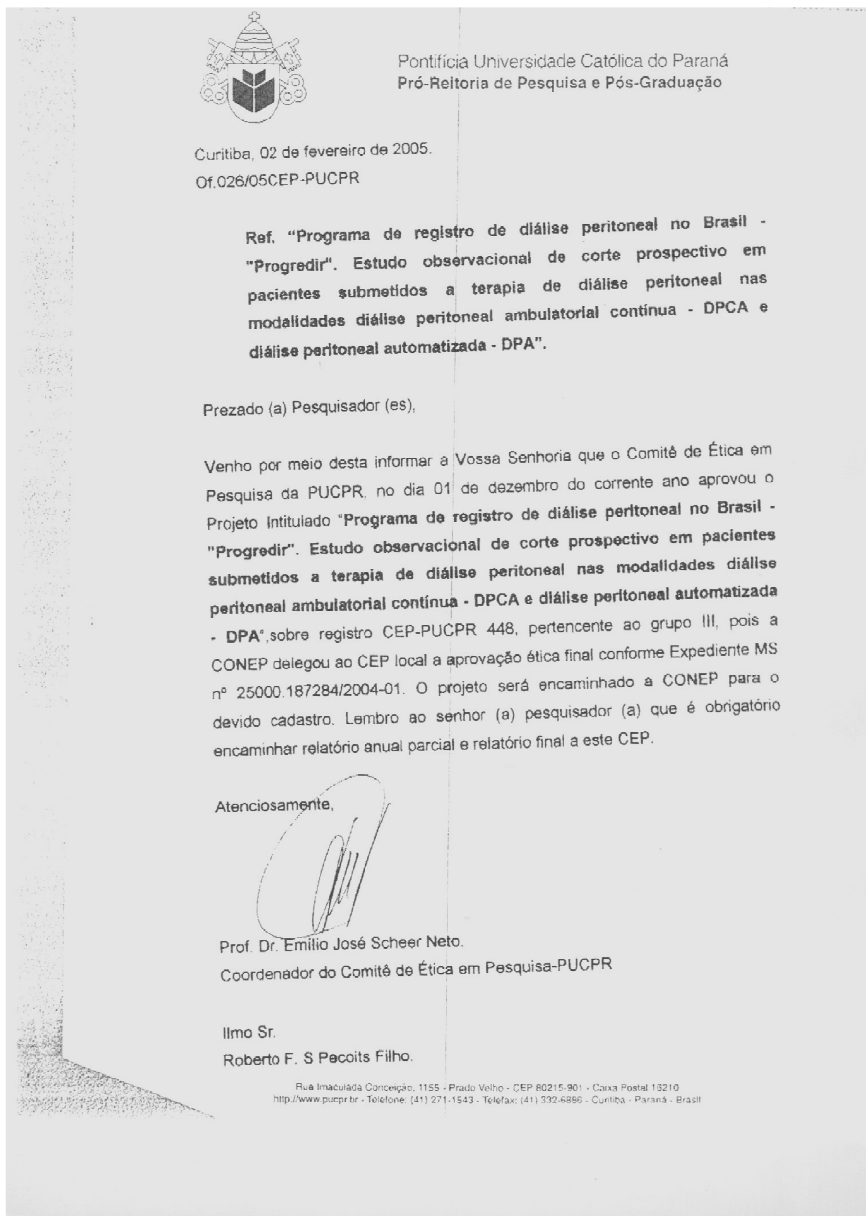
27. Ishani A, Solid CA, Weinhandl ED, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. Association between number of months below K/DOQI haemoglobin target and risk of hospitalization and death. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 May;23(5):1682-9.
28. Locatelli F, Bommer J, London GM, Martin-Malo A, Wanner C, Yaqoob M, et al. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Mar;16(3):459-68.
29. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. The interaction between heart failure and other heart diseases, renal failure, and anemia. *Semin Nephrol*. 2006 Jul;26(4):296-306.
30. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Steinbruch S, Wollman Y, Schwartz D. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure--the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *Int Urol Nephrol*. 2006;38(2):295-310.
31. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation*. 2006 Jun 13;113(23):2713-23.
32. Glassock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Dec;4 Suppl 1:S79-91.
33. Abramson JL, Jurkowitz CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int*. 2003 Aug;64(2):610-5.
34. Brimble KS, Clase CM. Hemoglobin variability in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Aug;18(8):2218-20.

35. Fishbane S, Berns JS. Evidence and implications of haemoglobin cycling in anaemia management. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Aug;22(8):2129-32.
36. Yang W, Israni RK, Brunelli SM, Joffe MM, Fishbane S, Feldman HI. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Dec;18(12):3164-70.
37. Adriano Luiz Ammirati RW, Cristiane Aoqui, Sergio Antonio Draibe, Aloisio Barbosa Carvalho, Hugo Abensur, Soraia Stael Drumond, João Moreira, José Luis Bevilacqua, Anita CM Silva, Fernando Tatsch, Maria Eugenia Canziani. Variação dos níveis de hemoglobina de pacientes em hemodiálise tratados com eritropoetina: uma experiência brasileira. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2010;56(2):209-13.
38. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*. 1998 Aug 27;339(9):584-90.
39. Karnofsky DA, Burchenal JH, Escher GC. Chemotherapy of neoplastic diseases. . *The Medical clinics of North America* 1950;34:439-58.
40. Elinder CG, Jones E, Briggs JD, Mehls O, Mendel S, Piccoli G, et al. Improved survival in renal replacement therapy in Europe between 1975 and 1992. An ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Oct;14(10):2351-6.
41. Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI. Quantifying comorbidity in peritoneal dialysis patients and its relationship to other predictors of survival. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Jun;17(6):1085-92.

42. Berns JS, Elzein H, Lynn RI, Fishbane S, Meisels IS, Deoreo PB. Hemoglobin variability in epoetin-treated hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2003 Oct;64(4):1514-21.

7. ANEXOS

7.1 Comitê de Ética em Pesquisa:



7.2. Produção científica obtida concomitantemente com o desenvolvimento do projeto:

Leinig C, Pecoits-Filho R, Nascimento MM, **Gonçalves** SCM, Riella MC, Martins C. Association between body mass index and body fat in chronic kidney disease stages 3 to 5, hemodialysis, and peritoneal dialysis patients. *Journal of Renal Nutrition*, v. 18, p. 424-429, 2008.

Bucharles SGE, **Gonçalves** SCM, Pecoits-Filho R. Efeitos pleiotrópicos da vitamina D na doença renal crônica. In: Jener Cruz; Helga Maria Mazzarolo Cruz; Gianna Mastroianni Kirsztajn; Rui Toledo Barros. (Org.). *Atualidades em nefrologia* 10; São Paulo: Sarvier, 2008, v. 10, p. 272-277.

Stinghen AEM, **Gonçalves** SM, Martine EG, Nakao LS, Aita CA, Riella MC, Pecoits-Filho R. Increased Plasma Levels and endothelial expression of chemokines and adhesion molecules associated with uremic toxicity. In: XVI ERA-EDTA Congress, 2008, Estocolmo. *Anais do XVI ERA-EDTA Congress*, 2008.

Stinghen AEM, Gruber B, Branco F, **Gonçalves** SM, Riella MC, Pecoits-Filho R. Interleucina 6 na doença renal crônica: correlações com função renal, disfunção endotelial e fatores trombogênicos. In: XXIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, 2008, Curitiba. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2008. v. 30. p. 94-94.

Stinghen AEM, **Gonçalves** SM, Martinez EG, Nakao LS, Riella MC, Aita CA, Pecoits-Filho R. Increased plasma levels and endothelial cell expression of chemokines and adhesion molecules associated with uremic toxicity. *Nephron. Clinical Practice*, v. 111, p. 117-126, 2009.

Stinghen AEM, **Gonçalves** SM, Hause AB, Branco F, Gruber B, Pecoits-Filho R. Sevelamer Decreases Systemic Inflammation in Dialysis Patients through Its

endotoxin binding effects. In: Renal Week 2009, 2009, San Diego. Renal Week 2009, Abstract Issue. Washington: American Society of Nephrology, 2009, v. 20, p. 89A.

Stinghen AEM, **Gonçalves** SM, Bucharles S, Branco FS, Gruber B, Hauser AB, Pecoits-Filho R. Sevelamer Decreases Systemic Inflammation in Parallel to a Reduction in Endotoxemia. *Blood Purification*, v. 29, p. 352-356, 2010.

Hauser AB, Azevedo IRF, **Gonçalves** SM, Stinghen AEM, Aita C, Pecoits-Filho R. Sevelamer Carbonate Reduces Inflammation and Endotoxemia in an Animal Model of Uremia. *Blood Purification*, v. 30, p. 153-158, 2010.

Aveles PR, Criminácio CR, **Gonçalves** SM, Bignelli AT, Claro L.M, Siqueira SS, Nakao LS, Pecoits-Filho R. Association between Biomarkers of Carbonyl Stress with Increased Systemic Inflammatory Response in Different Stages of Chronic Kidney Disease and after Renal Transplantation. *Nephron. Clinical Practice*, v. 116, p. c 294-c 299, 2010.

Stinghen AEM, Hauser AB, **Gonçalves** SM, Gruber B, Pecoits-Filho R. Activation of innate immunity by LPS is associated with systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease. In: Renal Week 2010, 2010, Denver. Renal Week 2010, Abstract Issue. Washington: American Society of Nephrology, 2010. v. 21. p. 657A-657A.

Hauser AB, Stinghen AEM, **Gonçalves** SM, Bucharles S, Pecoits-Filho R. A Gut Feeling on Endotoxemia: Causes and Consequences in Chronic Kidney Disease. *Nephron. Clinical Practice*, 2010 v. 16;118(2): c165-c172.

7.3 Produção científica relacionada ao tema da pesquisa:

ANALYSIS OF HEMOGLOBIN VARIABILITY AND ITS IMPACT ON PERITONEAL DIALYSIS OUTCOME

Trabalho aceito para apresentação na sessão pôster no Congresso Mundial de Nefrologia, 8 a 12 de Abril de 2011, Vancouver, Canadá.