



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MESTRADO COM PASSAGEM DIRETA

PARA DOUTORADO – 2009/2011

STARCH – ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO, ABERTO E MULTICENTRICO
PARA ANÁLISE DA RESISTÊNCIA INSULÍNICA ATRAVÉS DO ÍNDICE HOMA EM
PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS NÃO DIABÉTICOS EM DIÁLISE PERITONEAL
AUTOMATIZADA SUBMETIDOS A SOLUÇÃO DE ICODEXTRINA 7,5% VERSUS
SOLUÇÃO DE GLICOSE A 2,5% DURANTE A LONGA PERMANÊNCIA

Thyago Proença de Moraes

CURITIBA

2011

THYAGO PROENÇA DE MORAES

STARCH – ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO, ABERTO E MULTICENTRICO
PARA ANÁLISE DA RESISTÊNCIA INSULÍNICA ATRAVÉS DO ÍNDICE HOMA EM
PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS NÃO DIABÉTICOS EM DIÁLISE PERITONEAL
AUTOMATIZADA SUBMETIDOS A SOLUÇÃO DE ICODEXTRINA 7,5% VERSUS
SOLUÇÃO DE GLICOSE A 2,5% DURANTE A LONGA PERMANÊNCIA

Dissertação apresentada como requisito para
obtenção do grau de Mestre com passagem direta
para Doutorado, 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

NOTA BIOGRÁFICA

THYAGO PROENÇA DE MORAES, graduado em medicina pela Faculdade de Medicina de Marília em 2001. Médico nefrologista pelo Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC) em Fevereiro de 2006. Atuou desde sua graduação na nefrologia, principalmente na área de diálise peritoneal. Atualmente é preceptor da residência de Nefrologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, preceptor da residência de Clínica Médica do Hospital Universitário Cajuru, Auxiliar de Ensino do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, colaborador no Ambulatório de Nefrologia da PUCPR, coordenador do serviço de diálise peritoneal da Clínica de Doenças Renais/Fundação Pró-Renal e membro do Comitê de Educação da Sociedade Internacional de Diálise Peritoneal.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS – Ácido acetilsalisílico

B Bloq – Beta bloqueador

BRA – Bloqueador do receptor de angiotensina

DP – Diálise Peritoneal

DPAC – Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua

DPA – Diálise Peritoneal Automatizada

DRC – Doença Renal Crônica

HbA1c – Hemoglobina glicada

HD – Hemodiálise

iECA – inibidor da enzima conversora de angiotensina

IMC – Índice de massa corporal

MP – Membrana Peritoneal

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

PET – Teste de Equilíbrio Peritoneal

SF 36 – *36-item Short Form Health Survey*

SGA – Análise Subjetiva Global

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TSR – Terapia de Substituição Renal

UF – Ultrafiltração

RESUMO

A diálise peritoneal é uma terapia de substituição renal que apresenta resultados equivalentes à hemodiálise. Apesar dos avanços tecnológicos ocorridos até hoje, as taxas de mortalidade permanecem extremamente elevadas nos doentes renais crônicos terminais, independente do método dialítico, e principalmente em decorrência de eventos cardiovasculares.

A solução de DP mais utilizada no mundo tem a glicose em altas concentrações como agente osmótico. Apesar de todos seus benefícios essa é uma solução bio-incompatível e que pode afetar a integridade da membrana peritoneal em longo prazo. Essas alterações da membrana peritoneal afetam a fisiologia do transporte de pequenos solutos levando a um aumento da absorção de glicose por difusão a partir da cavidade peritoneal para a circulação ocasionando distúrbios no metabolismo de carboidratos e lipídios mesmo em indivíduos não diabéticos. Além disso, a perda da glicose (agente osmótico da solução) para a circulação também compromete o controle hídrico do paciente levando a um estado de sobrecarga de volume. Associados, sobrecarga hídrica e distúrbios do metabolismo de carboidratos e lipídeos, são fatores sabidamente associados a doença cardiovascular.

A icodextrina é um polímero da glicose de alto peso molecular desenvolvido com intuito de solucionar a dificuldade do controle volêmico dos pacientes em DP com alta permeabilidade de sua membrana peritoneal. Seus metabólitos, quando absorvidos para a circulação, não são degradados em glicose devido a ausência da enzima maltase no sangue dos seres humanos. Entretanto, não existe um estudo clínico randomizado que avalie seu efeito sobre o metabolismo de glicose e lipídeos.

Esse é um estudo prospectivo, randomizado, aberto, multicêntrico, com período de seguimento de 1 ano e com objetivo de comparar o efeito da icodextrina 7.5% versus glicose 2.5% sobre a resistência insulínica avaliada através do índice HOMA. Serão incluídos 120 pacientes de 12 centros Brasileiros, todos não diabéticos e em diálise peritoneal automatizada (DPA).

Palavras-chave: diálise peritoneal, icodextrina, metabolismo de carboidratos, resistência insulínica, dislipidemia.

ABSTRACT

Peritoneal dialysis (PD) is a renal replacement therapy, which presents similar mortality rates when compared to hemodialysis. Despite the development of new techniques and devices over the past decades, mortality rates remains extremely high in patients with end-stage renal disease mainly due cardiovascular events.

High glucose-based solutions are the most prescribed PD solution worldwide. Despite its benefits such solutions are bioincompatible for the membrane point of view. The chronic exposure to glucose can lead to a loss of peritoneal membrane integrity causing a significant alteration of the small solutes physiology. Such disarrangements increase glucose absorption from peritoneal cavity contributing to carbohydrate and lipids disorders, even in non-diabetic patients. In addition, the glucose reduction in the peritoneal cavity (the osmotic agent) compromise fluid balance leading to fluid overload. All these factors are well established risk factors to cardiovascular events.

Icodextrin is a glucose sparing solution with high molecular weight developed to deal with ultrafiltration issues of PD patients whose present high peritoneal membrane permeability. Its metabolites, when systemic absorbed, are not metabolized to glucose due the absence of the enzyme maltase in the blood stream of man. However, a randomized clinical trial to analyze the impact of icodextrin on glucose and lipids metabolism is lacking.

This is a prospective, randomized, open-label, multicentric study with a follow-up period of 1 year aiming to compare the effect of Icodextrin 7.5% versus Glucose 2.5% on insulin resistance measured by index HOMA. A total of 120 adult, non-diabetic patients from 12 Brazilian centers and under automated peritoneal dialysis will be included.

Key-words: Peritoneal dialysis, Icodextrin, Carbohydrate metabolism, Insulin resistance, dislipidemia.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1 Modalidades de Diálise Peritoneal	10
1.2 Fisiologia da Diálise Peritoneal	11
1.3 Soluções de Diálise Peritoneal ricas em Glicose e sua interferência no Metabolismo de Carboidratos e Lipídios	11
1.4 Solução de Diálise Peritoneal sem Glicose – Icodextrina	16
2. OBJETIVOS	18
2.1 Objetivos Primários	18
2.2 Objetivos Secundários	18
3. METODOLOGIA	19
3.1 Cálculo do Tamanho da Amostra	19
3.2 Randomização	19
3.3 Critérios de Inclusão	20
3.4 Critérios de Exclusão	20
3.5 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	20
3.6 Esquema de Visitas	21
3.6.1 Dados Clínicos	22
3.6.2 Exame Físico	23
3.6.3 Avaliação Nutricional	23
3.6.4 Qualidade de Vida	23
3.7 Metodologia Laboratorial	24

3.7.1 Glicose	25
3.7.2 Insulina	25
3.7.3 Hemoglobina Glicosilada	25
3.7.4 Colesterol Total	26
3.7.5 Triglicerídeos	26
3.7.6 Colesterol HDL	26
3.7.7 Colesterol LDL	26
3.7.8 Índice HOMA	26
3.8 Teste de Equilíbrio Peritoneal	26
3.9 Análise Estatística	29
3.10 Hipótese	30
4. ORÇAMENTO	31
5. CRONOGRAMA	32
6. RESULTADOS PARCIAIS	33
7. CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS	39
8. CONCLUSÃO	41
9. REFERÊNCIAS	42
10. ANEXOS	45
10.1 SGA	45
10.2 SF36	48
10.3 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	57
10.4 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	59
10.5 Produção Bibliográfica Paralela	61

10.5.1 Capítulos de Livro	61
10.5.2 Artigos Completos Publicados	61
10.5.3 Resumos Publicados em Anais de Congressos	62

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica terminal é responsável por aproximadamente 92.000 pacientes em terapia dialítica em todo o Brasil. A taxa anual de pacientes incidentes em diálise no país é estimada em 181 pacientes por milhão enquanto a prevalência de doentes em diálise atinge 483 pacientes por milhão com uma mortalidade bruta anual de 14,3% (1).

A diálise peritoneal (DP) é uma terapia de substituição renal alternativa a hemodiálise (HD) que beneficia mais de 100.000 pacientes no mundo (2-4). Seus resultados clínicos são equivalentes àqueles obtidos na HD: uma revisão recente da literatura avaliou dados de 6 registros de larga escala, 3 estudos de coorte prospectivos além de um enorme banco de dados americano com quase 400.000 pacientes incidentes não encontrou nenhuma diferença na sobrevivência dos pacientes quando as duas modalidades foram comparadas (2).

A técnica da DP consiste na infusão de uma solução de diálise dentro da cavidade peritoneal, por um tempo variável e posterior drenagem desse líquido. Essa infusão ocorre através de um cateter de silicone implantado cirurgicamente no abdômen. É uma modalidade domiciliar de diálise contrastando com a HD tradicional onde o paciente necessita ir até uma clínica especializada ou hospital para realizar sua terapia 3 vezes por semana.

A DP foi introduzida no Brasil no início da década de oitenta e segundo o último censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) é a terapia de substituição renal realizada por mais de 10% do total de pacientes em diálise, um número próximo a 8000 doentes. Quando realizada de maneira adequada a DP mantém o paciente portador de doença renal crônica dialítica sem sintomas através da reposição parcial da função desempenhada pelos rins saudáveis.

1.1 Modalidades de Diálise Peritoneal

Duas são as modalidades de diálise peritoneal mais prescritas na prática clínica diária: a diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) e a diálise peritoneal automatizada (DPA) (6). As diferenças entre elas consistem sucintamente no número de trocas realizadas durante 24 horas, e conseqüentemente o tempo de permanência que uma solução recém infundida permanece em contato com a membrana peritoneal, além da necessidade de uma máquina cicladora na DPA que substitui o processo de trocas de bolsa realizado manualmente na DPAC. A escolha entre os métodos é feita baseada preferencialmente em exames clínicos específicos, embora questões sociais possam episodicamente direcionar essa escolha.

A DPA está indicada para pacientes que apresentam uma permeabilidade da membrana peritoneal aumentada, ou seja, em pacientes em que o equilíbrio entre os dois compartimentos é mais rapidamente atingido. Seu tempo de permanência é mais curto que na DPAC, amenizando a perda gradual do gradiente osmótico que ocorre pela reabsorção contínua desse agente (usualmente glicose) a partir da cavidade abdominal. A redução do gradiente osmótico gera dificuldade na obtenção de um balanço hídrico adequado além da alta carga de glicose que é absorvida.

1.2 Fisiologia da Diálise Peritoneal

A DP utiliza uma membrana biológica, o peritônio, como membrana semipermeável que separa de um lado os capilares sanguíneos do interstício peritoneal ricos em solutos e toxinas e do outro lado a solução de diálise. Essa membrana peritoneal pode ser dividida em três camadas que consistem do 1) mesotélio, uma monocamada de células achatadas e sua membrana basal; 2) um interstício; e 3) a parede capilar, que consiste de uma camada de células endoteliais fenestradas apoiadas em sua membrana basal. O capilar peritoneal é a principal barreira para a passagem de água e solutos. A permeabilidade à água ocorre através de canais específicos, as aquaporinas. Além desses canais, a água e também os solutos pequenos são transportados por pequenos e numerosos poros de aproximadamente 0,4 a 0,55nm. Por fim, e em número bem menor, existem poros grandes por onde passam passivamente macromoléculas além da água e pequenos solutos. Em síntese a membrana peritoneal funciona como um equivalente “natural” do capilar de hemodiálise mantendo o paciente em relativa estabilidade metabólica e hemodinâmica.

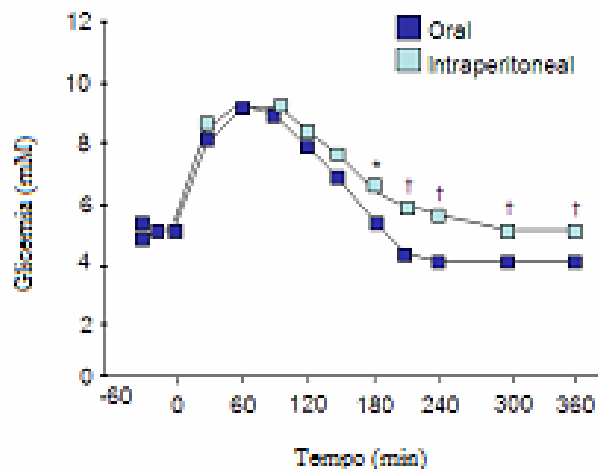
A quantidade de poros por metro quadrado distribuído pela membrana peritoneal parietal é que determina a velocidade com que 1) os solutos são removidos; 2) o gradiente osmótico se difunde para a circulação; 3) e a água é ultrafiltrada. Esse perfil da membrana é avaliado clinicamente através de um teste laboratorial que utiliza a razão da concentração de creatinina no líquido de diálise pela sua concentração sérica (D/P cr) em 4 horas. O PET (do Inglês *Peritoneal Equilibration Test*) foi desenvolvido por Twardowski em 1987 e classifica os pacientes em quatro classes de transportadores: baixo, médio-baixo, médio-alto e alto transportadores (3). Paciente com alto perfil de transporte obtém maior benefício quando submetidos a DPA. A absorção de glicose a partir da cavidade peritoneal é portanto dependente, entre outros fatores, do perfil de membrana do paciente.

1.3 Soluções de Diálise Peritoneal Ricas em Glicose e sua interferência no Metabolismo de Carboidratos e Lipídios

A solução de diálise mais utilizada no mundo e a única disponível no Brasil até recentemente utiliza glicose em altas concentrações como o agente osmótico responsável por remover o excesso de líquido acumulado no organismo do paciente renal crônico (4). Essa solução apresenta baixa biocompatibilidade em razão de algumas propriedades como a já mencionada alta concentração de glicose, pela sua alta osmolalidade, seu pH ácido e pela presença de produtos extremamente oxidantes oriundos da degradação da glicose durante o processo de esterilização da solução. Todos esses fatores proporcionam o surgimento de distúrbios metabólicos e funcionais (5) fazendo com que o tratamento dos pacientes em DP se torne ainda mais complexo com a adição de fatores de risco cardiovasculares próprios ao método dialítico que se sobrepõe aos fatores de risco tradicionais (6).

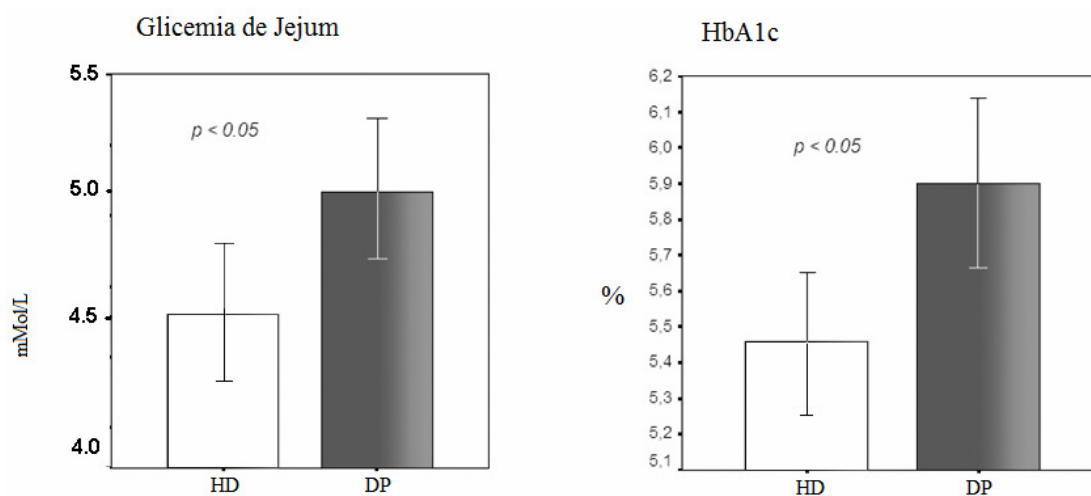
A exposição a altas concentrações de glicose com a absorção de até 60% desse carboidrato da cavidade peritoneal para a circulação, podendo atingir até 400g de glicose em 24 horas, predispõe o paciente a ocorrência de distúrbios do metabolismo de carboidratos que podem variar da hiperglicemia persistente, hiperinsulinemia, dislipidemia e obesidade (7, 8). Em 1994 um estudo com nove pacientes não diabéticos e estáveis clinicamente em DP mostrou que quantidades equivalentes de glicose quando oferecidas por via oral e peritoneal produzem respostas distintas nos níveis séricos de glicose: após um pico inicial semelhante a glicemia permanece significativamente mais elevada pela via intraperitoneal (9).

Figura 1. Concentração sérica de glicose no decorrer do tempo após cargas iguais de glicose administradas via oral e intraperitoneal. Adaptado de *Delarue: Glucose oxidation after a peritoneal and an oral glucose load in dialyzed patients* (9).



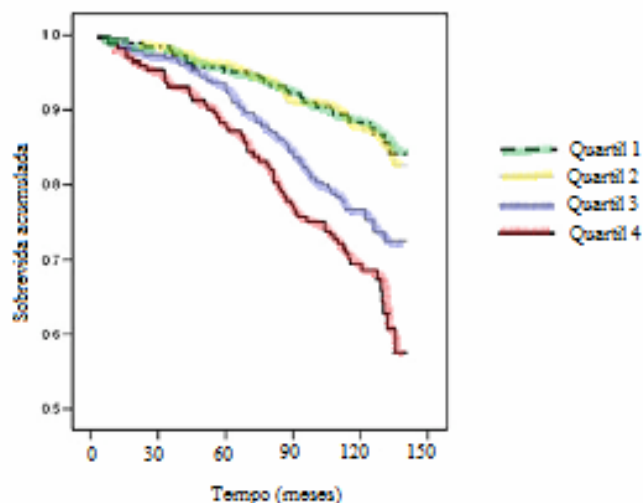
Os achados descritos por Delarue de uma hiperglicemia mais prolongada foram confirmados em estudos posteriores com a observação do aumento dos níveis séricos de hemoglobina glicada (HbA1c) em indivíduos não diabéticos (10). Esse aumento à exposição da glicose pode ser observado inclusive em nossos pacientes ao analisarmos todos os 80 pacientes não diabéticos, dos quais 35 em DP e 45 em HD, em relação a glicemia de jejum (5.0 ± 0.14 versus 4.58 ± 0.14 mmol/L; $p < 0.05$) e HbA1c (5.9 ± 0.1 versus $5.5 \pm 0.1\%$; $p < 0.05$).

Figura 2. Comparação dos valores séricos de glicemia e HbA1c entre pacientes não diabéticos em HD e DP. Valores ajustados para idade, tempo em diálise, albumina, produto cálcio-fósforo e proteína C reativa. Adaptado de *Moraes TP*:



A importância da elevação da glicemia de jejum e dos valores de HbA1c, ainda que dentro dos valores da normalidade, está baseada na associação com mortalidade e eventos cardiovasculares descrita em estudos recentes na população geral e portadora de doença renal crônica terminal (11, 12). Em uma coorte prospectiva com 768 pacientes não diabéticos HbA1c foi um fator de risco independente para mortalidade em indivíduos com doença renal crônica (13).

Figura 3. Associação dos valores de HbA1c com mortalidade em pacientes não diabéticos com doença renal crônica. Adaptado de Menon: *Glycosylated hemoglobin and mortality in patients with nondiabetic chronic kidney disease* (13).



A dislipidemia é um distúrbio cuja associação com doença cardiovascular está muito bem estabelecida na população geral. É um achado comum na doença renal crônica, e pode ser encontrada em até 50% dos indivíduos em estágio V da DRC. Suas causas são multifatoriais e incluem fatores genéticos, obesidade, dieta, própria DRC, inflamação, resistência insulínica e a absorção de glicose a partir de soluções de diálise. A exposição prolongada à glicose na DP gera um perfil metabólico distinto nessa população (14). Entretanto a associação dos níveis séricos de lipídios com mortalidade no paciente com DRC tem sido motivo de freqüentes discussões. Entretanto, embora existam controvérsias sobre a associação da hiperlipidemia com mortalidade desde pacientes com DRC não dialítica, como dialíticos em HD e DP (15, 16), recentemente um grande estudo clínico de intervenção, trouxe novas informações a favor do tratamento desses distúrbios. Esse estudo, randomizado e prospectivo, contou com 9438 pacientes com DRC dos quais 3056 em diálise, e mostrou uma redução de 17% na ocorrência de grandes eventos vasculares com a prescrição de sinvastatina/ezetimiba (20/10mg) comparado com placebo (dados ainda não publicados).

A hiperlipidemia é mais prevalente na DP que na HD (17) e com um perfil de apolipoproteínas com valores mais elevados de apo B, apo CIII e apo E (18, 19). O potencial aterogênico das lipoproteínas apoB ricas em triglicerídeos e apoB ricas em colesterol que estão aumentadas na HD encontram-se ainda mais acentuadas nos

pacientes em DP. A significativa absorção de glicose a partir das soluções de DP fornece o substrato para o aumento da síntese de lipoproteínas contribuindo para a piora do perfil lipídico desses pacientes (20). A substituição de parte da glicose ofertada diariamente ao paciente em DP pelas soluções tradicionais por icodextrina proporciona uma redução considerável nos níveis séricos de colesterol (21).

1.4 Solução de Diálise Peritoneal sem Glicose - Icodextrina

A icodextrina é um polímero da glicose de alto peso molecular desenvolvido na década de noventa. Sua idealização teve o intuito de resolver ou amenizar as dificuldades da DP em se obter uma remoção adequada de líquido (ultrafiltração) que permitisse manter um paciente em equilíbrio volêmico somente com as soluções de glicose. Sua eficácia e segurança foram descritas em diversas publicações (22, 23). Embora seja um derivado da glicose, seu alto peso molecular contribui para uma baixa reabsorção a partir da cavidade peritoneal mantendo um gradiente osmótico prolongado. A maioria dos polímeros de icodextrina (85%) possui um peso molecular entre 1638 e 45000 daltons, com peso molecular médio entre 13000 e 19000 daltons. Ao contrário da glicose e outros pequenos solutos reabsorvidos da cavidade peritoneal, a reabsorção de icodextrina é limitada, e sua absorção ocorre principalmente por convecção via linfáticos peritoneais. Em consequência, o gradiente osmótico gerado pela icodextrina é relativamente constante e possibilita a manutenção da ultrafiltração durante o período de longa permanência da DPA.

A icodextrina absorvida (20-35% durante a longa permanência) e hidrolisada por α -amilases circulantes em polímeros de glicose menores – maltose, maltotriose, maltotetrose. Esses oligossacarídeos são os principais metabólitos da icodextrina encontrados na circulação sanguínea após a exposição a icodextrina. A maltose e outro metabólitos são posteriormente metabolizados em glicose por maltases teciduais ou excretadas na urina e na própria solução de diálise peritoneal. A ausência de maltase na corrente sanguínea do ser humano impede que glicose seja gerada na circulação. Dessa maneira a icodextrina é considerada um agente osmótico não derivado de carboidratos e que causa resultados metabólicos distintos.

Estudos de farmacocinética da icodextrina mostram que até 40% da droga infundida na cavidade peritoneal pode ser absorvida durante uma permanência de 12 horas. O pico sérico foi observado após o término da longa permanência e seus valores retornaram aos basais 7 dias após a cessação do uso da icodextrina. A meia vida de eliminação da icodextrina é 14,7 horas e o clearance médio de 1,09litros/hora (ambos tem correlação com a função renal residual do paciente) (19). Muito pouco do metabolismo da icodextrina ocorre

na cavidade peritoneal, e seu metabolismo tende a se concentrar na redução da concentração de grandes polímeros. O aumento na concentração de pequenos polímeros é muito pequeno e a liberação de glicose intraperitoneal é muito rara (se existir). Portanto, do ponto de vista da membrana peritoneal e seus componentes, a icodextrina é um agente osmótico não relacionado a glicose.

Por fim, a substituição de parte da glicose ofertada diariamente por icodextrina reduziu os níveis circulantes de HbA1c em 12 pacientes diabéticos (24) que apresentavam sobrecarga de volume. Amici et al obteve uma redução nos níveis circulantes de insulina e na resistência insulínica avaliada pelo índice HOMA em 27 pacientes em DPAC de um único centro (25). Entretanto, a maioria dos estudos publicados até o momento foram realizados com número pequeno de pacientes e geralmente realizados em um único centro. Estudos multicêntricos, randomizados, cujo objetivo primário esteja relacionado especificamente para o metabolismo de carboidratos e com a possibilidade de gerar evidências mais consistentes sobre o assunto ainda são escassos na literatura.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar a resistência insulínica através de alterações no índice HOMA quando pacientes não-diabéticos em diálise peritoneal automatizada são expostos a icodextrina 7,5% na longa permanência (grupo estudo) em comparação com as produzidas pela glicose 2,5% também durante a longa permanência (grupo controle).

2.2 Objetivos secundários

Analisar outros biomarcadores do metabolismo de carboidratos e lipídios entre os grupos como se segue:

- Glicemia de jejum
- Insulinemia de jejum
- Hemoglobina glicada
- Colesterol total e frações

3. MÉTODOS

Estudo de fase IV, randomizado, aberto e multicêntrico. Os pacientes elegíveis serão orientados quanto aos riscos e benefícios do estudo e aqueles que aceitarem participar e assinarem o termo de consentimento informado serão incluídos no estudo.

3.1 Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi obtido conforme cálculo abaixo:

Variância esperada no índice HOMA de 1,5%, desvio padrão do objetivo= 2%

$$N = 2 f (\alpha, \beta) S^2 / \Delta^2$$

- $\alpha = 0,05$
- $\beta = 0,2$
- $F (1 \text{ sided}) = 6,18$
- $S = 2,8\%$
- $\Delta = 1,5\%$
- $N = 43$

Taxa estimada de saída do estudo em um ano = 30% e o tamanho da amostra de 60 pacientes em cada braço do estudo.

Os 120 pacientes serão oriundos de dez centros brasileiros com reconhecida experiência em diálise peritoneal foram selecionados para participarem do estudo. O centro coordenador nacional está localizado em Curitiba na PUCPR. O centro coordenador incluirá 40 pacientes no estudo e os 80 restantes serão divididos entre os demais centros do Brasil, com média de 8 a 12 pacientes por centro.

3.2 Randomização

Todos os pacientes serão randomizados em uma razão 1:1 antes do início do tratamento através de software específico. A randomização será realizada pelo centro de controle do estudo, localizado em Curitiba na PUCPR, de maneira que o paciente fique alocado em um dos seguintes grupos:

- **Grupo controle** – Pacientes que permanecerão com a solução de glicose 2,5% na cavidade abdominal durante a longa permanência.

- **Grupo estudo** – Pacientes que permanecerão com a solução de icodextrina 7,5% na cavidade abdominal durante a longa permanência.

Ao final da randomização cada centro envolvido terá ao final do estudo metade dos seus pacientes randomizados para o grupo controle e a outra metade no grupo tratado.

3.3 Critérios de Inclusão

Serão incluídos pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, cuja doença de base não seja diabetes melitus, que estejam em diálise peritoneal automatizada por pelo menos 90 dias e que possua um teste de equilíbrio peritoneal (PET) classificado como médio ou alto transportador.

3.4 Critérios de Exclusão

Serão excluídos do estudo os pacientes com as seguintes condições:

- Não desejar participar do estudo
- Não assinar o TCLE
- Possuir um índice de comorbidade de Charlson maior que sete ou ter uma expectativa de vida inferior a 1 ano
- Possuir um exame HIV positivo
- Sofrer um episódio de peritonite no mês anterior a randomização
- Internação no mês anterior a randomização por doença cardiovascular, metabólica ou infecciosa.
- Ter diagnóstico de câncer ativo
- Gravidez
- Alergia conhecida a polímeros derivados do amido de milho
- Pacientes que não atinjam valores de adequacidade preconizados após a mudança da prescrição
- Mulheres incapazes de manter um método anticoncepcional eficaz.

3.5 Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Pacientes que preencham os critérios de inclusão serão abordados pelo seu médico responsável que explicará de maneira clara e com linguagem acessível os objetivos e procedimentos a serem realizados no estudo. Em seguida, caso o paciente concorde em participar do estudo será oferecido o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) para assinatura. Será permitido ao paciente levar o termo de consentimento para seu domicílio para discutir com seus familiares dúvidas em relação ao estudo e a assinatura do termo de consentimento. O TCLE completo pode ser encontrado no Anexo III.

3.6 Esquemas de visitas

A visita -1 será agendada após o paciente preencher os critérios de inclusão do estudo. Nessa visita será apresentado o protocolo do estudo de maneira clara e apresentado o TCLE para assinatura. Assinado o TCLE o paciente será treinado a preencher os registros de ultrafiltração assim como a ocorrência de qualquer sinal ou sintoma que venha apresentar durante o estudo.

O teste de equilíbrio peritoneal, cujo resultado é um dos critérios de inclusão, deverá ter sido realizado no máximo 6 meses antes da visita de *screening*. O teste de função peritoneal necessário para o estudo pode ser o Teste de Equilíbrio Peritoneal clássico ou modificado (*Fast PET*).

Em relação a adequacidade dialítica essa deve ter sido mensurada há no máximo 4 meses da visita -1 contanto que não tenha havido nenhuma mudança posterior de prescrição, episódio de peritonite ou surgimento de sintomas associados a má diálise. A Adequacidade deverá ser repetida após a mudança da prescrição para entrar no estudo. Na impossibilidade de se atingir os valores preconizados de adequacidade nos 3 meses subsequentes a mudança da prescrição o paciente será excluído do estudo.

A randomização ocorrerá nessa visita para possibilitar que as soluções sejam entregues em tempo hábil, conforme previsto no protocolo, no domicílio do paciente. O tempo entre a visita de *screening* e a visita zero será de 15 a 30 dias no máximo.

Um resumo de todas as informações necessárias para serem registradas em cada visita está sumarizado na Tabela 1.

Tabela 1. Esquema das atividades a serem realizadas em cada uma das 17 visitas previstas no estudo.

Procedimento Visita	Basal (1 mês)	Tempo de tratamento (Visitas quinzenais)								Tempo de tratamento (Visitas mensais)								
		-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Consentimento informado	X																	
Randomização		X																
Sinais vitais	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Exame físico	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Exames laboratoriais	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Drogas	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ultrafiltração	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adequacidade	X							X										X
Peso seco	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
História clínica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Documentação de eventos adversos		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Registro de peritonites		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Registro de hospitalizações			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Resgistro da carga de glicose	X	X	X	X	X	X	X	X										
Registro do SGA	X	X		X		X		X			X							X
PET	X*							X										X
Análise da qualidade de vida		X						X						X				
Testes exploratórios		X			X			X			X			X				X

3.6.1 Dados Clínicos

Pacientes com doença renal crônica terminal podem apresentar diversas comorbidades com potencial para interferir no prognóstico e no objetivo primário do estudo. Um índice de comorbidade (Charlson) será aplicado para cada paciente randomizado para comparação entre os grupos.

Serão registradas todas as medicações em uso pelo paciente onde deverá constar o nome genérico da droga, a via de administração e posologia; história clínica do doente com

registro da data de início da terapia dialítica e da modalidade atual; doença de base; registro de internações constando tempo de internação em leito de enfermaria e UTI; episódios de peritonite e antibióticos utilizados mais o tempo de tratamento.

Em relação a ultrafiltração o investigador deverá anotar os dados de ultrafiltração total e da longa permanência dos últimos 5 dias de modo a evitar que variações pontuais interfiram nas comparações. Esses valores serão anotados sistematicamente e trazidos a cada consulta pelo próprio paciente.

Por fim até a visita 6 sempre será anotado o volume das soluções de glicose utilizadas (e não o volume prescrito), assim como sua respectiva concentração de glicose para o cálculo da quantidade de glicose ofertada entre os grupos.

3.6.2 Exame Físico

Em todas as visitas será realizado exame físico do paciente com avaliação das seguintes variáveis:

- Peso atual: do peso do paciente será descontado 2kg da solução de diálise presente na cavidade peritoneal.
- Presença de edema: classificado em ausente, Peri maleolar, pré-tibial e anasarca.
- Pressão arterial sistólica e diastólica: avaliada com manguito apropriado, com paciente sentado e braço na altura do coração após repouso de no mínimo 15 minutos.
- Frequência cardíaca
- Frequência respiratória
- Temperatura axilar

3.6.3 Avaliação Nutricional

O teste de avaliação nutricional subjetivo global (SGA) modificado será realizado nas visitas -1, 0, 2, 4, 6, 9 e 15. O formulário do SGA modificado a ser preenchido nas visitas mencionadas é composto de sete questões com pontuações específicas conforme cada resposta marcada. Quanto maior a pontuação obtida por um paciente pior o seu estado nutricional. As questões desta avaliação são encontradas no anexo I.

3.6.4 Qualidade de Vida

Está previsto avaliação da qualidade de vida dos pacientes nas visitas 0, 6 e 12 por meio de questionário validado na literatura (SF 36). Nas visitas previstas o paciente receberá o questionário de qualidade de vida impresso com todas as questões para preenchimento com calma após a realização da consulta. Esse questionário leva em consideração questões relacionadas a capacidade funcional, limitações físicas, quantificação de dor, vitalidade, aspectos sociais e emocionais, saúde mental e estado geral da saúde. As perguntas do questionário podem ser encontradas no anexo II.

3.7 Metodologia laboratorial

Para a coleta dos exames laboratoriais o paciente deverá comparecer a clinica de diálise/laboratório de análises clínicas em jejum e após no máximo 3 horas da infusão da solução para o qual foi randomizado. As amostras coletadas permanecerão em refrigeração por até 4 horas antes de serem transferidas para armazenamento em freezer -20°C onde permanecerão armazenadas até o final do estudo. O processamento das amostras ocorrerá conforme as orientações da figura 4.

Figura 4. Orientações sobre o processo de coleta e armazenamento das amostras biológicas.

SORO

Tubo de separação de soro de 3,5mL com tampa amarela. Encher os 2 tubos completamente. Deixar o sangue coagular durante 30 minutos (tubo na posição vertical). Centrifugar a uma velocidade mínima de 4000rpm durante 15 minutos até que o coágulo e o soro estejam separados pelo gel do interior do tubo. Usar a pipeta fornecida para transferir todo o soro para o frasco plástico de 5mL etiquetado SORO.



SANGUE TOTAL

Tubo de 3mL com tampa lilás. Encher o tubo completamente. Misturar imediatamente invertendo delicadamente o tubo pelo menos 8 a 10 vezes.



As amostras ficarão armazenadas localmente no laboratório de cada centro envolvido no estudo, e posteriormente transferidas para o laboratório central localizado na Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

3.7.1 Glicose

A glicemia de jejum será avaliada através do método de química seca da Johnson-Johnson®.

3.7.2 Insulina

Os níveis séricos de insulina de jejum serão realizados por eletroquimioluminescência.

3.7.3 Hemoglobina glicada

O procedimento para HbA1c consiste em coletar sangue total em tubos de EDTA de 3ml, invertendo suavemente o tubo por 8 vezes, não agitar nem centrifugar, transferir o sangue para tubos de 5ml e congelar a -20°C até o processamento por cromatografia líquida de alta performance.

3.7.4 Colesterol total

O método para análise do colesterol total é a de química seca, Johnson-Johnson®.

3.7.5 Triglicérides

Analisado também por química seca, Johnson-Johnson®.

3.7.6 Colesterol HDL

A fração HDL do colesterol será analisada por inibição seletiva.

3.7.7 Colesterol LDL

A fração LDL do colesterol será calculada através da fórmula de Friedewald:

$$\text{LDL} = \frac{\text{TG}}{5} + \text{HDL} - \text{CT}$$

5

3.7.8 Índice HOMA

O cálculo do índice HOMA é realizado multiplicando-se a insulina plasmática de jejum em $\mu\text{U/ml}$ pela glicemia de jejum em mmol/L e dividindo esse valor por 22,5.

3.8 Teste de Equilíbrio Peritoneal

O resultado do teste de equilíbrio peritoneal (PET) é um dos critérios de inclusão. Originalmente descrito por Twardowski em 1987, o PET basal do paciente a ser incluído no estudo deverá ter sido realizado a no máximo 06 meses da visita de *screening* ou -1. O procedimento para a realização do PET clássico é o que se segue:

- 1- O exame deve ser agendado com pelo menos 24h de antecedência.
- 2- Na noite anterior ao teste a solução de diálise deverá permanecer na cavidade abdominal por um período de 8 a 12 horas.
- 3- O paciente deve drenar a bolsa da noite na clínica, no momento anterior ao início do exame. Essa drenagem não deverá exceder 20 minutos com o paciente sentado.

4- Infundir 2 litros de glicose a 2,5% a 37°, com uma taxa de infusão de 400ml/ 2min, com o paciente em posição dorsal supina, rodando lateralmente para ambos os lados a cada 2 minutos com o propósito de misturar o dialisato com o volume residual de líquido intra-abdominal. Tempo de infusão: 10 minutos. Anotar o tempo FINAL da infusão como HORA ZERO.

5- Ao término da infusão, e usando a mesma bolsa, drenar 200ml do abdômen. Misturar bem por agitação, e coletar uma amostra de 10ml. Nomear essa amostra como PET #1. Reinfundir o dialisato remanescente. Pedir ao paciente para caminhar durante o processo.

6- Exatamente 2 horas após, coletar uma amostra sanguínea em um tubo seco.

7- Duas horas após a hora zero, coletar também uma amostra de líquido peritoneal drenando 200ml para dentro da bolsa. Misturar bem por agitação. Coletar uma amostra de 10ml. Nomear essa amostra como PET#2. Reinfundir o Dialisato remanescente.

8- Exatamente 4 horas após a hora zero drenar todo o líquido em posição sentada em até 20 min. Homogeneizar e coletar uma amostra de 10ml do dialisato drenado. Nomear essa amostra com PET#3.

9- Enviar as 3 amostras de dialisato e sangue para o laboratório e solicitar glicose, uréia e creatinina para cada uma das amostras.

Antes de calcular a relação dialisato/plasma é necessário corrigir os valores de creatinina. O método de dosagem da creatinina mais utilizado é o de Jaffé, um método colorimétrico que reage com cromógenos diferentes da creatinina como a glicose. As altas concentrações de glicose nas soluções de DP geram um falso valor elevado de creatinina, sendo necessário seu ajuste por um fator de correção assim calculado:

- 1) Usar uma solução de diálise nova da concentração usada no PET.
- 2) Coletar uma amostra de 10ml e nomear como SOLUÇÃO DE DIÁLISE
- 3) Determinar os valores de glicose e creatinina nessa amostra
- 4) O valor de creatinina dividido pelo valor de glicose é o Fator de Correção
- 5) Para evitar possíveis erros o Fator de Correção ideal deve ser calculado pela média de 3 a 5 testes como anteriormente descritos.

Cálculo e interpretação do PET:

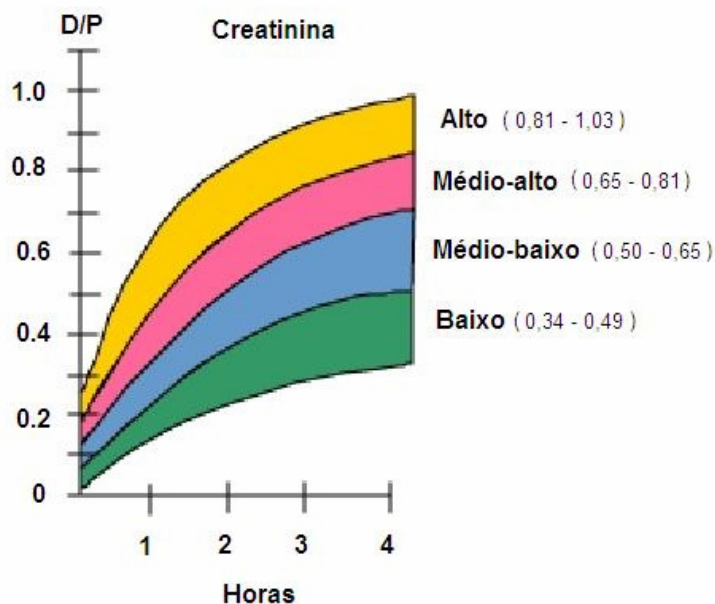
O resultado do PET é determinado pela relação de creatinina corrigida no dialisato de 4 horas dividido pela concentração de creatinina sérica coletada no tempo 2 horas:

$$D/P = \frac{\text{Creatinina}_{4h} - (\text{Glicose}_{4h} \times \text{Fator de Correção})}{\text{Creatinina sérica 2h}}$$

Creatinina sérica 2h

O valor encontrado de D/P é então extrapolado para a figura abaixo e define o perfil de transporte do paciente em quatro possíveis classes de transportadores:

Figura 5. Classificação do tipo de transporte peritoneal de acordo com a relação dos valores de creatinina no plasma e dialisato no decorrer do tempo. Adaptado de *Twardowski: Peritoneal Equilibration Test (3)*.



3.9 Análise Estatística

A análise estatística será realizada com software específico. Variáveis contínuas com distribuição Gaussiana serão expressas por média \pm desvio padrão enquanto variáveis não paramétricas através da mediana. Para comparações de variáveis contínuas normais entre os grupos utilizaremos o teste *t* de *student* não pareado. Para analisar longitudinalmente o impacto das soluções sobre o índice HOMA utilizaremos análise de variância para amostras repetidas (ANOVA).

Análise da população

Os pacientes do estudo serão categorizados de acordo com o seu *status* no final do estudo e aderência ao protocolo em “intenção de tratar” e “como tratado”. O protocolo define “intenção de tratar” como todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma troca com as soluções de diálise em estudo e cujo índice HOMA tenha sido calculado pelo menos uma vez. A população definida por “como tratado” é um subgrupo da população “intenção de tratar” composta por pacientes que completaram todas as visitas.

A análise de segurança é conduzida no grupo “intenção de tratar”. Medidas de tendência central como: média, desvio padrão e abrangência são avaliados continuamente e apresentados como variáveis de segurança.

3.10 Hipótese

A hipótese do estudo é que a redução diária na oferta de glicose através da substituição da solução de glicose tradicional pela solução de icodextrina durante a longa permanência reduzirá os valores do índice HOMA, marcador de resistência insulínica.

4. ORÇAMENTO

O projeto em estudo foi submetido ao Conselho de Evidência Médica da Baxter e recebeu uma verba de patrocínio de 50.000 dólares para sua realização, todo o montante já está disponível na conta do investigador principal. Esta verba deve cobrir todos os gastos com coleta, envio de amostras e realização dos exames previstos. As bolsas contendo a solução de icodextrina serão doadas pela Baxter Brasil, empresa produtora da solução. O produto já tem registro no país (Icodextrina 7,5%, 2.000 mL, número de registro 1.0683.0172.001-5.). Todo e qualquer gasto previsto no orçamento ou mesmo gastos adicionais serão de responsabilidade total do investigador principal.

Tabela 02. Orçamento detalhado

	Valor unitário	Quantidade	Valor total
Freezer -20°C	1200,00	4	4.800,00
Kit para coletas	1,00	2000	2.000,00
Transporte de amostras	1000,00	12	12.000,00
Bolsas de Icodextrina	34,00	21600	734.000,00*
Exames Laboratoriais			
Glicose	4,00	1344	5.376,00
Insulina	32,00	1344	43.000,00
Triglicerídeos	7,50	1344	10.080,00
HDL	8,81	1344	11.840,00
HbA1c	25,00	1344	33.600,00**
LDL*	0	1344	0
Papelaria e Correio			800,00
Total			90.400,00***

* As bolsas foram doadas pela Baxter Brasil

** Será realizado em laboratório no exterior, patrocinado pela Baxter.

*** Valor líquido descontado as bolsas de diálise e análise da HbA1c

5. CRONOGRAMA

Data de recrutamento do primeiro paciente	Agosto 2009
Data de recrutamento do ultimo paciente	Dezembro 2011
Final do seguimento do ultimo participante	Dezembro 2012
Análise de dados	Janeiro 2012
Conclusão e apresentação dos resultados	Fevereiro 2012

6. RESULTADOS PARCIAIS

O protocolo inicial foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Maio de 2009. Após duas revisões o projeto foi aprovado em 02 de Setembro de 2009. No total dez clínicas Brasileiras estão participando do estudo e suas situações são as seguintes:

Tabela 03. Clínicas Participantes e situação atual do centro.

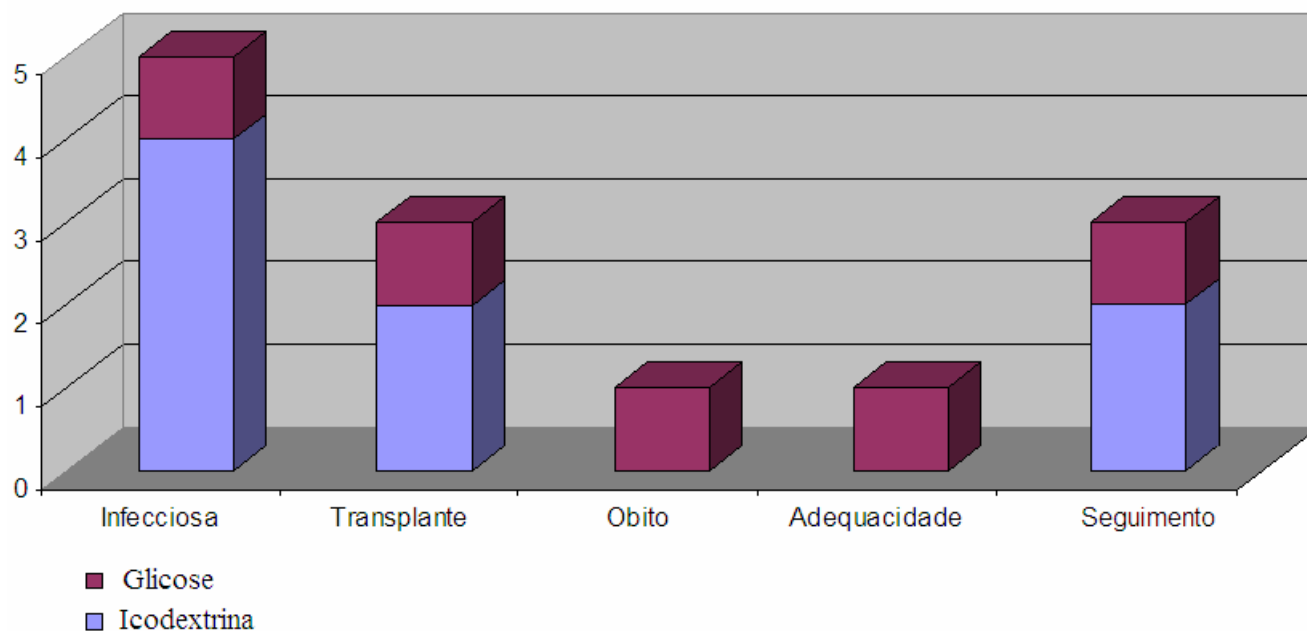
Clínica	Investigador Responsável	Situação
Fundação Pró Renal	Thyago Proença de Moraes	Randomizando
Instituto do Rim do Paraná	Hélio Vida Cassi	Randomizando
Nefroclínica de Caxias do Sul	Dirceu Reis da Silva	Randomizando
Universidade Federal de Uberlândia	Sebastião Ferreira Filho	Randomizando
CLINESE	Kleyton Bastos	Randomizando
UNIFESP	Maria Eugênia Canziani	Randomizando
UNESP Botucatu	Jacqueline Teixeira Caramori	Randomizando
INED Salvador	Angiolina Kraychete	Aguarda aprovação do CEP
Recife	Sandra Neiva	Aguarda aprovação do CEP

O primeiro paciente foi incluído no estudo em 01 de Outubro de 2009. Atualmente quarenta e três pacientes já foram randomizados dos quais 18 para o grupo controle (C) e 25 para o grupo de estudo (E). Desses, vinte estão ativos no estudo, treze saíram precocemente do estudo, vinte e seis completaram as seis visitas iniciais (*end-point* primário) e 10 completaram todas as quinze visitas. A caracterização desses números de acordo com o grupo de estudo bem como a identificação do motivo de saída do estudo são os seguintes:

Tabela 4. Situação atual de todos os pacientes do estudo randomizados até o momento.

	Total	Ico	Glic
Randomizados	43	25	18
Completaram 6º visita	26	12	14
Completaram 15º visita	10	06	04
Drop-out	13	08	05
Adequacidade	01	00	01
Infecção	05	04	01
<i>Peritonite</i>	<i>03</i>	<i>02</i>	<i>01</i>
<i>Túnel</i>	<i>02</i>	<i>02</i>	<i>00</i>
Óbito	01	00	01
Perda de seguimento	03	02	01
Transplante	03	02	01

Figura 6. Comparação das causas de saída do estudo em números absolutos.



Entre todos os pacientes randomizados, trinta tiveram os seus dados reportados no prontuário eletrônico específico. Desses, a idade média foi de $51,5 \pm 17,5$ anos; 46,5% são do sexo feminino; glomerulonefrite crônica é a doença de base predominante com 40% de

prevalência, seguido de hipertensão arterial com 36%; 54% iniciaram a terapia renal substitutiva em hemodiálise; e o tempo médio em diálise foi de 44 meses. Avaliamos também o uso de medicamentos entre os grupos: 20% dos indivíduos utilizam inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), 30% utilizam B bloqueadores, 27% bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), 23% tem estatina em sua prescrição e 18% usam AAS. Não há diferença significativa entre qualquer das variáveis demográficas entre os grupos.

Tabela 5. Comparação das características demográficas na visita inicial.

Variável	Grupo Controle	Grupo Estudo	p
Número de pacientes	15	15	
Idade	51,9±19,4	51,1±16,1	0,9
Sexo Feminino	40%	53%	0,48
Doença de Base			0,25
GNC	33,3%	46,7%	
HAS	33,3%	40%	
OUTROS	33,3%	14,4%	
HD prévio	46,7%	60%	0,46

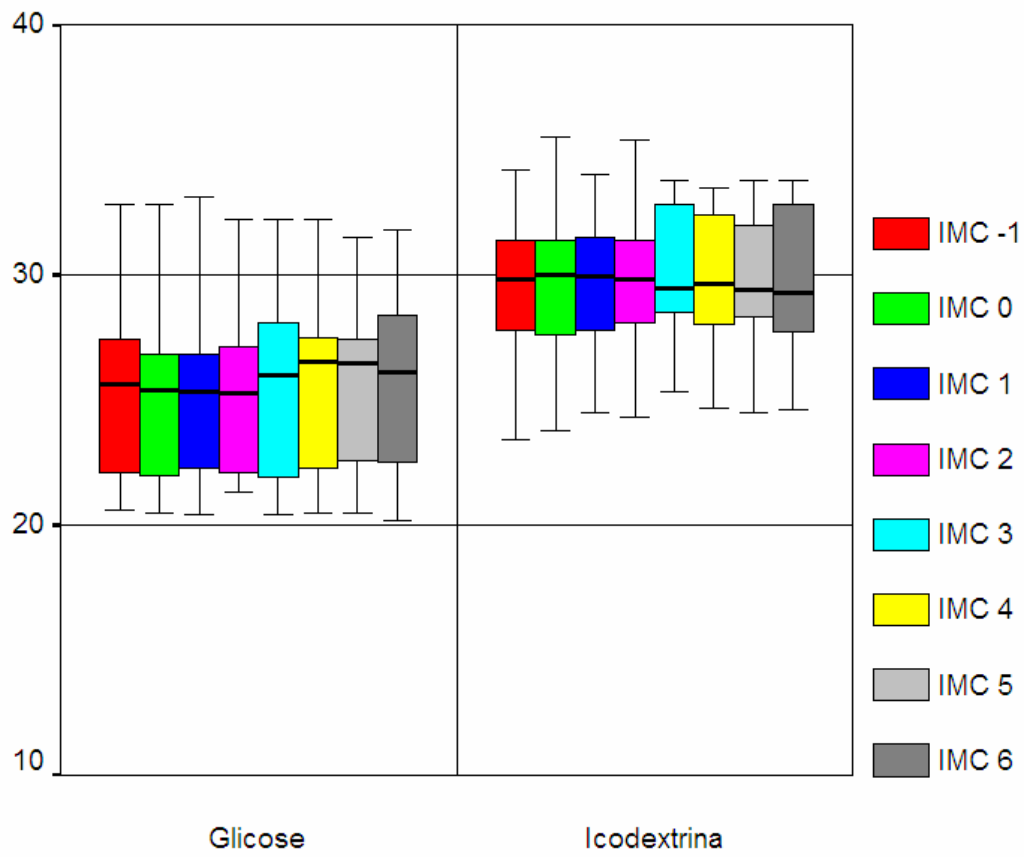
A análise preliminar das características clínicas dos doentes randomizados apresentou uma boa homogeneidade entre os grupos, exceto pelo índice de massa corporal que está significativamente mais elevado no grupo Estudo. A comparação detalhada dessas variáveis clínicas entre os grupos encontra-se na tabela seguinte:

Tabela 6. Comparação das características clínicas na visita inicial.

Variável	Grupo Controle	Grupo Estudo	p
Tempo em Diálise (meses)	31,2±30	57,1±51	0,1
Índice de Karnofsky	83,3	83,3	1
Índice de Charlson	3,60±1,9	3,87±2,1	0,72
SGA	8,8±1,6	9,0±1,4	0,72
IMC	24,9±5,2	28,2±3,2	0,045
PAS (mmHg)	135±19,5	137,7±19,5	0,71
PAD (mmHg)	84,3±13,4	89,3±12	0,29
Pressão de pulso (mmHg)	50,7±16,8	48,3±12,8	0,67
PET			0,69
Alto	13,3%	13,3%	
Médio-Alto	66,7%	57,3%	
Médio-Baixo	20%	33,3%	
Diurese Residual	745±610	447±603	0,23
UF total	522±226	519±720	0,99
UF longa permanência	-191±406	105±728	0,21
Carga de glicose	240±58	251±60	0,62
Uso iECA	20%	20%	1
Uso B bloq	33,3%	26,7%	0,69
Uso Estatina	20%	26,7%	0,66
Uso BRA	26,7%	26,7%	1
Uso AAS	20%	13,3%	0,62

Um possível fator de confusão é que a menor exposição à glicose possa reduzir o peso corporal dos pacientes randomizados para o grupo Estudo e interferir diretamente na resistência insulínica desses doentes. Assim, avaliamos a evolução do IMC entre os grupos até a sexta visita do estudo. Entretanto, nessa análise preliminar não notamos mudança significativa do peso dos pacientes em qualquer um dos grupos até a visita número 06.

Figura 07. Evolução da média do Índice de Massa Corporal (IMC) nas primeiras 8 visitas do estudo.



7. CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS

O protocolo do estudo está registrado no *clinicaltrials.gov* e pode ser acessado no endereço eletrônico <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01021878>

Atividades extras

Um prontuário eletrônico (CRF- *Case Report Form*) foi desenvolvido especificamente para o estudo e disponibilizado a todos os centros participantes. Todos os dados referentes as 17 visitas previstas no protocolo serão armazenados nesse banco de dados online e exportados para análise estatística no final do estudo. O endereço eletrônico do CRF pode ser encontrado no endereço: www.starch.com.br.

Dificuldades do estudo

Inclusão de novos centros: Optamos no início do estudo que o protocolo fosse submetido para o Comitê de Ética Local de cada centro participante, para evitar a demora que antigamente marcava o envio de projetos para a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Entretanto, a aprovação em cada CEP depende de particularidades locais e foi responsável pelo atraso considerável no andamento do estudo. Quando a aprovação do projeto ocorria uma visita inaugural ao centro era agendada. Nessa visita era apresentado o protocolo para toda a equipe médica do centro e posteriormente ministrado uma palestra com revisão da literatura sobre tema relacionado ao objetivo principal do estudo para toda comunidade local, que incluía médicos, residentes, enfermeiros, outros profissionais da saúde e alunos da graduação.

Desistência de centros: Quatro centros abandonaram o estudo antes mesmo de enviarem o projeto ao CEP. A principal razão da desistência foi relacionada a fatores econômicos: esse não é um estudo patrocinado pela indústria e não há a possibilidade de remunerar o pesquisador do centro pela sua participação. Importante ressaltar que todos os pesquisadores convidados foram informados, desde o convite inicial realizado no Congresso Brasileiro de Nefrologia em 2008, sobre as condições financeiras e política de remuneração do estudo.

Dificuldade na inclusão de pacientes: Dois centros apresentaram dificuldades na inclusão de pacientes por aceitação desses. O principal motivo da rejeição pelos doentes, segundo os pesquisadores locais desses centros, é devido a necessidade de comparecer duas vezes no mês ao centro de diálise para as visitas do estudo (rotineiramente visitam o centro somente uma vez), coleta de exames laboratoriais em todas as visitas (normalmente realizam somente uma coleta mensal) e a possibilidade de ficar no grupo controle com a

cavidade úmida nos indivíduos cuja prescrição original utiliza cavidade seca ou drenagem no meio do dia.

A orientação aos centros participantes é que, para a inclusão de novos pacientes, dêem preferência àqueles que já possuam uma prescrição com cavidade úmida. Na ausência de pacientes com essa prescrição convidar pacientes que realizem drenagem da cavidade no meio do dia e somente como última opção incluir doentes que permaneçam com cavidade seca. Tal cuidado se deve basicamente a 2 situações clínicas potencialmente possíveis: a piora do controle volêmico no grupo controle (maior reabsorção de líquido durante a longa permanência) e a maior exposição da membrana peritoneal à solução de glicose.

Perspectivas Futuras: Dois centros ainda aguardam aprovação do CEP. A perspectiva é que todos os pacientes sejam incluídos no estudo até o final do ano de 2011.

8. CONCLUSÃO

Apresentamos o andamento do primeiro estudo clínico multicêntrico e randomizado desenhado para avaliar o efeito de soluções de DP sem glicose no metabolismo de carboidratos em pacientes não diabéticos em APD. A previsão é de que o recrutamento de pacientes para a análise interina de resultados finalize ao fim do ano de 2011.

9. REFERÊNCIAS

1. Sociedade_Brasileira_Nefrologia. Censo 2010.
2. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us? *Kidney Int Suppl.* 2006 Nov(103):S3-11.
3. Twardoeski Z, Nolph K, Khanna R, Prowant B, Ryan L, Moore H, et al. Peritoneal Equilibration Test. *Peritoneal Dialysis International.* 1987
7:138-48.
4. McIntyre CW. Update on peritoneal dialysis solutions. *Kidney Int.* 2007 Mar;71(6):486-90.
5. Di Paolo N, Sacchi G. Peritoneal vascular changes in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): an in vivo model for the study of diabetic microangiopathy. *Perit Dial Int.* 1989;9(1):41-5.
6. Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Wang AY, Heimbürger O, Lindholm B. Chronic inflammation in peritoneal dialysis: the search for the holy grail? *Perit Dial Int.* 2004 Jul-Aug;24(4):327-39.
7. Chen HY, Kao TW, Huang JW, Chu TS, Wu KD. Correlation of metabolic syndrome with residual renal function, solute transport rate and peritoneal solute clearance in chronic peritoneal dialysis patients. *Blood Purif.* 2008;26(2):138-44.
8. Avram MM, Fein PA, Antignani A, Mittman N, Mushnick RA, Lustig AR, et al. Cholesterol and lipid disturbances in renal disease: the natural history of uremic dyslipidemia and the impact of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med.* 1989 Nov;87(5N):55N-60N.
9. Delarue J, Maingourd C, Lamisse F, Garrigue MA, Bagros P, Couet C. Glucose oxidation after a peritoneal and an oral glucose load in dialyzed patients. *Kidney Int.* 1994 Apr;45(4):1147-52.
10. Chan A, Flores C, Fan SL. Elevated HbA1c in Peritoneal Dialysis Patients Without Diabetes Mellitus. *Perit Dial Int.* 2006 Nov-Dec;26(6):718-20.
11. Chowdhury TA, Lasker SS. Elevated glycated haemoglobin in non-diabetic patients is associated with an increased mortality in myocardial infarction. *Postgrad Med J.* 1998 Aug;74(874):480-1.
12. Goode KM, John J, Rigby AS, Kilpatrick ES, Atkin S, Bragadeesh T, et al. Elevated Glycated Haemoglobin is a Strong Predictor of Mortality in Patients with Left Ventricular

Systolic Dysfunction who are not receiving treatment for Diabetes Mellitus. *Heart*. 2009 Mar 3.

13. Menon V, Greene T, Pereira AA, Wang X, Beck GJ, Kusek JW, et al. Glycosylated hemoglobin and mortality in patients with nondiabetic chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Nov;16(11):3411-7.

14. Siamopoulos KC, Elisaf MS, Bairaktari HT, Pappas MB, Sferopoulos GD, Nikolakakis NG. Lipid parameters including lipoprotein (a) in patients undergoing CAPD and hemodialysis. *Perit Dial Int*. 1995 Oct-Dec;15(8):342-7.

15. Chawla V, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Sarnak MJ, et al. Hyperlipidemia and long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Sep;5(9):1582-7.

16. Habib AN, Baird BC, Leyboldt JK, Cheung AK, Goldfarb-Rumyantzev AS. The association of lipid levels with mortality in patients on chronic peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Oct;21(10):2881-92.

17. Wheeler DC. Should hyperlipidaemia in dialysis patients be treated? *Nephrol Dial Transplant*. 1997 Jan;12(1):19-21.

18. Attman PO, Samuelsson OG, Moberly J, Johansson AC, Ljungman S, Weiss LG, et al. Apolipoprotein B-containing lipoproteins in renal failure: the relation to mode of dialysis. *Kidney Int*. 1999 Apr;55(4):1536-42.

19. Moberly JB, Mujais S, Gehr T, Hamburger R, Sprague S, Kucharski A, et al. Pharmacokinetics of icodextrin in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl*. 2002 Oct(81):S23-33.

20. Johansson AC, Samuelsson O, Attman PO, Haraldsson B, Moberly J, Knight-Gibson C, et al. Dyslipidemia in peritoneal dialysis--relation to dialytic variables. *Perit Dial Int*. 2000 May-Jun;20(3):306-14.

21. Bredie SJ, Bosch FH, Demacker PN, Stalenhoef AF, van Leusen R. Effects of peritoneal dialysis with an overnight icodextrin dwell on parameters of glucose and lipid metabolism. *Perit Dial Int*. 2001 May-Jun;21(3):275-81.

22. Gokal R, Mistry CD, Peers EM. Peritonitis occurrence in a multicenter study of icodextrin and glucose in CAPD. MIDAS Study Group. Multicenter Investigation of Icodextrin in Ambulatory Dialysis. *Perit Dial Int*. 1995 Jul-Sep;15(6):226-30.

23. Plum J, Gentile S, Verger C, Brunkhorst R, Bahner U, Faller B, et al. Efficacy and safety of a 7.5% icodextrin peritoneal dialysis solution in patients treated with automated peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2002 Apr;39(4):862-71.
24. Johnson DW, Arndt M, O'Shea A, Watt R, Hamilton J, Vincent K. Icodextrin as salvage therapy in peritoneal dialysis patients with refractory fluid overload. *BMC Nephrol.* 2001 Dec 3;2:2.
25. Amici G, Orrasch M, Da Rin G, Bocci C. Hyperinsulinism reduction associated with icodextrin treatment in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 2001;17:80-3.

10. ANEXOS

ANEXO 10.1

SGA

1: bem nutrido

2: desnutrição leve a moderada

3: desnutrição severa

CÁLCULO DO SGA

01) Perda de peso

Sem perda ou ganho 1

Entre 0 e 5% 2

5 a 10% 3

10 a 15% 4

Maior que 15% 5

02) Ingesta dietética

Sem alteração 1

Dieta sólida sub-ótima 2

Dieta líquida total ou redução moderada da dieta 3

Dieta líquida hipocalórica 4

Ausente 5

03) Sintomas gastrointestinais

Sem sintomas 1

Náuseas 2

Vômitos ou sintomas moderados 3

Diarreia 4

Anorexia grave 5

04) Capacidade funcional (relacionado à nutrição)

Nenhuma 1

Dificuldade leve para deambular 2

Dificuldade com atividades normais 3

Atividade leve 4

Pouca ou nenhuma atividade, sentado a maior parte do tempo. 5

05) Comorbidades

Tempo em diálise < 12 meses 1

1 a 2 anos em diálise ou comorbidade leve 2

2 a 4 anos em diálise ou idade > 75a ou comorbidade moderada 3

Diálise há mais de 4 anos ou comorbidade severa 4

Comorbidades múltiplas e severas 5

06) Redução do tecido adiposo subcutâneo

Nenhum 1

2

Moderado 3

4

Severo 5

07) Sinais de desgaste muscular

Nenhum 1

2

Moderado 3

Severo

4

5

ANEXO 10.2

1. Em geral você diria que sua saúde é:	
Excelente	
Muito boa	
Boa	
Ruim	
Muito ruim	
2. Comparado há um ano atrás como você classificaria a sua saúde em geral, agora?	
Muito melhor agora do que um ano atrás	
Um pouco melhor agora do que um ano atrás	
Quase a mesma de um ano atrás	
Um pouco pior agora do que um ano atrás	
Muito pior agora do que um ano atrás	
3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?	
3a. Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos?	
Sim, dificulta muito	
Sim, dificulta um pouco	
Não, não dificulta de modo algum	
3b. Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola e varrer a casa?	
Sim, dificulta muito	
Sim, dificulta um pouco	

Não, não dificulta de modo algum	
3c. Levantar ou carregar mantimentos?	
Sim, dificulta muito	
Sim, dificulta um pouco	
Não, não dificulta de modo algum	
3d. Subir vários lances de escada?	
Sim, dificulta muito	
Sim, dificulta um pouco	
Não, não dificulta de modo algum	
3e. Subir um lance de escada?	
Sim, dificulta muito	
Sim, dificulta um pouco	
Não, não dificulta de modo algum	
3f. Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se?	
Sim, dificulta muito	
Sim, dificulta um pouco	
Não, não dificulta de modo algum	
3g. Andar mais de um quilômetro?	
Sim, dificulta muito	
Sim, dificulta um pouco	
Não, não dificulta de modo algum	
3h. Andar vários quarteirões?	
Sim, dificulta muito	
Sim, dificulta um pouco	

Não, não dificulta de modo algum	
3i. Andar um quarteirão?	
Sim, dificulta muito	
Sim, dificulta um pouco	
Não, não dificulta de modo algum	
3j. Tomar banho ou vestir-se?	
Sim, dificulta muito	
Sim, dificulta um pouco	
Não, não dificulta de modo algum	
4. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho, ou com alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde física?	
4a. Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho e a outras atividades?	
Sim	
Não	
4b. Realizou menos tarefas do que gostaria?	
Sim	
Não	
4c. Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	
Sim	
Não	
4d. Teve dificuldades de fazer seu trabalho ou outras atividades (por exemplo, necessitou de esforço extra)	
Sim	

Não	
5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho, ou com alguma atividade diária regular, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso) ?	
5a. Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho e a outras atividades?	
Sim	
Não	
5b. Realizou menos tarefas do que gostaria?	
Sim	
Não	
5c. Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	
Sim	
Não	
6. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à sua família, vizinhos, amigos ou grupos?	
De forma nenhuma	
Ligeiramente	
Moderadamente	
Bastante	
Extremamente	
7. Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?	
Nenhuma	
Muito leve	

Leve	
Moderada	
Grave	
Muito grave	
8. Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho, fora de casa e dentro de casa) ?	
De maneira alguma	
Um pouco	
Moderadamente	
Bastante	
9. Essas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você, durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor de uma resposta que mais se aproxime da maneira que você se sente. Em relação às últimas 4 semanas.	
9a. Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	
Todo tempo	
A maior parte do tempo	
Uma boa parte do tempo	
Alguma parte do tempo	
Pequena parte do tempo	
Nunca	
9b. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	
Todo tempo	
A maior parte do tempo	
Uma boa parte do tempo	

Alguma parte do tempo	
Pequena parte do tempo	
Nunca	
9c. Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	
Todo tempo	
A maior parte do tempo	
Uma boa parte do tempo	
Alguma parte do tempo	
Pequena parte do tempo	
Nunca	
9d. Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	
Todo tempo	
A maior parte do tempo	
Uma boa parte do tempo	
Alguma parte do tempo	
Pequena parte do tempo	
Nunca	
9e. Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	
A maior parte do tempo	
Uma boa parte do tempo	
Alguma parte do tempo	
Pequena parte do tempo	
Nunca	
9f. Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	

Todo tempo	
A maior parte do tempo	
Uma boa parte do tempo	
Alguma parte do tempo	
Pequena parte do tempo	
Nunca	
9g. Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	
Todo tempo	
A maior parte do tempo	
Uma boa parte do tempo	
Alguma parte do tempo	
Pequena parte do tempo	
Nunca	
9h. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	
Todo tempo	
A maior parte do tempo	
Uma boa parte do tempo	
Alguma parte do tempo	
Pequena parte do tempo	
Nunca	
9i. Quanto tempo você tem se sentido cansado?	
Todo tempo	
A maior parte do tempo	
Uma boa parte do tempo	

Alguma parte do tempo	
Pequena parte do tempo	
Nunca	
10. Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (visitar amigos, parentes,...)	
Todo tempo	
A maior parte do tempo	
Uma boa parte do tempo	
Alguma parte do tempo	
Pequena parte do tempo	
Nunca	
11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?	
11a. Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente do que as outras pessoas.	
Definitivamente verdadeira	
A maioria das vezes verdadeira	
Não sei	
A maioria das vezes falsa	
Definitivamente falsa	
11b. Eu sou tão saudável quanto qualquer outra pessoa que eu conheço.	
Definitivamente verdadeira	
A maioria das vezes verdadeira	
Não sei	
A maioria das vezes falsa	

Definitivamente falsa	
11c. Eu acho que minha saúde vai piorar	
Definitivamente verdadeira	
A maioria das vezes verdadeira	
Não sei	
A maioria das vezes falsa	
Definitivamente falsa	
11d. A minha saúde é excelente	
Definitivamente verdadeira	
A maioria das vezes verdadeira	
Não sei	
A maioria das vezes falsa	
Definitivamente falsa	

ANEXO 10.3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Eu _____,
de nacionalidade _____, estado civil _____,
idade _____ anos, de profissão atual _____, residente
no endereço _____
e com documento (RG ou CPF) _____, estou sendo convidado a
participar de um estudo denominado **STARCH**, cujos objetivos são comparar o efeito de
uma nova solução (líquido) de diálise peritoneal que não contém glicose (açúcar) em
comparação com as soluções que utilizo rotineiramente e que são ricas em glicose para
verificar os efeitos dessa nova solução sobre os níveis de um hormônio chamado insulina e
de glicose (açúcar) no meu sangue.

Para participar deste estudo aceito ser sorteado para: 1. manter meu tratamento atual
ou 2. mudar durante o tempo do estudo (1 ano) para a realização de uma troca de diálise
usando uma nova solução de diálise peritoneal que não contém glicose no lugar da bolsa
com glicose a qual já faço uso regularmente. Durante os 12 meses do estudo fui informado
que terei que comparecer a 17 consultas (5 consultas a mais do que eu normalmente realizo
na clínica) onde serei examinado e que exames de sangue e do meu líquido de diálise serão
colhidos para análise em todas as visitas.

Fui alertado de que, da pesquisa a se realizar, posso esperar alguns benefícios, tais
como: terei um controle mais fácil na remoção de líquidos do corpo, ocasionando menor
inchaço e melhor controle da pressão arterial além de receber uma quantidade menor de
glicose diariamente diminuindo o risco de alterações dos níveis sanguíneos de colesterol e
triglicérides.

Recebi, por outro lado, os esclarecimentos necessários sobre os possíveis desconfortos
e riscos decorrentes do estudo, levando-se em conta que é uma pesquisa, e os resultados
positivos ou negativos somente serão obtidos após a sua realização. Assim, eventualmente
posso apresentar descamação da pele, que na maioria dos casos é de leve intensidade mas
que raramente pode ser intensa e necessitar de tratamento medicamentoso; inflamação do
peritônio não infecciosa que pode causar turvação do líquido, dor abdominal, náuseas,
vômitos e diarreia e que me impedirá de continuar utilizando a nova solução tendo que
retornar ao tratamento convencional.

Estou ciente de que minha privacidade será respeitada, ou seja, meu nome ou qualquer
outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, me identificar, será mantido em
sigilo.

Também fui informado de que posso me recusar a participar do estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que venho recebendo. Foi-me esclarecido, igualmente, que eu posso optar por métodos alternativos que são: manter o meu tratamento atual utilizando somente bolsas que contenham glicose ou solicitar minha transferência para hemodiálise.

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são o Dr. Roberto Pecoits-Filho e Thyago Proença de Moraes vinculados a Pontifícia Universidade Católica do Paraná e Fundação pró-Renal e com eles poderei manter contato pelos telefones (41) 99826800 Dr. Roberto Pecoits e (41) 96479014 Thyago Proença de Moraes.

É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas conseqüências, enfim, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da minha participação.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

No entanto, caso eu tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento em dinheiro com emissão de um comprovante por escrito dos gastos e realizado pelos investigadores do estudo. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da minha participação no estudo, serei devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Curitiba, ____/____/____

Assinatura e nome em letra de forma do paciente

Assinatura e nome em letra de forma do pesquisador responsável

ANEXO 10.4

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ**
Núcleo de Bioética
Comitê de Ética em Pesquisa
Ciência com Consciência

PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROTOCOLO DE PESQUISA

Parecer Nº **0003151/09** Protocolo CEP Nº **5164**
Grupo **III**
Versão **2**

Título do projeto **STARCH – ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO, ABERTO E MULTICENTRICO PARA ANÁLISE DA RESISTÊNCIA INSULÍNICA A**
Protocolo CONEP **0295.0.084.000-09** Pesquisador responsável **Roberto Pecoits Filho**
Instituição **PUCPR-CCBS - Curitiba**

Objetivos

GERAL - Avaliar as alterações no index HOMA quando pacientes não-diabéticos em diálise peritoneal automatizada são expostos a icodextrina 7,5% na longa permanência comparado com as produzidas pela glicose 2,5% também durante a longa permanência.

ESPECÍFICOS -

- Analisar como objetivos secundários de eficácia e custo-efetividade o que se segue: Insulina plasmática, Hemoglobina glicada, Lipídeos séricos, MEDTRONIC Continuous subcutaneous glucose monitoring system, Índice de Massa Corporal, Peso seco, pressão arterial sistólica, Pressão arterial diastólica, Albumina sérica, Proteínas totais, SGA (Subjective Global Assessment), Número de hospitalizações, Tempo até hospitalização, Tempo de hospitalização, Tempo até peritonite, Drop-out entre os grupos, Número de drogas anti-hipertensivas utilizadas, Custo em cada terapia, Custo das medicações anti-hipertensivas, Qualidade de vida, Índice de desnutrição-inflamação, catabolismo proteico – PNA, Glicemia de jejum, Ultrafiltração na longa permanência, Ultrafiltração total.

Comentários e considerações

O projeto de pesquisa sob análise segue os princípios éticos necessários para a efetivação de uma pesquisa científica.

Termo de consentimento livre e esclarecido e/ou Termo de compromisso para uso de dados.

O documento está em condições de ser aplicado.

Conclusões

Com relevância social e científica demonstrada inequivocamente e por seguir as normas de boas práticas em pesquisa clínica encontra-se o projeto apto a dar seguimento ao estudo proposto, estando aprovado.




Parecer Nº **0003151/09**

Protocolo CEP Nº **5164**

Título do projeto **STARCH – ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO, ABERTO E MULTICENTRICO PARA ANÁLISE DA RESISTÊNCIA INSULÍNICA A**

Grupo **III**
Versão **2**

Protocolo CONEP **0295.0.084.000-09**

Pesquisador responsável **Roberto Pecoits Filho**

Instituição **PUCPR-CCBS - Curitiba**

Devido ao exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR, de acordo com as exigências das Resoluções Nacionais 196/96 e demais relacionadas a pesquisas envolvendo seres humanos, em reunião realizada no dia: **02/09/2009**, manifesta-se por considerar o projeto **Aprovado**.

Situação Aprovado

Lembramos aos senhores pesquisadores que, no cumprimento da Resolução 196/96, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deverá receber relatórios anuais sobre o andamento do estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento deste Comitê. Sallentamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do estudo. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP-PUCPR de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificado e as suas justificativas. Se a pesquisa, ou parte dela for realizada em outras instituições, cabe ao pesquisador não iniciá-la antes de receber a autorização formal para a sua realização. O documento que autoriza o início da pesquisa deve ser carimbado e assinado pelo responsável da instituição e deve ser mantido em poder do pesquisador responsável, podendo ser requerido por este CEP em qualquer tempo.

Curitiba, 02 de Setembro de 2009.



Prof. Dr. Sergio Surugi de Siqueira
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
PUC PR



ANEXO 10.5

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA PARALELA

10.5.1 CAPÍTULOS DE LIVRO

- Distúrbios Metabólicos em Nefrologia - Lesão Renal Aguda. In: Francisco Juarez Karkow. (Org.). Tratado de Metabolismo Humano. 1 ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio Ltda, 2010, v. , p. 867-879.
- Diálise Peritoneal. In: Miguel Carlos Riella. (Org.). Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010, v. , p. 1032-1046.
- Inflamación y riesgo cardiovascular en diálisis peritoneal. In: Jesus Montenegro Martínez. (Org.). Tratado de Diálisis Peritoneal. 1 ed. Madrid: ELSEVIER, 2009, v. , p. 361-378.
- Acompanhamento Laboratorial do Paciente em Diálise Peritoneal (1). In: Gianna Mastroianni Kirsztajn. (Org.). Diagnóstico Laboratorial em nefrologia. 1 ed. São Paulo: Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda, 2009, v. , p. 268-273.
- Acompanhamento Laboratorial do Paciente em Diálise Peritoneal (2). In: Gianna Mastroianni Kirsztajn. (Org.). Diagnóstico Laboratorial em Nefrologia. 1 ed. São Paulo: Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda, 2009, v. , p. 274-280.

10.5.2 ARTIGOS COMPLETOS PUBLICADOS

- **Moraes, TP**; Fortes, P et al. Comparative analysis of lipid and glucose metabolism biomarkers in non-diabetic hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 33, p. 173-179, 2011.
- Leinig, CE. ; **Moraes, TP**, et al. Predictive Value of Malnutrition Markers for Mortality in Peritoneal Dialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition*, v.21, p. 176-183, 2010.
- **Moraes, TP**; Bucharles, SGE, et al. 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.
- **Moraes, TP**; Pecoits-Filho, R.F. et al. Peritoneal dialysis in Brazil: 25 years experience in a single center. *Peritoneal Dialysis International*, v. 29, p. 492-498, 2009.
- Fortes, P.; **Moraes, TP** et al. Insulin Resistance and Glucose Homeostasis in Peritoneal Dialysis. *Peritoneal Dialysis International*, v. 29, p. 145-148, 2009.
- **Moraes, TP**; Pecoits-Filho, R.F. Metabolic Impact of Peritoneal Dialysis. *Contributions to Nephrology*, v. 163, p. 117-123, 2009.

10.5.3 RESUMOS PUBLICADOS EM ANAIS DE CONGRESSOS

- MORAES, T. P. ; Ribeiro,S.C. ; SERGIO, ; RIELLA, M.C. ; PECOITS-FILHO, R.F. . Low Calcium Peritoneal Dialysis Solutions Improve Mineral Metabolism Parameters in Patients with Low PTH levels. In: The 13th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis, 2010, Cidade do México. Abstracts of the 13th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis. Milton : Multimed INC, 2010. v. 30. p. S11.
- MORAES, T. P. ; Pierri, J ; RIELLA, M.C. ; CAROLINO, ; PECOITS-FILHO, R.F. . Rationale and Design of STARCH - a Study to Evaluate the Effects of Icodextrin Versus 2.5% Dianeal Used for the Long Dwell in Automated Peritoneal Dialysis: A Randomized, Open Label Clinical Trial to Analyze Insulin Resistance Using the HOMA Index in Prevalent Nondiabetic Patients. In: The 13th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis, 2010, Cidade do México. Abstracts of the 13th Congress of The International Society for Peritoneal Dialysis. Milton : Multimed INC, 2010. v. 30. p. S44.
- JULIANA, ; SILVA, M.M. ; RIELLA, M.C. ; PECOITS-FILHO, R.F. ; MORAES, T. P. . Vancomycin-Resistant Enterococcus (VRE) Peritonitis. In: The 13th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis, 2010, Cidade do México. Abstracts of the 13th Congress of The International Society for Peritoneal Dialysis. Milton : Multimed INC, 2010. v. 30. p. S%
- MORAES, T. P. ; Ribeiro,S.C. ; RIELLA, M.C. ; PECOITS-FILHO, R.F. . Conversão de pacientes com valores de PTH inferiores a 150 pg para solução de cálcio 2,5 mEq/L é efetivo no controle do metabolismo mineral. In: Latin American Chapter/ISPD, 2009, Foz do Iguaçu. SINOPSIS DEL 2 ENCUESTRO LATINOAMERICANO DE LA ISPD. Milton, Ontario Canada : Multimed Inc, 2009. v. 29.
- MORAES, T. P. ; Pierri, J ; FUERBRINGER, R. ; Ribeiro,S.C. ; RIELLA, M.C. ; PECOITS-FILHO, R.F. . Impacto negativo do cuidador na taxa de peritonites de um único centro. In: Latin Amercian Chapter /ISPD, 2009, Foz do Iguaçu. SINOPSIS DEL 2 ENCUESTRO LATINOAMERICANO DE LA ISPD. Milton, Ontario Canada : Multimedia Inc, 2009. v. 29. p. S4.
- MORAES, T. P. ; Ribeiro,S.C. ; FUERBRINGER, R. ; PECOITS-FILHO, R.F. ; RIELLA, M.C. . Trends Over Time in Peritonitis Rate and Causes: A Single-Center Analysis of 25 Years of Experience. In: The 12th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis, 2008, Istambul. Peritoneal Dialysis International. Milton ON Canada : Multimed Inc, 2008. v. 28. p. S36-S36.

- SILVA, E. K. ; MORAES, T. P. ; PASQUAL, D.D. ; LOBO, Y. S. ; VAVRUK, A. M. ; BAGGIO, L. ; DOURADO, V. A. ; BERALDO, R. M. ; ZANARDINI, C. S. B. ; DIAS, M. C. . Rejeição à Diálise Peritoneal dos Pacientes Submetidos a Hemodiálise em um Único Centro Brasileiro. In: XIV Congresso Brasileiro de Enfermagem em Nefrologia, 2008, Curitiba. Jornal Brasileiro de Nefrologia. São Paulo : TecArt, 2008. v. 30. p. 252-252.
- MORAES, T. P. ; Ribeiro,S.C. ; RIGO, M. ; PECOITS-FILHO, R.F. ; RIELLA, M.C. . Perfil de membrana peritoneal: Análise de 175 pacientes de um único centro do Brasil. In: XXIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, 2008, Curitiba. Jornal Brasileiro de Nefrologia. São Paulo : TecArt, 2008. v. 30. p. 150-150.
- Ribeiro,S.C. ; MORAES, T. P. ; SILVA, M.M. ; FUERBRINGER, R. ; PASQUAL, D.D. ; PECOITS-FILHO, R.F. ; RIELLA, M.C. . Peritonite em 25 anos de experiência: Análise de um único centro brasileiro. In: XXIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, 2008, Curitiba. Jornal Brasileiro de Nefrologia. São Paulo : TecArt, 2008. v. 30. p. 150-150.
- LADCHUMANANANDASIVAM, F. R. ; MENEZES, D. A. ; MOURA, E. M. ; MEDEIROS, R. N. ; PEIXOTO, D. R. ; CAMPOS, R. P. ; Ribeiro,S.C. ; SILVA, M.M. ; MORAES, T. P. ; RIELLA, M.C. . Peritonite por Candida parapsilosis, relato de 4 casos em um único centro. In: XXIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, 2008, Curitiba. Jornal Brasileiro de Nefrologia. São Paulo : TecArt, 2008. v. 30. p. 149-149.
- NIHI, M. M. ; URBANINSKI, J. ; KARAM, S. ; BASSO, E. C. ; PICCOLI, A. P. ; CARDOSO, G. C. ; MORAES, T. P. . Controle da Hiperfosfatemia nos pacientes em diálise peritoneal através de educação nutricional. In: XXIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, 2008, Curitiba. Jornal Brasileiro de Nefrologia. São Paulo : TecArt, 2008. v. 30. p. 135-135.
- LEINIG, C. ; MORAES, T. P. ; Ribeiro,S.C. ; RIELLA, M.C. ; OLANDOSKI, M. ; MARTINS, C. ; PECOITS-FILHO, R.F. . Impacto independente de marcadores do estado nutricional na sobrevida de pacientes em diálise peritoneal. In: XXIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, 2008, Curitiba. Jornal Brasileiro de Nefrologia. São Paulo : TecArt, 2008. v. 30. p. 196-197.
- MORAES, T.P.; Ribeiro,S.C. ; RIGO, M. ; SILVA, M.M. ; TEIXEIRA, P.S. ; FUERBRINGER, R. ; PASQUAL, D.D. ; PECOITS-FILHO, R.F. ; RIELLA, M.C. . Análise dos 25 de diálise peritoneal em Curitiba:. In: II Congresso Sul Brasileiro de Nefrologia, 2007, Bento Gonçalves. Jornal Brasileiro de nefrologia, 2007. v. 29. p. 07-07.