



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

DOUTORADO – 2009/2013

**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

2013

THYAGO PROENÇA DE MORAES

**STARCH – ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO PARA ANALISAR O IMPACTO DA
ICODEXTRINA NA RESISTÊNCIA INSULÍNICA DE PACIENTES NÃO DIABÉTICOS
EM DIÁLISE PERITONEAL AUTOMATIZADA PELO ÍNDICE HOMA**

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

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pecoits-Filho

CURITIBA

2013

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 o início da sua graduação em nefrologia na área de diálise peritoneal. Em 2012 recebeu o título de Fellow da Universidade de Nottingham. Atualmente é supervisor da residência de Clínica Médica do Hospital Universitário Cajuru em Curitiba, Coordenador da Disciplina de Nefrologia do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, colaborador no Ambulatório de Nefrologia da PUCPR, gerente de projeto do estudo multicêntrico nacional de diálise peritoneal - BRAZPD II e Conselheiro para a América Latina da Sociedade Internacional de Diálise Peritoneal.

Dedicatória

À minha esposa Silvia Carreira Ribeiro que, embora imperceptível para os olhos da maioria, foi quem esteve ao meu lado durante todas as dificuldades dos últimos anos. Sozinha nas minhas não infrequentes ausências, e com duas crianças para cuidar permitiu que eu tivesse tranquilidade para exercer todas as minhas atividades profissionais.

Às minhas filhas Isabel e Beatriz que são a razão da minha existência.

e aos meus pais Gilberto e Ana por terem dado a possibilidade e condições de chegar até aqui.

Agradecimentos

Ao meu professor, orientador e amigo Dr. Roberto Pecoits Filho pelas inúmeras oportunidades que me oferece e ofereceu ao longo da carreira, pelo exemplo científico e acadêmico que guiou meu estilo de trabalho e principalmente pela parceria nos diversos percalços que enfrentamos constantemente.

À BAXTER não somente pelo patrocínio do estudo mas pela parceria de vários anos. Em especial agradeço determinadas pessoas, algumas das quais hoje seguem seus caminhos longe da empresa, e que foram fundamentais em determinado momento: Christiane Pedreira, Telma Conessa, Marcio Alvarenga, Rita de Cássia Abreu, Reisila Tonaco, Francisco Fabrini, Marisa Souza, Graziella Malzoni, Andreza Pauleti, Angela Rivera e Sarah Prichard.

Aos meus colaboradores de todos os centros participantes do Brasil, que trabalharam por amizade e sem nenhum estímulo financeiro. Em especial Dra. Mauria Eugênia, Dra. Maria Cláudia, Enf. Bárbara Moretto, Dra. Jacqueline Caramori e Dra. Daniela Ponce, Dr. Kleyton Bastos e Dra Tassiana Costa, Dr. Sebastião Ferreira Filho, Dr. Sérgio Wyton, Dr. Braulio Figueiredo e Danyelle Romana, Dr. Dirceu Reis, Dra. Gina Moreno, Dr. Miguel Riella, Dr. Helio Vida Cassi e Dr. Gilson Biagini.

À prof. Márcia Olandoski não só pelos ensinamentos em estatística mas pelo trabalho árduo na criação do website para captação de dados do estudo.

Ao aluno Caio Deponte pela ajuda logística no transporte de amostras.

Ao Laboratório Diagnósticos do Brasil por ter compreendido a importância do projeto e realizado todas as análises bioquímicas do estudo.

Ao amigo e professor Carlos Aita pela intermediação e ajuda tanto na logística do transporte de amostras biológicas para Curitiba quanto nas análises bioquímicas das mesmas.

À amiga e coordenadora de Pesquisa Clínica Ludimila Guedim

Às enfermeiras Roseana Fuerbringer, Thais Leão e Jaqueline Pierri, e a técnica de diálise Cleyde, fundamentais no trabalho com os pacientes da Fundação Pró Renal.

Ao Dr. José Carolino Divino Filho que, junto com meu orientador, permitiu que eu fosse a pessoa a coordenar a estudo no Brasil.

E enfim a todos os pacientes que colaboraram de qualquer maneira com o estudo apesar de todas as dificuldades que passavam.

EPÍGRAFE

" O maior infortúnio do homem não é ignorar a existência da verdade, mas interpretar erroneamente a sua natureza"

Louis Claude de Saint-Martin

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS – Ácido acetilsalicílico

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

SGA – Análise Subjetiva Global

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TSR – Terapia de Substituição Renal

UF – Ultrafiltração

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Concentração sérica de glicose no decorrer do tempo após cargas iguais de glicose administradas via oral e intraperitoneal.....	04
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.....	05
Figura 3	Associação dos valores de HbA1c com mortalidade em pacientes não diabéticos com doença renal crônica.....	06
Figura 4	Orientações sobre o processo de coleta e armazenamento das amostras biológicas	17
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.....	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Clínicas Participantes com o Investigador Principal responsável pelo estudo em cada centro.....	11
Tabela 02	Esquema das atividades a serem realizadas em cada uma das 17 visitas previstas no estudo.....	15

RESUMO

As soluções de diálise peritoneal (DP) a base de glicose contribuem para a alta morbidade e mortalidade observada nos pacientes em DP principalmente devido a seu efeito no metabolismo de carboidratos. A resistência insulínica é um desses distúrbios do metabolismo de carboidratos que estão presentes nos pacientes com doença renal crônica estágio V e que é intensificada pelo início da DP, tendo sido associada com um aumento da mortalidade geral e cardiovascular. A maioria dos estudos avaliando resistência insulínica em DP tem como foco o paciente diabético e nenhum estudo clínico randomizado jamais avaliou o impacto da substituição da solução de glicose por icodextrina para reduzir a resistência insulínica em pacientes não diabéticos em DP.

Método: Este é um estudo de fase IV, multicêntrico, aberto, com randomização balanceada 1:1, com dois grupos paralelos e conduzido no Brasil. Pacientes alocados para o grupo intervenção foram tratados com 2 litros de icodextrina 7,5% durante a longa permanência e, durante a ciclodora noturna, com a prescrição normal composta de soluções a base de glicose. O grupo controle foi tratado com solução de glicose 2,5% na longa permanência. O desfecho clínico primário foi alteração na resistência insulínica medida pelo índice HOMA aos 90 dias. Desfechos secundários foram glicose de jejum, insulina, hemoglobina glicada, exposição a glicose e índice de massa corporal. O laboratório central foi cego enquanto realizava as análises laboratoriais.

Resultados: Sessenta pacientes foram randomizados ou para o grupo intervenção (n=33) ou controle (n=27). Não houve nenhum desbalanço em todas as covariáveis analisadas entre os grupos no início do seguimento. Após ajuste para os níveis do índice HOMA antes da intervenção, o grupo tratado com icodextrina teve os menores valores após a intervenção aos 90 dias em ambas as abordagens: Intenção de Tratar, 1.49(n=31; CI95%1.23-1.74) versus 1.89(n=27; CI95%1.62-2.17), F=4.643, p=0.036, η^2 =0.078; e Como Tratado 1.47(n=17; CI95%1.01-1.84) versus 2.18(n=17; CI95%1.81-2.55); F=7.488, p=0.010, η^2 =0.195). Nenhuma diferença significativa foi observada para HbA1c e glicose em jejum oral. Os níveis de insulina foram menores no grupo icodextrina na análise ITT (p=0.034) mas não na análise AT (p=0.06).

Conclusão: A substituição da glicose utilizada na longa permanência de pacientes por icodextrina reduziu a resistência insulínica medida pelo índice HOMA em pacientes não diabéticos em APD.

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

ABSTRACT

Glucose-based peritoneal dialysis (PD) solutions contribute to the high morbidity and mortality observed in PD patients mainly by its effect on carbohydrate metabolism. Insulin resistance is one of the carbohydrate disturbance presented in End-Stage renal disease patients and boosted by initiation of PD and has been associated with overall and cardiovascular mortality. Most studies on insulin resistance in PD focus on diabetic patients and no randomized clinical trial have ever assessed the impact of the substitution of glucose by icodextrin to reduce insulin resistance in non-diabetic PD patients.

Method: This is a phase IV, multicenter, open-label with balanced randomization (1:1) and with two parallel-groups study conducted in Brazil. Inclusion criteria were non-diabetic adult patients on automated peritoneal dialysis (APD) for at least 3 months on therapy prior to randomization. Patients assigned to the intervention group were treated with 2 liters of icodextrin 7.5% during the long dwell and, at night in the cyclor, a regular prescription with glucose-based PD solution only. The control group was treated with glucose 2.5% at the long dwell. The primary end-point was the change in insulin resistance measured by HOMA index at 90 days. Secondary outcomes were changes in fasting glucose, insulin serum levels, glycated hemoglobin and body mass index. The central laboratory was blinded during analysis.

Results: Sixty patients were randomly assigned to the intervention (n=33) or the control (n=27) group. There was no imbalance in any covariate between groups at baseline. After adjustment for pre-intervention HOMA index levels, the group treated with icodextrin had the lowest post-intervention levels at 90 days in both: Intention to Treat analysis 1.49(CI95%1.23-1.74) versus 1.89(CI95%1.62-2.17), $F=4.643$, $p=0.036$, partial $\eta^2 =0.078$; and in the As Treated analysis 1.47(CI95%1.01-1.84) versus 2.18(CI95%1.81-2.55); $F=7.488$, $p=0.010$, partial $\eta^2 =0.195$). No significant differences were observed for HbA1c and fasting glucose. Insulin levels were lower in icodextrin group in the ITT analysis ($p=0.034$) but not in the AT analysis ($p=0.060$).

Conclusion: The substitution of glucose by icodextrin for the long dwell in APD patients improved insulin resistance measured by HOMA index in non-diabetic patients.

Key-words: Peritoneal dialysis, icodextrin, carbohydrate metabolism, insulin resistance.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	01
1.1 Mortalidade nos Pacientes em Diálise	01
1.2 Diálise Peritoneal	02
1.3 Fisiologia da Diálise Peritoneal	02
1.4 Modalidades de Diálise Peritoneal	03
1.5 Soluções de Diálise Peritoneal a base de Glicose e sua interferência no Metabolismo de Carboidratos e Lipídios	04
1.6 Solução de Diálise Peritoneal sem Glicose – Icodextrina	06
1.7 Resistência Insulínica	07
1.7.1 Índice HOMA	08
1.8 Estudos Clínicos Randomizados com Icodextrina no Metabolismo de Carboidratos	08
2. OBJETIVOS	10
2.1 Objetivos Primários	10
2.2 Objetivos Secundários	10
3. METODOLOGIA	11
3.1 Cálculo do Tamanho da Amostra	11
3.2 Randomização	12
3.3 Critérios de Inclusão	12
3.4 Critérios de Exclusão	13
3.5 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	13
3.6 Protocolo de Visitas	13
3.6.1 Dados Clínicos	16

3.6.2 Exame Físico	16
3.6.3 Avaliação Nutricional	17
3.7 Metodologia Laboratorial	17
3.7.1 Glicose	18
3.7.2 Insulina	18
3.7.3 Índice HOMA	18
3.8 Teste de Equilíbrio Peritoneal	18
3.9 Análise Estatística	20
3.10 Hipótese	21
4. ARTIGO	22
5. CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS	45
6. CONCLUSÃO	46
7. REFERÊNCIAS	47
8. ANEXOS	52
8.1 SGA	52
8.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	54
8.3 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	56
8.4 Produção Bibliográfica Paralela	58
8.4.1 Capítulos de Livro	58
8.4.2 Artigos Completos Publicados	58
8.4.3 Artigos Aceitos para Publicação	59
8.4.4 Participação em Bancas de Conclusão	59
8.4.5 Prêmios e Títulos	59

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica tem sido reconhecida como um problema de saúde pública mundial (1). Com uma prevalência que tem aumentado progressivamente nos últimos anos, a DRC está associada a custos financeiros muito elevados e um prognóstico clínico desfavorável (1, 2). Sua definição é dada pela presença de lesão renal ou alteração da função renal por no mínimo 3 meses e independente da etiologia (3). Atualmente os pacientes são classificados de acordo com sua taxa de filtração glomerular (TFG) em 6 estágios: G1 - TFG >90mL/min por 1,73m²; G2 - TFG 60 a 89mL/min por 1,73m²; G3a - TFG 45 a 59mL/min por 1,73m²; G3b - 30 a 44mL/min por 1,73m²; G4 - TFG 15 a 29mL/min por 1,73m²; G5 - TFG<15mL/min por 1,73m² ou em tratamento dialítico. A estratificação da DRC em estágios é fundamental pois identifica subgrupos de pacientes que apresentam um risco progressivo tanto de evoluir para os estágios finais da doença renal como maior mortalidade (4).

Pacientes que eventualmente atingem o estágio V da DRC possuem três alternativas de terapia renal substitutiva: (a) o transplante renal, que embora apresente as melhores taxas de mortalidade e qualidade de vida não está disponível para a maioria dos pacientes por diversas razões; (b) a hemodiálise e a (c) diálise peritoneal. Atualmente no mundo por volta de 69% dos pacientes encontram-se em hemodiálise, 23% estão transplantados e 8% em diálise peritoneal (5). No Brasil existem aproximadamente 100.000 pacientes em terapia dialítica. 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% (6). Em relação as modalidades de diálise, cerca de 9% estão em diálise peritoneal pelo Sistema Único de Saúde e 13% na medicina privada (6).

1.1 Mortalidade nos Pacientes em Diálise

A mortalidade dos pacientes em diálise é extremamente elevada em comparação com a população em geral, e ocorre principalmente por causas cardiovasculares. Embora os fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular sejam frequentemente encontrados nos pacientes em diálise (hipertensão, diabetes, dislipidemia e hipertrofia de ventrículo esquerdo) a sua presença de maneira isolada não justifica essa elevada mortalidade. Outros fatores de risco, chamados não tradicionais e que estão associados a doença renal crônica, tem sido descritos há décadas e se somam aos fatores tradicionais: uremia, estresse oxidativo, inflamação, anemia, calcificação vascular, distúrbios osseo-minerais, sobrecarga de volume, acidose metabólica, desnutrição, resistência insulínica entre outros (7-11).

O início da terapia dialítica, embora reverta parcialmente alguns dos fatores de risco não tradicionais como a uremia, acidose metabólica e resistência insulínica (12), adiciona fatores de risco próprios de cada terapia dialítica. Na diálise peritoneal o cateter de silicone implantado na cavidade peritoneal, os episódios de peritonite associado a DP e a exposição à soluções de DP bioincompatíveis são fatores de risco adicionais que influenciam os desfechos clínicos desses pacientes (13-15).

1.2 Diálise Peritoneal

A diálise peritoneal (DP) é uma terapia de substituição renal alternativa à hemodiálise (HD) e que beneficia mais de 200.000 pacientes no mundo (16). 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 sobrevida dos pacientes quando as duas modalidades foram comparadas (17).

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) existem aproximadamente 8000 doentes nessa modalidade no país (6). Quando realizada de maneira adequada a DP mantém o paciente portador de doença renal crônica dialítica sem ou com mínima sintomatologia através da reposição parcial da função que era desempenhada pelos rins saudáveis.

1.3 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 (18). Quanto maior a relação D/P de creatinina mais rápidos os solutos são transportados através da membrana peritoneal mas também mais rapidamente os agentes osmóticos se difundem para a circulação e comprometem a ultrafiltração. Pacientes com características clínicas de um alto transportador (elevado D/P de creatinina) obtêm maior benefício clínico da terapia dialítica quando tratados na modalidade de DPA (19). A absorção de glicose a partir da cavidade peritoneal é portanto dependente, entre outros fatores, do perfil de membrana do paciente: maior o D/P creatinina maior a absorção de glicose.

1.4 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.

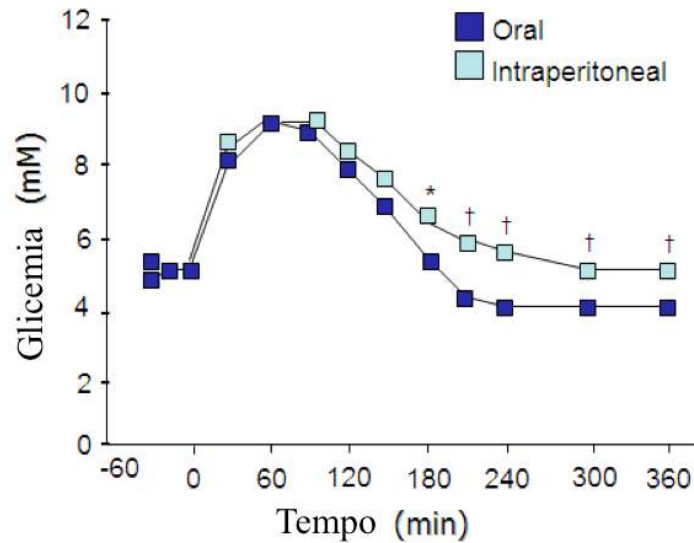
1.5 Soluções de Diálise Peritoneal a base de Glicose e sua interferência no Metabolismo de Carboidratos

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 (20). 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 (21) 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 (22).

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 (23, 24). 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 (25).

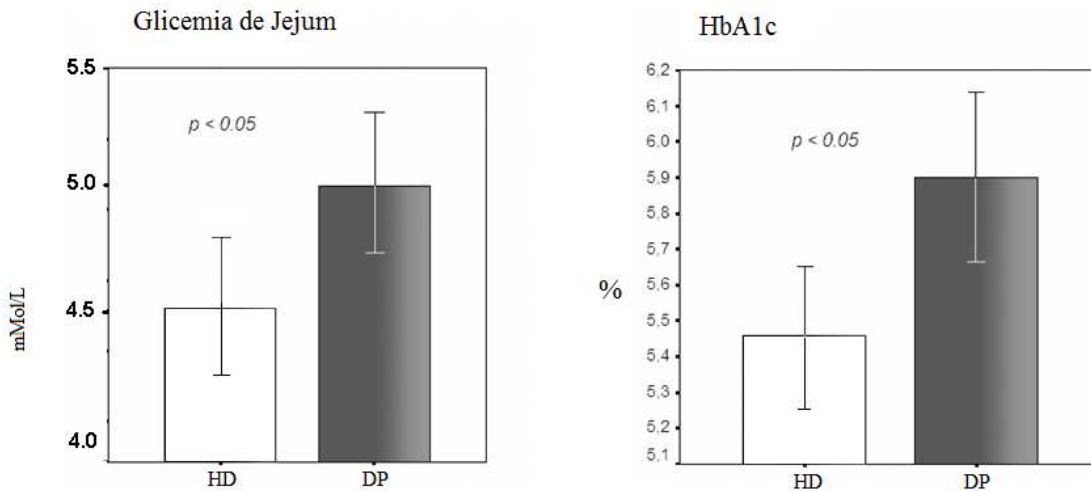
Os achados descritos por Delarue, com uma hiperglicemia mais prolongada quando a glicose é ofertada via intraperitoneal, foram reforçados em estudos posteriores com a observação de que os níveis séricos de hemoglobina glicada (HbA1c) em indivíduos não diabéticos em diálise peritoneal estão consistentemente mais elevados que nos pacientes em HD (26). A constatação desse da exposição prolongada a glicose pode ser observado também em um estudo prévio realizado em nossos pacientes quando ao analisarmos 80 pacientes não diabéticos de uma única clínica, dos quais 35 em DP e 45 em HD, encontramos nos pacientes em DP um aumento da glicemia de jejum (5.0 ± 0.14 versus 4.58 ± 0.14 mmol/L; $p < 0.05$) e da HbA1c (5.9 ± 0.1 versus $5.5 \pm 0.1\%$; $p < 0.05$) (Figura 2) (27).

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).



* $P < .05$ vs oral dextrose ; † $P < .01$ vs oral dextrose.

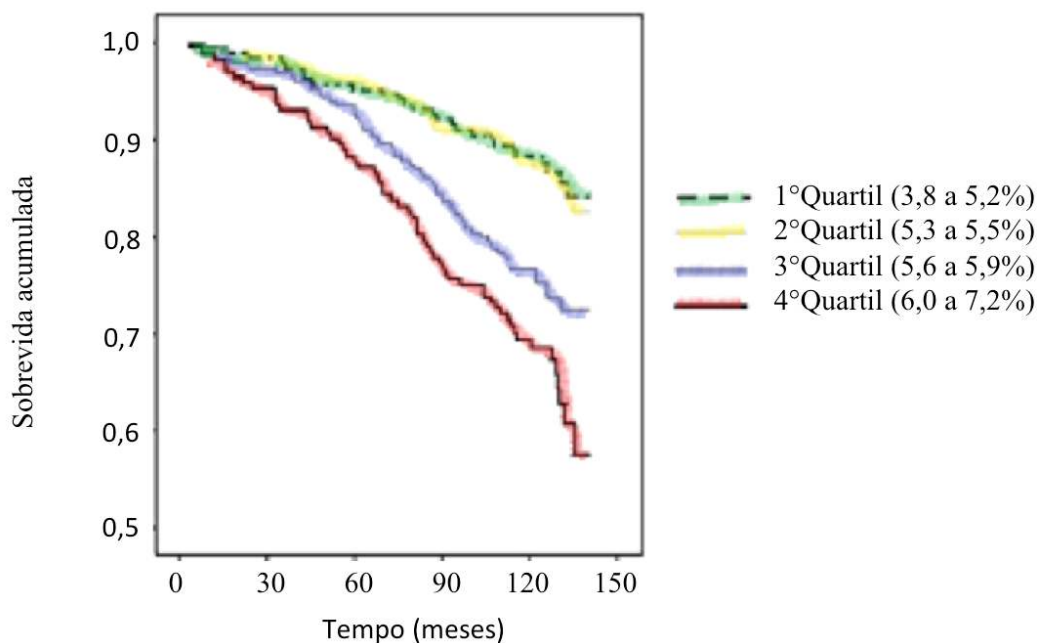
Figura 2. Comparação dos valores séricos de glicemia e HbA1c entre pacientes não diabéticos em HD e DP. Valores ajustados para idade, tempo em diálise, albumina, produto cálcio-fósforo e proteína C reativa. Adaptado de *Moraes TP* (27):



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 maior mortalidade e eventos cardiovasculares encontrada em estudos recentes tanto na população geral sem

doença renal crônica quanto nos portadores de doença renal crônica terminal (28, 29). Szeto et al em um estudo observacional de pacientes chineses não diabéticos em DP encontrou uma significativa associação entre glicemia de jejum e mortalidade: a cada elevação de 10mg/dl a razão de risco era 1,016 (30). Em uma subanálise do estudo clínico randomizado MDRD, uma coorte composta de 768 pacientes não diabéticos foi analisada longitudinalmente para testar a hipótese que níveis de HbA1c mais elevados, mas dentro do limite da normalidade, estariam associados a maior mortalidade em pacientes não diabéticos (31). Os pacientes foram divididos em 4 quartis e as curvas de mortalidade ajustadas para diversos fatores de risco conhecidos como idade, raça, pressão arterial, tabagismo, doença coronariana, colesterol e inflamação medida por proteína C reativa (Figura 3). Ao final do estudo os autores encontraram um risco 2,25 vezes maior para mortalidade para cada aumento de 1% na HbA1c.

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).



1.6 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 (32, 33). 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, maltotetose. 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 1,09 litros/hora (ambos tem correlação com a função renal residual do paciente) (34). 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.

1.7 Resistência Insulínica

A insulina é um hormônio cujas ações metabólicas mantém a homeostase da glicose sob controle garantindo que ela seja utilizada de maneira eficiente pelas células (35). Além das ações clássicas da insulina disponibilizando a glicose para o musculatura esquelética e tecido adiposo além de inibir a gliconeogênese no fígado, ela também possui ações no cérebro, células beta pancreáticas, coração e endotélio vascular (36). A redução da responsividade (definido como o efeito máximo da insulina) e da sensibilidade a insulina (por sua vez definida como a concentração necessária para obter 50% do efeito máximo da

insulina) compõe o conceito de resistência insulínica (37). O primeiro conceito de resistência insulínica foi proposto há mais de 75 anos (38).

A resistência insulínica é um fator envolvido diretamente na fisiologia do diabetes tipo 2 e tem sido associado a diversas complicações clínicas graves como hipertensão, doença arterial coronariana, dislipidemia, obesidade e consequentemente mortalidade geral e cardiovascular tanto na população em geral quanto em doentes renais crônicos em diálise (11, 39, 40). Dessa maneira, a mensuração da resistência ou sensibilidade a insulina é de fundamental importância em diversas situações da prática clínica. Atualmente, existem diversos métodos disponíveis para medir a ação da insulina e que diferem em sensibilidade, limitações e sofisticação da técnica (37). O padrão ouro para análise da sensibilidade a insulina (ou resistência insulínica) é uma técnica inicialmente descrita por DeFronzo ainda na década de setenta (41). Porém a técnica do clampe é complexa e envolve a administração de insulina intravenosa em taxas constantes com intuito de obter e manter uma concentração de $100\mu\text{U/ml}$. Em seguida a glicose plasmática é mantida constante em níveis basais com a infusão de glicose. Quando a quantidade de glicose infundida se iguala a glicose absorvida pelo tecido o valor da sensibilidade insulínica é obtida. Desse modo, outras alternativas ao clampe foram desenvolvidas tais como o índice QUICK (quantitative insulin sensitivity check index) e o índice HOMA (homeostatic model assessment of insulin resistance)(42, 43).

1.7.1 índice HOMA

O índice HOMA foi originalmente descrito em meados da década de oitenta (42). Ele é um modelo que utiliza glicose e insulina sérica de jejum, e dessa maneira muito mais simples de ser aplicado na prática clínica. O índice é definido pelo produto da glicose de jejum pela insulina também de jejum, dividido por uma constante (glicose (mg/dL) x insulina (uU/ml)) /405. Embora tenha limitações como uma variação considerável dependendo do número de amostras coletadas e do tipo de análise bioquímica utilizada para a mensuração da insulina (além de fornecer uma função dinâmica da célula beta a partir de um exame coletado em jejum), ele tem a capacidade de fornecer informações adequadas e consistentes sobre resistência insulínica e função da célula beta pancreática quando comparado com o clampe euglicêmico (44).

1.8 Estudos Clínicos Randomizados com Icodextrina no Metabolismo de Carboidratos

A literatura atual é satisfatória no que diz respeito a estudos que avaliam o resultado clínico da icodextrina tanto na melhora da ultrafiltração como em marcadores associados a

sobrecarga de volume como hipertrofia de ventrículo esquerdo (45, 46). Entretanto, raros são os estudos clínicos randomizados que tem nos marcadores do metabolismo de carboidratos o seu desfecho primário. Paniagua e cols. acompanhou por 12 meses uma população de 59 pacientes diabéticos e altos transportadores em DPAC que foram randomizados para receber icodextrina ou glicose 2.5% na longa permanência. Os autores encontraram uma redução significativa na dose de insulina necessária em 24h, da glicemia de jejum e da HbA1c no grupo randomizado para icodextrina (47). Entretanto não fica claro porque os autores realizaram o cálculo amostral utilizando variações do volume extracelular ao invés de um marcador do metabolismo de carboidrato, assim como a aplicabilidade clínica é pequena já que pacientes alto transportadores geralmente não devem ser manejados em DPAC pelo risco de grave sobrecarga de volume.

Mais recentemente uma combinação de dois estudos clínicos randomizados e multicentricos (IMPENDIA e EDEN) com um número de 251 pacientes diabéticos avaliou o impacto de soluções sem glicose (aminoácidos e icodextrina) nos níveis séricos de hemoglobina glicada em 6 meses. Após 3 meses uma redução significativa da HbA1c foi observada no grupo tratado com as soluções sem glicose, e essa diferença se manteve até os 6 meses. A redução absoluta de HbA1c foi de 0.5g/dl. Nenhuma diferença foi encontrada nos níveis séricos de insulina ou na dose total de hipoglicemiantes (48).

Em relação a resistência insulínica, nenhum estudo clínico randomizado até hoje avaliou o efeito da icodextrina nesse marcador. Entretanto, estudos clínicos prévios com outros desenhos sugerem um efeito benéfico da solução na resistência insulínica. Em um estudo transversal de 2001, Amici e cols., estudando 27 pacientes não diabéticos, foi o primeiro a descrever um potencial efeito da icodextrina na redução da resistência insulínica (49). Em 2007, um estudo observacional com 44 pacientes não diabéticos em DPAC encontrou uma redução no índice HOMA dos pacientes que utilizavam icodextrina (50). Posteriormente, Takegushi em um estudo cross-over não randomizado, chegou a resultados semelhantes em 14 pacientes de um único centro (51).

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 tratados com icodextrina 7,5% na longa permanência (grupo estudo) em comparação com glicose 2,5% também durante a longa permanência (grupo controle) após 90 dias.

2.2 Objetivos secundários

Comparar glicemia após jejum oral, insulinemia de jejum, carga de exposição a glicose nas 24 horas e ganho de peso ao longo do estudo.

3. METODOLOGIA

Estudo de fase IV, randomizado, aberto e multicêntrico. Os pacientes elegíveis foram orientados quanto aos riscos e benefícios do estudo e aqueles que aceitaram participar e assinaram o termo de consentimento informado foram incluídos no estudo. O estudo está registrado no *clinicaltrials.gov* e pode ser acessado no endereço eletrônico <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01021878>. 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 sete clínicas Brasileiras participaram do estudo (Tabela 1).

Tabela 01. Clínicas Participantes com o Investigador Principal responsável pelo estudo em cada centro

Clínica	Investigador Responsável
Fundação Pró Renal	Thyago Proença de Moraes
Instituto do Rim do Paraná	Hélio Vida Cassi
Nefroclínica de Caxias do Sul	Dirceu Reis da Silva
Universidade Federal de Uberlândia	Sebastião Ferreira Filho
CLINESE	Kleyton Bastos
UNIFESP	Maria Eugênia Canziani
UNESP Botucatu	Jacqueline Teixeira Caramori

3.1 Cálculo Amostral

O tamanho estimado da amostra que foi calculado no planejamento inicial do estudo foi baseado em valores empíricos devido a inexistência de valores de referência sobre o assunto. Naquele momento a variação esperada no índice HOMA era de 25% com um desvio padrão do objetivo igual a 02%. Dessa maneira:

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

- $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,2$
- $F(2 \text{ sided}) = 6,18$
- $S = 2,8\%$

- $\hat{p} = 25\%$
- $N = 43$

A taxa estimada de saída do estudo foi de até 30% e, ao valor obtido de 43 pacientes em cada braço do estudo, acrescentamos o valor correspondente à taxa prevista de saída. Dessa maneira obtivemos o número total de 120 pacientes, 60 em cada braço. Esses pacientes seriam divididos entre até 10 centros brasileiros com reconhecida experiência em diálise peritoneal e pesquisa clínica. O centro coordenador nacional foi a PUCPR. O número de pacientes por centro foi dividido entre os sete centros participantes de acordo com a demanda mas de preferência com proporções semelhantes.

3.2 Randomização

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

- **Grupo controle** – Pacientes que permaneceram com a solução de glicose 2,5% na cavidade abdominal durante a longa permanência.
- **Grupo intervenção** – Pacientes que permaneceram com a solução de icodextrina 7,5% na cavidade abdominal durante a longa permanência.

Ao final da randomização cada centro envolvido teve cerca de metade dos seus pacientes alocados para o grupo controle e a outra metade no grupo intervenção.

3.3 Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, cuja doença de base não era diabetes melitus, que estivessem em diálise peritoneal automatizada por pelo menos 90 dias e que possuísse um teste de equilíbrio peritoneal (PET) classificado como médio ou alto transportador realizado até 6 meses antes da randomização. Nenhum PET realizado nos primeiros 30 dias de diálise peritoneal foi aceito para inclusão no estudo.

3.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo todos os pacientes que porventura possuísem quaisquer das seguintes condições:

- Não desejar participar do estudo por qualquer motivo
- Não assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)
- Possuir um índice de comorbidade de Charlson maior que sete ou ter uma expectativa de vida inferior a 1 ano
- Possuir um exame para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) positivo
- Ter apresentado um episódio de peritonite no mês anterior a randomização do estudo
- Internação no mês anterior à randomização no estudo seja por doença cardiovascular, metabólica ou infecciosa.
- Ter diagnóstico de câncer ativo
- Gravidez
- Alergia conhecida a polímeros derivados do amido de milho
- Pacientes que não atingissem valores de adequacidade preconizados pelas diretrizes da época (Kt/V total $< 1,7$) após a mudança da prescrição de diálise prevista no estudo.
- Mulheres incapazes de manter um método anticoncepcional eficaz.

3.5 Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Pacientes que preenchiam os critérios de inclusão foram abordados pelo seu médico responsável que explicava de maneira clara e com linguagem acessível os objetivos e procedimentos a serem realizados no estudo. Em seguida, caso o paciente concordasse em participar do estudo era oferecido o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) para assinatura. Era 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 Protocolo de visitas

A visita -1 era agendada após o paciente preencher os critérios de inclusão do estudo. Nessa visita era apresentado o protocolo do estudo de uma maneira clara e em seguida o TCLE para assinatura. Assinado o TCLE o paciente era treinado a preencher os registros de ultrafiltração

assim como a ocorrência de qualquer sinal ou sintoma que viesse a apresentar durante o estudo.

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

Em relação a adequacidade dialítica ela havia 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 foi repetida após a mudança da prescrição necessária para entrar no estudo. Na impossibilidade de se atingir os valores preconizados de adequacidade nos 3 meses subsequentes a mudança da prescrição o paciente seria excluído do estudo.

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

Um resumo de todas as informações necessárias para serem registradas em cada visita está sumarizado na Tabela 2.

Tabela 2. Esquema das atividades a serem realizadas em cada uma das 17 visitas previstas no estudo.

Procedimento	Visita																
	Screening	Basal	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Termo Consentimento	x																
Randomização	x																
Exame Físico	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Coleta de amostra biológica	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
Adequacidade	x					x											
Eventos Adversos		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Peritonite		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Hospitalização		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Prescrição de diálise	x																
PET	x							x						x			
SGA		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) foi aplicado para cada paciente randomizado para comparação entre os grupos.

Foram registradas todas as medicações em uso pelo paciente onde constava 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 os dados, tanto de ultrafiltração total em 24 horas quanto após a longa permanência, eram imputados com os valores dos últimos 5 dias de modo a evitar que variações pontuais interferissem nas comparações. Esses valores foram anotados sistematicamente e trazidos a cada consulta pelo próprio paciente que era treinado para tal procedimento.

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

3.6.2 Exame Físico

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

- Peso atual: do peso do paciente foi 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

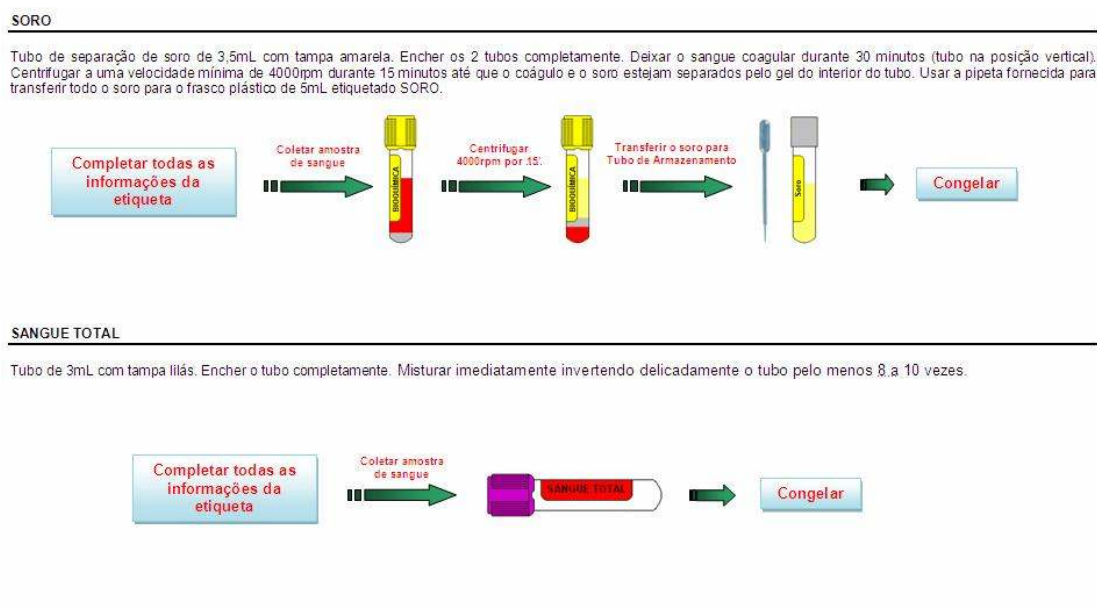
3.6.3 Avaliação Nutricional

O teste de avaliação nutricional subjetivo global (SGA) modificado foi 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. O teste foi realizado por profissionais de nutrição ou enfermagem, conforme cada clínica, e devidamente treinados para uniformidade das informações.

3.7 Metodologia laboratorial

Para a coleta dos exames laboratoriais o paciente deveria comparecer à clínica 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 permaneceram em refrigeração por até 4 horas antes de serem transferidas para armazenamento em freezer -20°C onde permaneceram armazenadas até o final do estudo. O processamento das amostras ocorreu conforme as orientações da figura 4. O laboratório que realizou as análises bioquímicas era cego para o grupo que o paciente foi alocado.

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



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

3.7.1 Glicose

A glicemia de jejum foi avaliada através de método enzimático.

3.7.2 Insulina

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

3.7.3 Índice HOMA

O cálculo do índice HOMA foi realizado multiplicando-se a insulina plasmática de jejum em $\mu\text{U/ml}$ pela glicemia de jejum em mg/dL e dividindo esse valor por 405.

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 (52), o PET basal do paciente a ser incluído no estudo foi realizado no máximo nos 06 meses que antecederam a 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 deve 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 deve 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.

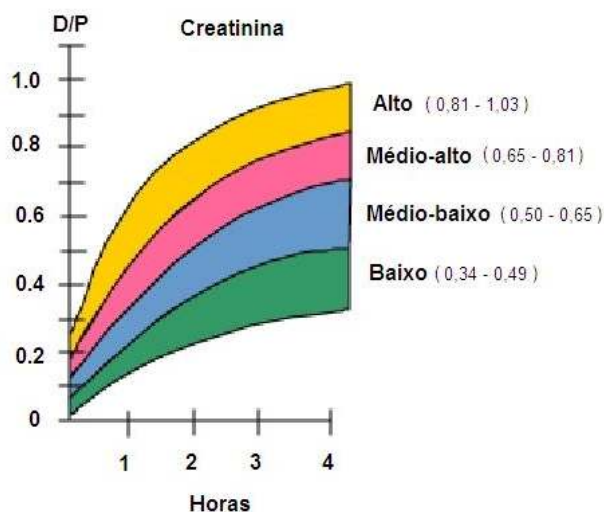
Cálculo e interpretação do PET:

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:

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

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 foi realizada com o software SPSS 20.0 e R 3.0. Variáveis contínuas com distribuição Gaussiana foram expressas por média \pm desvio padrão enquanto variáveis não paramétricas através da mediana, mínimo e máximo. Para comparações de variáveis contínuas normais entre os grupos utilizamos o teste *t* de *student* não pareado. Para análise longitudinal do impacto das soluções sobre o índice HOMA utilizamos o teste de *t* para amostras repetidas. Análise de covariância (ANCOVA) foi realizada para avaliar a redução da intervenção nos desfechos primários e secundários. O grupo foi utilizado como fator fixo e os valores basais como covariável.

Análise da população

Os pacientes do estudo foram 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.

Na análise dos grupos por “intenção de tratar”, o último valor medido dos pacientes que abandonaram o estudo antes dos 3 (três) meses previstos até a visita final, foi repetido (último valor carregado para frente) como uma medida para análise de sensibilidade mais conservadora possível.

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. ARTIGO

Icodextrin reduces insulin resistance in incident non-diabetic patients on peritoneal dialysis: results of a randomized controlled trial (STARCH)

Thyago Proença de Moraes¹ MD, PhD; Maria Cláudia Cruz Andreoli⁴, MD,Ph.D; Maria Eugênia Canziani⁴, MD, PhD; Dirceu Reis da Silva², MD; Jacqueline Costa Teixeira Caramori³, MD, Ph.D; Daniela Ponce³, MD, Ph.D; Hélio Vida Cassi⁹; Kleyton de Andrade Bastos⁵, MD, Ph.D.; Danyelle Romana Alves Rio, PhD⁸; Sergio Wyton Pinto⁸, MD; Sebastião Rodrigues Ferreira Filho⁶, MD, Ph.D; Ludimila Guedim¹; Marcia Olandoski¹, PhD; José Carolino Divino-Filho⁷, MD, Ph.D.; Roberto Pecoits-Filho¹. MD, Ph.D.

¹School of Medicine, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba. Brazil; ²Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde (Nefrologia). Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Porto Alegre. Brazil; ³Internal Medicine Department University of Sao Paulo State, School of Medicine–UNESP Botucatu, Brazil⁴Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Federal University of São Paulo.Brazil; ⁵Federal University of Sergipe, Sergipe. Brazil; ⁶Federal University of Uberlândia, Minas Gerais, Brazil; ⁷Division of Renal Medicine, CLINTEC, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁸Division of Nephrology, Hospital São João de Deus, Divinópolis.Brazil; ⁹Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, Curitiba. Brazil

Running title: Icodextrin and Insulin Resistance in APD

Corresponding author:

Thyago Proença de Moraes. MD

School of Medicine

Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Rua Imaculada Conceição. 1155

Curitiba. PR 80215-901

Phone/Fax: +55 41 32711657

Email: thyago.moraes@pucpr.br

Abstract

Glucose-based peritoneal dialysis (PD) solutions contribute to the high morbidity and mortality observed in PD patients in part by its effects on carbohydrate metabolism, including insulin resistance. Most studies on insulin resistance in PD focus on diabetic patients and no randomized clinical trial have ever assessed the impact of the substitution of glucose by icodextrin as the osmotic agent in the long dwell on insulin resistance in non-diabetic PD patients.

Method: This is a phase IV, multicenter, open-label with balanced randomization (1:1) and with two parallel-groups study conducted in Brazil. Inclusion criteria were non-diabetic adult patients on automated peritoneal dialysis (APD) for at least 3 months on therapy prior to randomization. Patients assigned to the intervention group were treated with 2 liters of icodextrin 7.5% and the control group with glucose 2.5% during the long dwell and, at night in the cyclor, a regular prescription with glucose-based PD solution only. The primary end-point was the change in insulin resistance measured by HOMA index at 90 days. Secondary outcomes were changes in fasting glucose, insulin serum levels, glycated hemoglobin and body mass index. The central laboratory was blinded for allocation group.

Results: Sixty patients were randomly assigned to the intervention (n=33) or the control (n=27) group. There was no imbalance in any covariate between groups at baseline. After adjustment for pre-intervention HOMA index levels, the group treated with icodextrin had the lowest post-intervention levels at 90 days in both Intention to Treat analysis 1.49(CI95%1.23-1.74) versus 1.89(CI95%1.62-2.17), $F=4.643$, $p=0.036$, partial $\eta^2 =0.078$; and in the As Treated analysis 1.47(CI95%1.01-1.84) versus 2.18(CI95%1.81-2.55); $F=7.488$, $p=0.010$, partial $\eta^2 =0.195$). No significant differences were observed for HbA1c and fasting glucose. Insulin levels were lower in icodextrin group in the ITT analysis ($p=0.034$) but not in the AT analysis ($p=0.060$).

Conclusion: The substitution of glucose by icodextrin for the long dwell in APD patients improved insulin resistance measured by HOMA index in non-diabetic patients.

Introduction

Peritoneal dialysis (PD) patients present a high cardiovascular disease (CVD) burden. In addition to the high prevalence of risk factors for CVD, such as aging, smoking, diabetes, dyslipidemia and hypertension; other factors related to chronic kidney disease as the accumulation of uremic toxins, inflammation, anemia, volume overload, mineral metabolism disorders, and particularly in PD, disorders of the glucose homeostasis due to a high glucose load may potentiate the risk(1, 2).

Glucose is the most common osmotic agent used in PD solutions to generate adequate ultrafiltration (UF). After the initiation of PD, partial correction of uremia improves insulin resistance, although not to normal levels (3). On the other hand, glucose based PD prescriptions clearly increases the risk of hyperglycemia, worsening of insulin resistance and development of new onset diabetes, and a status of insulin resistance due to the high glucose load that characterizes PD treatment with standard glucose-based solutions (4, 5). The substitution of traditional glucose-based PD solutions by glucose sparing agents is an interesting approach to reduce the exposure to high glucose load improving the metabolic profile of PD patients (4).

Icodextrin is a well established osmotic derived from starch colloid osmotic agent that was developed in the 1990s, with the main goal of improving UF. There are several studies showing the beneficial effects of icodextrin in terms of ultrafiltration (6). Interestingly, the evidence of its benefit on glucose metabolism is still lacking particularly in non-diabetic patients. There are only two randomized clinical trials with glucose metabolism endpoints published until the present: one performed in diabetic continuous ambulatory (CAPD) patients and the other a combination of two studies (IMPENDIA and EDEN) also in diabetic patients from different countries, both using changes in HbA1C as an endpoint (7, 8). Both studies were positive, since they observed a significant reduction in the levels of HbA1C at the end of follow-up. Insulin resistance is another surrogate marker of the carbohydrate metabolism previously associated with cardiovascular mortality in ESRD patients (9). Moreover, Canbakan et al in a one-center, non-randomized study with prevalent non-diabetic CAPD patients have reported that the use of icodextrin in the long dwell exchanges is associated with reduced insulin resistance as well as fewer metabolic and cardiovascular complications (10). Nevertheless, no randomized clinical trial has ever assessed the impact of icodextrin on insulin resistance as the primary endpoint.

Thus, the aim of our multicentric randomized clinical trial was to analyze the impact of the substitution of glucose 2.5% by icodextrin 7.5% as PD solution used for the long dwell on insulin resistance measured by HOMA index as well as other markers of glucose homeostasis in non-diabetic patients treated with automated peritoneal dialysis patients (APD).

Methods

Trial design

This is a phase IV, open-label with balanced randomization (1:1) and with two parallel-groups study conducted in multiple Brazilian centers, and coordinated at the *Pontifícia Universidade Católica do Paraná*. Patients were randomly assigned to the intervention group (icodextrin) or the control group (glucose) using a centralized randomization schedule implemented in the coordinating center and using specific software. Blocks were used by center, so that each center had randomly assigned hover 50% of the patients in each group.

Sample size calculation

Sample calculation was based on the assumption that to detect a reduction in HOMA index of 25% with a two-sided 5% significance level and a power of 80%, 60 patients were needed to be included in each arm, given an anticipated dropout rate of 30%. Most of the assumptions were based in very distinct populations and study designs. Therefore, the steering committee defined *a priori* that an interim analysis needed to be scheduled after the recruitment of 50% of patients to reassess the power calculation and avoid futility and patient exposure unnecessary exposure to risk. The study was registered in the clinicaltrials.gov under the number NCT01021878.

Participants

Adult non-diabetic patients on treatment with APD for at least 90 days and with a recent peritoneal equilibration test (PET) classifying the patient as medium or high transporter. Exclusion criteria included not willing to participate in the study, a Charlson index higher than 7 or a life expectancy of less than 1 year at baseline, a positive HIV serology, a peritonitis episode preceding the randomization by one month, any hospitalization due cardiovascular, metabolic or infectious disease in the month preceding randomization, any known active cancer, pregnancy, known allergy to starch, and a total Kt/V<1.7 following the initial change in the prescription.

Setting

The study took place at 7 distinct Brazilian PD centers distributed in 5 states or 3 regions (Northeast, Southeast and South) from October 2009 to February 2013. All patients were required to provide informed consent after detailed explanation of the study and before any activity related with the protocol. Ethical approval was obtained from all local ethics in research boards.

Interventions

Patients assigned to the intervention group were treated with 2 liters of icodextrin 7.5% whereas the patients in the control group were treated with 2 liters of glucose 2.5% during the long dwell. The total volume and the glucose concentration for the night APD prescription in both groups were defined locally by each investigator according to the patient individual needs in terms of UF and clinical adequacy. Dry periods were not allowed. Blood samples were collected after 10 hours of oral fasting and biochemical analysis performed at a central laboratory using validated techniques (Diagnósticos do Brasil®, Curitiba, Brazil).

Outcomes

The primary outcome was change in insulin resistance measure by HOMA index from baseline to 3 months. HOMA index has been validated by previous studies. It presents a very good correlation with the euglycemic clamp (11) and it was calculated by the product of fasting glucose (mg/dl) and insulin (mmol/L) divided by 405 (12). Secondary endpoints included: fasting glucose, insulin, glycated hemoglobin, change in body mass index (BMI) and glucose exposure. The primary outcome was measured at baseline, 45 days and 90 days after the baseline visit. Secondary outcomes measures were assessed at baseline and after other week until 3 months of follow-up. Insulin was measured by chemiluminescence, glucose by enzymatic method and glycated hemoglobin by high-performance liquid chromatography.

Statistical Analysis

Results were expressed as frequencies (percentages) for categorical variables, mean \pm standard deviation (SD) for continuous normally distributed variables, and median (interquartile range) for continuous non-normally distributed variable. Differences between groups on baseline characteristics were analyzed by χ^2 test for categorical data, t-test for continuous normally distributed data and Mann-Whitney U test for continuous non-normally distributed data. For the primary and secondary outcomes we compared groups using analysis of covariance (ANCOVA) using the baseline values as covariate, groups as the fixed factor and the value obtained at 90 days as the dependent variable. Significance level for alpha was setting at < 0.05 .

Results

Patient characteristics at baseline

From October 2009 to February 2013 60 patients were randomly assigned to the intervention (n=33) or the control (n=27) group. Thirty-four patients completed 3 months of follow-up, of which 17 of the control and 17 of the study group. Details about the cause of dropout in each group can be found in Figure 1. Two patients, one in each group, were excluded from all analysis because they dropped the study after randomization but before collection of any blood sample.

Patient characteristics are shown in Table 1 and glucose metabolism parameters at baseline in Table 2. There was no imbalance in any covariate between groups. At baseline, the mean age of the study population was 51.9 ± 16.3 years, hypertension was the main cause of renal disease (35.0%) followed by chronic glomerulonephritis (31.7%), females were 55%, body mass index 25.6 ± 4.3 kg/m², glucose exposure 258 ± 59 g/day, daily ultrafiltration 704 ± 468 ml, residual diuresis 519 ± 554 ml and 13.3% were high transporters.

Primary outcome: Change in HOMA index

As treated analysis

Thirty-four patients, 17 in each group, completed the study and comprise the As treated analysis. No deviation from protocol was observed for any group. All assumptions were met. There was a linear relationship between pre- and post-intervention HOMA index for each intervention type. There was homogeneity of regression slopes as the interaction term was not statistically significant, $F=0.248$, $p=0.62$. Standardized residuals for the interventions and for the overall model were normally distributed, as assessed by Shapiro-Wilk's test ($p=0.48$; 0.38 and 0.37 respectively). There was homoscedasticity and homogeneity of variances assessed by visual inspection of a scatterplot and Levene's test of homogeneity of variance ($p=0.48$), respectively. After adjustment for pre-intervention HOMA index levels, there was a statistically significant difference in post-intervention HOMA index between the groups, $F=7.488$, $p=0.010$, partial $\eta^2 = 0.195$. The group treated with icodextrin had the lowest post-intervention levels with 1.47 (CI95% $1.01-1.84$) versus 2.18 (CI95% $1.81-2.55$) (Figure 2). Actual values for HOMA index and other variables at baseline and 90 days are shown in Table 2.

Intention to treat analysis

The intention to treat analysis included 58 of the initial 60 patients. Two patients were excluded because they left the study after sign the term but before the collection of any blood sample. One of them was transplanted and the other hospitalized with a severe infection complication. Of the 58 patients, there were 27 in the control group and 31 in the icodextrin group. All assumptions for ANCOVA were checked and met. After adjustment for pre-intervention HOMA index levels, there was a statistically significant difference in post-intervention HOMA index between the groups, $F=4.643$, $p=0.036$, partial $\eta^2 = 0.078$. The group treated with icodextrin had the lowest post-intervention levels with 1.49 (CI95% $1.23-1.74$) versus 1.89 (CI95% $1.62-2.17$) (Figure 3).

Secondary Outcomes

As Treated Analysis

Oral fasting glucose levels were similar between groups at baseline (Table 2). All assumptions were met for ANCOVA. After adjustment for pre-intervention glucose serum levels, there was no statistically difference in post-intervention glucose levels between groups, $F=0.503$, $p=0.48$, partial η^2

=0.016. The group treated with icodextrin had a estimated post-intervention levels of 91.1 (CI95% 82.2-99.9mg/dl) versus 95.4 (CI95% 86.6-104.3mg/dl).

Serum insulin was log-transformed to meet all criteria for ANCOVA. After adjustment for pre-intervention insulin serum levels, there was a trend to a lower post-intervention log-transformed insulin level on the icodextrin group, $F=3.625$, $p=0.06$, partial $\eta^2=0.105$. The group treated with icodextrin had an estimated post-intervention log-transformed insulin of 0.79 (CI95% 0.70-0.87mmol/L) versus 0.90 (CI95% 0.81-0.98mmol/L) for the control group.

Glycated hemoglobin was similar between groups during all times (Table 2)) and did not change significantly over time within groups both at 90 days. All criteria were met for ANCOVA. After adjustment for pre-intervention HbA1c levels, there was no difference in post-intervention HbA1c between groups, $F=0.445$, $p=0.51$, partial $\eta^2=0.014$. Estimated means for the control group was 4.86% (CI95%4.62-5.10) and for the study group 4.97% (CI95%4.73-5.21).

Ultrafiltration following the long-dwell increased significantly in the icodextrin group when compared with the control group. All assumptions were met for ANCOVA and after adjustment for pre-intervention levels, there was a significant difference in post-intervention long-dwell UF between groups, $F=9.000$, $p=0.005$, partial $\eta^2=0.225$. Estimated means for the control group was -81 (CI95%-293 to 132ml) and for the study group 369 (CI95% 157 to 582ml). Similarly, total ultrafiltration was significantly higher in the icodextrin group. After adjustment for pre-intervention levels, there was a significant difference in post-intervention total UF between groups, $F=9.747$, $p=0.004$, partial $\eta^2=0.239$. Icodextrin group had greater total UF with 958ml (CI95% 818 to 1097ml) versus 656ml (CI95% 517 to 795ml).

Glucose exposure, as expected, reduced significantly in the intervention group compared to the control group both at 45 days ($\Delta -39.0\text{g}/24\text{h}$, CI95%-55.1 to -22.9 vs $\Delta 0.7\text{g}/24\text{h}$, CI95% -20.1 to 21.6; $p<0.003$) and at 90 days ($\Delta -41.3\text{g}/24\text{h}$, CI95% -56.6 to 26.1; $p=0.002$). The differences within group at 45 and 90 days were significant for the intervention group (both $p<0.001$) but not to the control group ($p=0.94$ and $p=0.83$). ANCOVA was not performed due an interaction between the treatment and the group.

Intention to Treat analysis

Oral fasting glucose levels were also similar between groups after adjustment for pre-intervention glucose serum levels in the ITT analysis ($F=0.167$, $p=0.684$, partial $\eta^2=0.003$). Glucose levels at 6 months were 94.5mg/dl (CI95% 88.7 to 100.2mg/dl) in the control group and 92.8mg/dl (CI95% 87.5 to 98.2mg/dl) in the icodextrin group.

There was no need to log-transform insulin for fulfill the assumptions for the ANCOVA analysis in the ITT approach. Adjusted serum insulin for pre-intervention levels were significantly

greater in the control group 7.89 mmol/L (CI95% 6.84 to 8.93mmol/L) compared with the icodextrin group (6.32mmol/L (CI95% 5.34 to 7.29 mmol/L), $F=4.847$, $p=0.032$, partial $\eta^2=0.081$).

Glycated hemoglobin remained similar between groups in the ITT analysis. Adjusted serum levels for pre-intervention levels of control and icodextrin groups at 3 months were 4.71% (CI95% 4.53 to 4.88%) and 4.83% (CI95% 4.67 to 4.99%) respectively.

Ultrafiltration was greater in the icodextrin group both after the long dwell and in 24 hours. After adjustments for pre-intervention levels the UF after the long-dwell was 320ml (CI95%186 to 453ml) in the icodextrin group and -80ml (CI95% -226 to 66ml) in the control group ($F=16.152$, $p<0.001$, partial $\eta^2=0.237$). Regarding total UF, values were 800ml (CI95% 669 to 932ml) in the icodextrin group and 586ml (CI95% 442 to 731ml) in the control group ($F=4.833$, $p=0.032$, $\eta^2=0.085$).

Safety analysis

Adverse events were continuously reported during the study period by the sub-investigators and their study team. There were a total of 25 adverse events reported of which 10 in the control group and 15 in the intervention group. Six events were considered a severe event, 4 in the control group and 2 in the intervention group. There was one death, in the control group, caused by cardiovascular disease (Table 3).

Discussion

Glucose exposure during PD is associated with hyperglycemia, new onset diabetes, and a status of insulin resistance in observational studies, including patients without diabetes in published observational studies. This is the first multicenter, randomized, controlled study evaluating the impact of icodextrin in reducing insulin resistance in a group of non-diabetic patients on automated peritoneal dialysis.

It is well known that a good glycaemic control in patients with and without diabetes consistently improves outcomes in PD (12-14). In a study performed on a contemporary cohort of 2,798 diabetic PD patients, poor glycaemic control, assessed by HbA1c levels, were associated with lower survival rates (13). Similar findings were observed in non-diabetic patients: higher oral fasting glucose and HbA1c were associated with high mortality rates after adjustments for covariates respectively in a Asian observational cohort of 405 patients and in 768 patients from the MDRD study (15, 16). In our study the substitution of 2 liters of glucose based PD solution for icodextrin for the long dwell did not cause significant change in HbA1c levels. This finding is in line with a previous non-controlled prospective trial with 51 Japanese patients where CAPD patients with HbA1c levels below 6.5% did not shown any reduction of HbA1c even after 1 year following the introduction of icodextrin (17).

However, the association between others markers of carbohydrate metabolism, such as insulin resistance, with clinical outcomes are more controversial. A Spanish study of incident (n=35) and prevalent (n=34) non-diabetic patients analyzed 69 non-diabetic patients followed up during one year did not find any association with mortality and cardiovascular disease (18). In contrast, a Chinese prospective cohort study with 66 non-diabetic patients followed for up to 58 months found HOMA-IR as an independent predictor of CV morbidity and mortality (19). Baseline HOMA-IR levels in our population were very similar to the ones in both studies.

A practical approach to reduce disturbances of the carbohydrate metabolism in PD patients is the reduction of glucose exposure by prescribing glucose-sparing solutions. The substitution of glucose based solution for icodextrin during the long-dwell has been consistently associated with improvement in markers of glucose and lipid metabolism. In a subset of 12 diabetic patients from a prospective Australian pre-post test study showed a significant mean reduction of 1g/dl after 3 months of the introduction of icodextrin (20). Another study analyzed 27 prevalent and non-diabetic CAPD patients of which 12 treated with icodextrin and found a significant improvement in both insulinemia and HOMA-IR in the icodextrin-treated patients (21). More recently a randomized clinical trial with 59 high transporter diabetic CAPD patients assessed the impact of icodextrin on several carbohydrate metabolism markers. The substitution of one bag of glucose by icodextrin for the long-dwell significantly reduced the insulin need, fasting serum glucose, triglycerides and HbA1c (8).

Our study is the first RCT to assess and observe a reduction in HOMA-IR after substituting glucose-based PD solutions for the long-dwell (daytime) by icodextrin in non-diabetic APD patients (Figures 2 and 3), most likely as a consequence of the glucose exposure reduction. APD patients overall are exposed to a large amount of glucose during the night time and it impacts on insulin resistance. Reis da Silva et al evaluating changes in insulin and glucose serum levels during a PET in non-diabetic CAPD patients observed positive correlations of glucose serum levels and small solutes transport rate possibly reflecting membrane transport characteristics (22). In our study all biological samples collection were made at a maximum of 3 hours after the patient disconnection from the cyclor. It is noteworthy that important covariates such as the membrane characteristics (directly correlated with the amount of glucose absorbed), BMI, the presence of comorbidities (measured by Charlson Index), and finally the use of drugs (BRA, ACEi, aspirin and beta-blockers), which could have affected insulin resistance levels, were similar between groups at baseline. Insulin levels dropped considerably in the intervention group and reached statistical different at 90 days (Figure 2 and 3).

Regarding BMI, previous studies have shown a small decrease in BMI with the use of icodextrin but, more importantly, it has been observed an important fat mass gain in patients exposed only to glucose (23). However, our follow-up was relatively short and there was no change in weight or BMI within or between groups over the study period.

Finally, the analysis of adverse events showed no differences in term of the safety profile of icodextrin. However, the short follow-up and does not allow for capturing differences in adverse events between groups. This study presents some limitations: first, the number of patients enrolled and completing the study was less than originally calculated. The dropout rate was higher than expected and caused by unusual clinical situations in our settings such as high transplantation rates and loss of follow-up. Nevertheless, the interim analysis (with 60 instead of 120 patients) clearly shows that the extension of recruitment would not have changed the results of the primary points, which was reinforced by an observed post-hoc power of 83.6%. Secondly, HOMA index is not the gold standard for insulin resistance measurement; Thirdly, we calculated HOMA index using only one sample and variations within subjects may not be ruled out. However, our study has strengths; particularly its randomized, multicenter and with a partially blind design, the novel patient population (non-diabetics) inclusion and endpoint definition (insulin resistance).

In conclusion, icodextrin during the long dwell for non-diabetic patients in APD improves insulin resistance by HOMA index reducing exposure to glucose PD solutions. Whether the reduction in insulin resistance will affect hard clinical endpoints, such as mortality remains to be addressed in future studies.

Financial Support:

This was an investigator driven clinical trial funded by Baxter Healthcare after approval of the Clinical Evidence Council. The sponsor did not participate in results interpretation and in manuscript preparation.

Financial Disclosure:

RPF received research grants, consulting fees and speaker honorarium from Baxter Healthcare. TPM received consulting fees and speaker honorarium from Baxter Healthcare. The other authors declare that they have no other relevant financial interests.

Acknowledgments

CAPES TPM received a scholarship for his PhD studies during the period of the study. RPF was supported by a research scholarship from CNPq (Brazilian Council for Research Support)

Figure 1. Study flow diagram

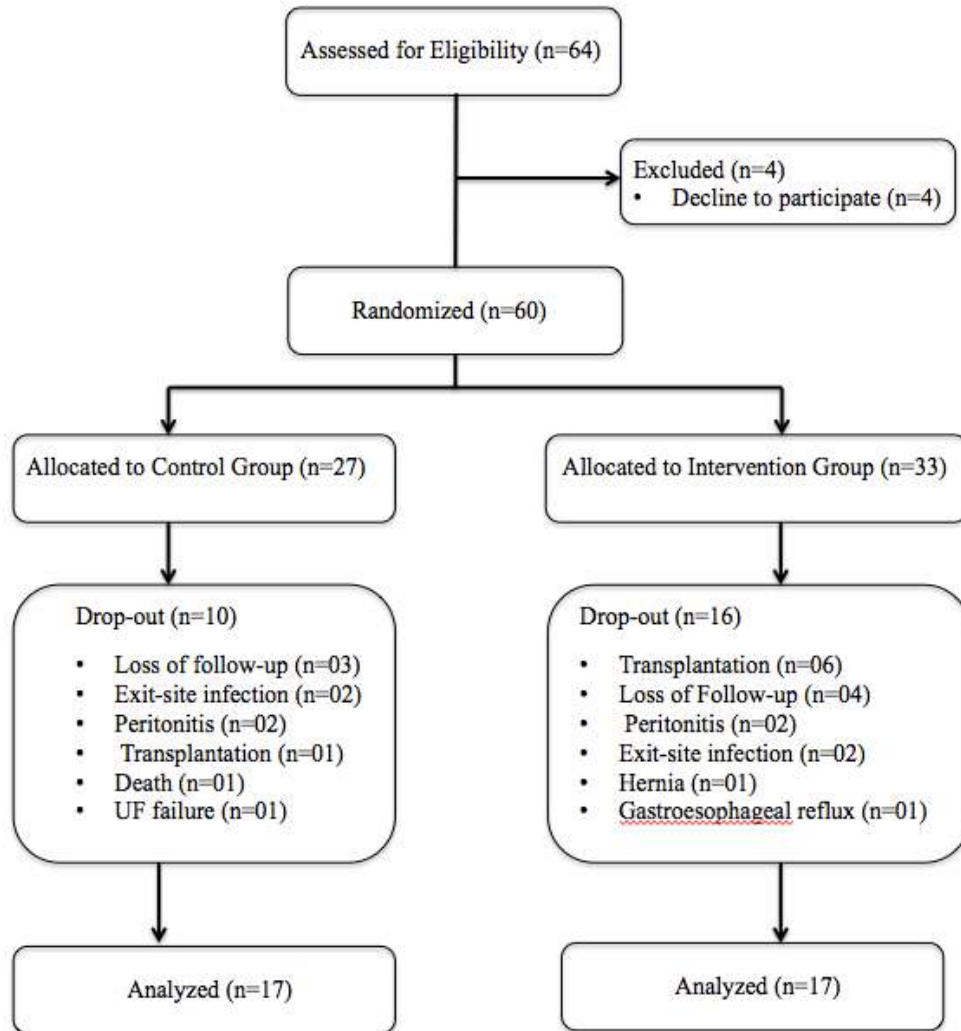


Figure 2. Description of the primary outcome for changes in HOMA index in the As Treated analysis.

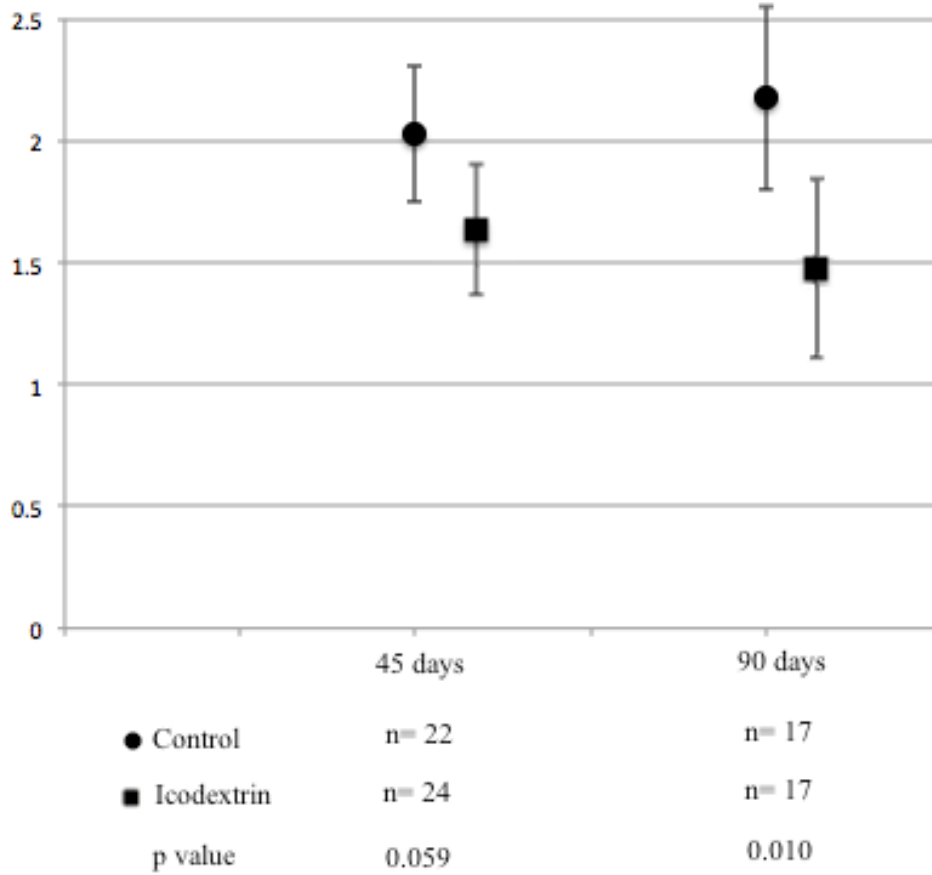


Figure 3. Description of the primary outcome for changes in HOMA index in the Intension to Treat analysis.

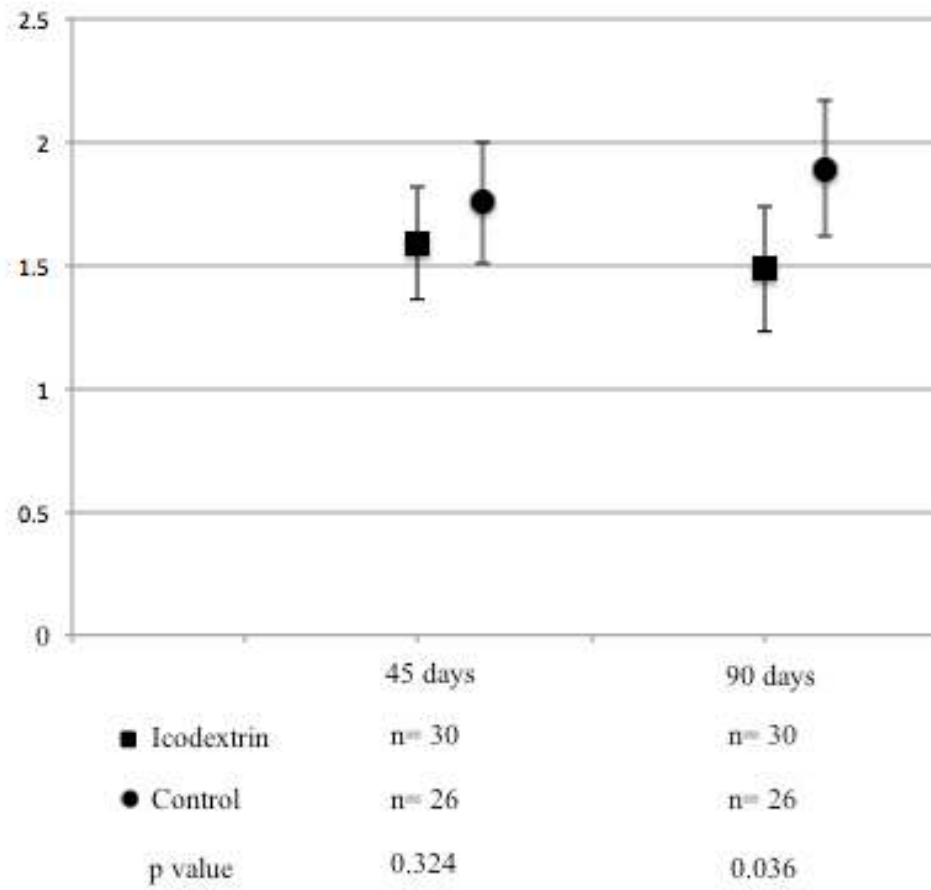


Table 1. Description of the main clinical and biochemical characteristics of the study population

Variable	Control Group (Glucose only) (n=27)	Intervention Group (Icodextrin) (n=33)	p value
Age (year)	54.1 ± 17.4	50.1 ± 15.5	0.36
Female gender, <i>n</i> (%)	15 (56)	18 (54)	0.57
Primary renal disease			0.40
CGN	6 (22)	13 (39)	
Hypertension	11 (41)	10 (30)	
PKD	2 (7)	5 (15)	
Others	3 (11)	2 (6)	
Unknown	5 (18)	3 (9)	
Dialysis Vintage (year)	3.2 ± 2.6	4.6 ± 3.8	0.12
BMI (kg/m ²)	25.3 ± 4.6	25.9 ± 4.1	0.57
Ultrafiltration			
Total	694 ± 324	712 ± 567	0.89
After Long-Dwell	-150 ± 343	-68 ± 254	0.33
Charlson Index	3.8 ± 1.76	3.7 ± 1.6	0.78
Residual diuresis (ml)	582 (IQR 940)	464 (IQR 900)	0.21
PET			0.88
High	4 (15)	4 (12)	
High-Average	13 (48)	18 (54)	
Low-Average	10 (37)	11 (33)	
Previous Hemodialysis	14 (52)	13 (39)	0.24
SGA score	10.5 ± 3.5	9.6 ± 1.8	0.24
Blood Pressure (mmHg)			
Systolic	133.6 ± 26.5	134.0 ± 18.7	0.96
Diastolic	85.0 ± 16.3	86.4 ± 11.3	0.71
Drug use			
ACEi (yes), <i>n</i> (%)	6 (24)	6 (21)	0.51
Aspirin (yes), <i>n</i> (%)	5 (20)	8 (27)	0.37
ARB (yes), <i>n</i> (%)	8 (32)	13 (45)	0.25
Beta-Blocker (yes), <i>n</i> (%)	8 (32)	12 (41)	0.34

Table 2: Main glucose metabolism parameters in the baseline

Variable	Control Group (Glucose only) (n=27)	Intervention Group (Icodextrin) (n=33)	p value
Fasting glucose (mg/dl)	92.0 ± 17.9	99.1 ± 20.0	0.20
Glucose exposure (g/day)	249 ± 48	264 ± 67	0.36
HOMA index	1.77 ± 1.0	2.10 ± 1.1	0.27
Insulin (mmol/L)	7.60 ± 3.9	8.70 ± 4.1	0.36

Table 3. Comparison of the incidence in adverse events between the study groups

Variable	All Adverse Events		Serious Adverse Events	
	Control Group (n=27)	Intervention Group (n=33)	Control Group (n=27)	Intervention Group (n=33)
Cardiovascular				
• Hypotension	01	03	0	0
• Congestion	01	0	0	0
• Hypertension	0	01	0	0
• Stroke	01	0	01	0
Infectious				
• Peritonitis	02	02	02	02
• Exit-site	03	04	0	0
• Dental	0	01	0	0
• Urinary tract infection	01	0	0	0
Gastrointestinal				
• Gastroesophageal reflux	0	01	0	0
• Plenitude	0	01	0	0
• Diarrhea	0	01	0	0
Death	01	0	01	0
Others	0	0	0	0
• Umbilical hernia	0	01	0	0

References

1. Foley RN, Parfrey PS. Risk factors for cardiac morbidity and mortality in dialysis patients. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 1994 Nov;3(6):608-14.
2. Plantinga LC, Fink NE, Levin NW, Jaar BG, Coresh J, Levey AS, et al. Early, intermediate, and long-term risk factors for mortality in incident dialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. *American journal of kidney diseases*. 2007 Jun;49(6):831-40.
3. Kobayashi S, Maejima S, Ikeda T, Nagase M. Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end-stage renal disease: comparison of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation*. 2000 Jan;15(1):65-70.
4. de Moraes TP, Pecoits-Filho R. Metabolic impact of peritoneal dialysis. *Contributions to nephrology*. 2009;163:117-23.
5. Fortes PC, de Moraes TP, Mendes JG, Stinghen AE, Ribeiro SC, Pecoits-Filho R. Insulin resistance and glucose homeostasis in peritoneal dialysis. *Peritoneal dialysis international*. 2009 Feb;29 Suppl 2:S145-8.
6. Qi H, Xu C, Yan H, Ma J. Comparison of icodextrin and glucose solutions for long dwell exchange in peritoneal dialysis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Peritoneal dialysis international*. 2011 Mar-Apr;31(2):179-88.
7. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Diaz M, Cisneros A, Vicente-Martinez M, Furlong MD, et al. Icodextrin improves metabolic and fluid management in high and high-average transport diabetic patients. *Peritoneal dialysis international*. 2009 Jul-Aug;29(4):422-32.
8. Li PK, Culleton BF, Ariza A, Do JY, Johnson DW, Sanabria M, et al. Randomized, Controlled Trial of Glucose-Sparing Peritoneal Dialysis in Diabetic Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013 Aug 15.
9. Shinohara K, Shoji T, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Ishimura E, et al. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002 Jul;13(7):1894-900.
10. Canbakan M, Sahin GM. Icodextrine and insulin resistance in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Renal failure*. 2007;29(3):289-93.

11. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes care*. 2000 Jan;23(1):57-63.
12. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412-9.
13. Duong U, Mehrotra R, Molnar MZ, Noori N, Kovesdy CP, Nissenson AR, et al. Glycemic control and survival in peritoneal dialysis patients with diabetes mellitus. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2011 May;6(5):1041-8.
14. Yoo DE, Park JT, Oh HJ, Kim SJ, Lee MJ, Shin DH, et al. Good glycemic control is associated with better survival in diabetic patients on peritoneal dialysis: a prospective observational study. *PloS one*. 2012;7(1):e30072.
15. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, Chung KY, Leung CB, Li PK. New-onset hyperglycemia in nondiabetic chinese patients started on peritoneal dialysis. *American journal of kidney diseases*. 2007 Apr;49(4):524-32.
16. 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. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005 Nov;16(11):3411-7.
17. Babazono T, Nakamoto H, Kasai K, Kuriyama S, Sugimoto T, Nakayama M, et al. Effects of icodextrin on glycemic and lipid profiles in diabetic patients undergoing peritoneal dialysis. *American journal of nephrology*. 2007;27(4):409-15.
18. Sanchez-Villanueva R, Estrada P, del Peso G, Grande C, Diez JJ, Iglesias P, et al. Repeated analysis of estimated insulin resistance using the HOMAIR index in nondiabetic patients on peritoneal dialysis and its relationship with cardiovascular disease and mortality. *Nefrologia*. 2013 Jan 18;33(1):85-92.
19. Li Y, Zhang L, Gu Y, Hao C, Zhu T. Insulin resistance as a predictor of cardiovascular disease in patients on peritoneal dialysis. *Peritoneal dialysis international*. 2013 Jul-Aug;33(4):411-8.

20. 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 nephrology*. 2001 Dec 3;2:2.

21. Amici G, Orrasch M, Da Rin G, Bocci C. Hyperinsulinism reduction associated with icodextrin treatment in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Advances in peritoneal dialysis*. 2001;17:80-3.

22. Reis da Silva D, Figueiredo AE, Antonelo IC, Poli de Figueiredo CE, d'Avila DO. Solute Transport Characteristics in Peritoneal Dialysis: Variation in Glucose and Insulin Serum Levels. *Renal Failure*. 2008; 30:1-5.

23. Cho KH, Do JY, Park JW, Yoon KW. Effect of icodextrin dialysis solution on body weight and fat accumulation over time in CAPD patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2010 Feb;25(2):593-9.



CONSORT 2010 checklist: STARCH - A Study to Evaluate the Effects of Icodextrin in Insulin Resistance on Non- Diabetic Patients
 for Automated Peritoneal Dialysis: A Randomized, Open-Label Clinical Trial with HOMA index as the Primary End-point

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	22
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	23
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	24
	2b	Specific objectives or hypotheses	24
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	25
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	NA
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	25
	4b	Settings and locations where the data were collected	25
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	25
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	26
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	NA
Sample size	7a	How sample size was determined	25

	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	25
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	25
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	25
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	25
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	25
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	25
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	NA
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	26
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	26
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	26-27
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	27 + Fig.1
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	26
	14b	Why the trial ended or was stopped	25
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	Table 1
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	✓

Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	✓
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	NA
	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	NA
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	29
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	31
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	31
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	29-31
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	25
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	25
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	32

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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 às 17 visitas previstas no protocolo foram armazenados nesse banco de dados online e exportados para análise estatística no final do estudo. O endereço eletrônico do CRF podia 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 para a inclusão de novos pacientes era dar preferência àqueles que já possuíam uma prescrição com cavidade úmida. Na ausência de pacientes nessa situação a segunda opção era abordar pacientes que realizassem 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.

6. CONCLUSÃO

Apresentamos o 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. Pela primeira vez um estudo clínico randomizado mostra uma melhora da resistência insulínica com a substituição de soluções tradicionais a base de glicose por solução de icodextrina.

7. REFERÊNCIAS

1. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney international*. 2007 Aug;72(3):247-59.
2. Levey AS, Schoolwerth AC, Burrows NR, Williams DE, Stith KR, McClellan W, et al. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009 Mar;53(3):522-35.
3. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine*. 2013 Jun 4;158(11):825-30.
4. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international*. 2013;3(1).
5. Lameire N, Van Biesen W. Epidemiology of peritoneal dialysis: a story of believers and nonbelievers. *Nature reviews Nephrology*. 2010 Feb;6(2):75-82.
6. Sesso R de C, Lopes AA, Thome FS, Lugon JR, Watanabe Y, Santos DR. [Chronic dialysis in Brazil: report of the Brazilian dialysis census, 2011]. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2012 Jul-Sep;34(3):272-7.
7. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008 Mar;3(2):505-21.
8. Brookhart MA, Schneeweiss S, Avorn J, Bradbury BD, Liu J, Winkelmayer WC. Comparative mortality risk of anemia management practices in incident hemodialysis patients. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010 Mar 3;303(9):857-64.
9. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Diaz M, Hinojosa-Heredia H, Mendez-Duran A, Cueto-Manzano A, et al. NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010 Feb;25(2):551-7.
10. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004 Aug;15(8):2208-18.

11. Shinohara K, Shoji T, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Ishimura E, et al. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002 Jul;13(7):1894-900.
12. Kobayashi S, Maejima S, Ikeda T, Nagase M. Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end-stage renal disease: comparison of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000 Jan;15(1):65-70.
13. Boudville N, Kemp A, Clayton P, Lim W, Badve SV, Hawley CM, et al. Recent peritonitis associates with mortality among patients treated with peritoneal dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2012 Aug;23(8):1398-405.
14. Flessner MF, Credit K, Richardson K, Potter R, Li X, He Z, et al. Peritoneal inflammation after twenty-week exposure to dialysis solution: effect of solution versus catheter-foreign body reaction. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2010 May-Jun;30(3):284-93.
15. Yanez-Mo M, Lara-Pezzi E, Selgas R, Ramirez-Huesca M, Dominguez-Jimenez C, Jimenez-Heffernan JA, et al. Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *The New England journal of medicine*. 2003 Jan 30;348(5):403-13.
16. Jain AK, Blake P, Cordy P, Garg AX. Global trends in rates of peritoneal dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2012 Mar;23(3):533-44.
17. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us? *Kidney international Supplement*. 2006 Nov(103):S3-11.
18. Twardowski Z, Nolph K, Khanna R, Prowant B, Ryan L, Moore H, et al. Peritoneal Equilibration Test. *Peritoneal Dialysis International*. 1987;7:138-48.
19. Chang TI, Park JT, Lee DH, Lee JH, Yoo TH, Kim BS, et al. High peritoneal transport status is not an independent risk factor for high mortality in patients treated with automated peritoneal dialysis. *Journal of Korean medical science*. 2010 Sep;25(9):1313-7.
20. McIntyre CW. Update on peritoneal dialysis solutions. *Kidney Int*. 2007 Mar;71(6):486-90.
21. 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.
22. Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Wang AY, Heimbürger O, Lindholm B. Chronic inflammation in peritoneal dialysis: the search for the holy grail? *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2004 Jul-Aug;24(4):327-39.
23. 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.

24. 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.
25. 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 international.* 1994 Apr;45(4):1147-52.
26. 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.
27. de Moraes TP, Fortes PC, Ribeiro SC, Riella MC, Pecoits-Filho R. Comparative analysis of lipid and glucose metabolism biomarkers in non-diabetic hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia.* 2011 Apr-Jun;33(2):173-9.
28. 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.
29. 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. PubMed PMID: 19233773.
30. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, Chung KY, Leung CB, Li PK. New-onset hyperglycemia in nondiabetic chinese patients started on peritoneal dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2007 Apr;49(4):524-32.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Accili D. Lilly lecture 2003: the struggle for mastery in insulin action: from triumvirate to republic. *Diabetes.* 2004 Jul;53(7):1633-42.
36. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocrine reviews.* 2007 Aug;28(5):463-91.

37. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2008 Jan;294(1):E15-26.
38. Himsworth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet*. 1936;227:127-30.
39. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care*. 1991 Mar;14(3):173-94.
40. Ausk KJ, Boyko EJ, Ioannou GN. Insulin resistance predicts mortality in nondiabetic individuals in the U.S. *Diabetes care*. 2010 Jun;33(6):1179-85. PubMed PMID: 20200308.
41. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *The American journal of physiology*. 1979 Sep;237(3):E214-23.
42. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412-9.
43. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000 Jul;85(7):2402-10.
44. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes care*. 2000 Jan;23(1):57-63.
45. Konings CJ, Kooman JP, Schonck M, Gladziwa U, Wirtz J, van den Wall Bake AW, et al. Effect of icodextrin on volume status, blood pressure and echocardiographic parameters: a randomized study. *Kidney international*. 2003 Apr;63(4):1556-63.
46. Qi H, Xu C, Yan H, Ma J. Comparison of icodextrin and glucose solutions for long dwell exchange in peritoneal dialysis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2011 Mar-Apr;31(2):179-88.
47. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Diaz M, Cisneros A, Vicente-Martinez M, Furlong MD, et al. Icodextrin improves metabolic and fluid management in high and high-average transport diabetic patients. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2009 Jul-Aug;29(4):422-32.
48. Li PK, Culleton BF, Ariza A, Do JY, Johnson DW, Sanabria M, et al. Randomized, Controlled Trial of Glucose-Sparing Peritoneal Dialysis in Diabetic Patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2013 Aug 15.

49. Amici G, Orrasch M, Da Rin G, Bocci C. Hyperinsulinism reduction associated with icodextrin treatment in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Advances in peritoneal dialysis Conference on Peritoneal Dialysis*. 2001;17:80-3.
50. Canbakan M, Sahin GM. Icodextrine and insulin resistance in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Renal failure*. 2007;29(3):289-93.
51. Takeguchi F, Nakayama M, Nakao T. Effects of icodextrin on insulin resistance and adipocytokine profiles in patients on peritoneal dialysis. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2008 Jun;12(3):243-9.
52. Twardowski Z, Nolph KO, Khann R, Harold PR, Moore L, Nielsen MP. Peritoneal Equilibration Test. *Peritoneal Dialysis International*. 1987;7:138-48.

8. ANEXOS

ANEXO 8.1

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
	4
Severo	5

ANEXO 8.2

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.

_____, / / _____

Nome

Data

Assinatura e nome em letra de forma do paciente

Assinatura e nome em letra de forma do pesquisador responsável

ANEXO 8.3

PARECER DO COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ**
Núcleo de Bioética
Comitê de Ética em Pesquisa
Clência 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**.

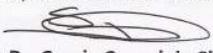
Situação Aprovado

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. Salientamos 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 8.4

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA PARALELA

8.4.1 CAPÍTULOS DE LIVRO

1. Peritoneal Dialysis. Paris: Eds.UNESCO-EOLSS Joint Committee, 2013.
2. Estratégias para a redução da carga de glicose em diálise peritoneal. Atualidades em Nefrologia. 1 ed. Editora Sarvier, 2012, v. 12, p. 532-536.
3. Doença Renal Crônica e a Escolha da Terapia de Substituição da Função Renal. In: Gianna Mastroianni Kirsztjan. (Org.). Discutindo Casos Clínicos Doenças Renais. 1 ed. São Paulo: Editora e Livraria Balieiro, 2011, v., p. 187-195.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

8.4.2 ARTIGOS COMPLETOS PUBLICADOS

1. PECOITS-FILHO, RF; **MORAES, T. P.** Dialysis: Systemic IL-6 levels predict survival after peritoneal dialysis. Nature Reviews Nephrology, p. x, 2013.
2. Baroni, G; Schuinski, A; **Moraes, TP.** et al. Inflammation and the Peritoneal Membrane: Causes and Impact on Structure and Function during Peritoneal Dialysis. Mediators of Inflammation (Print), v. 2012, p. 1-4, 2012.
3. **Moraes, TP** et al. Similar Outcomes of Catheters Implanted by Nephrologists and Surgeons: Analysis of the Brazilian Peritoneal Dialysis Multicentric Study. Seminars in Dialysis, v. no, p. no-no, 2012.

4. Ferreira-Filho, SR; Machado, GR.; Ferreira, VC.; Rodrigues, FMA. ; **Moraes, TP** et al. Back to Basics: Pitting Edema and the Optimization of Hypertension Treatment in Incident Peritoneal Dialysis Patients (BRAZPD). Plos One, v. 7, p. e36758, 2012.
5. Gonçalves, S; **Moraes, TP** et al. 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. Blood Purification , v. 34, p. 298-305, 2012.
6. **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.
7. 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.
8. **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.
9. **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.
10. Fortes, P.; **Moraes, TP** et al. Insulin Resistance and Glucose Homeostasis in Peritoneal Dialysis. Peritoneal Dialysis International, v. 29, p. 145-148, 2009.
11. **Moraes, TP**; Pecoits-Filho, R.F. Metabolic Impact of Peritoneal Dialysis. Contributions to Nephrology, v. 163, p. 117-123, 2009.

8.4.3 ARTIGOS ACEITOS PARA PUBLICAÇÃO

1. **MORAES, TP** et al. Novel predictors of peritonitis-related outcomes in the BRAZPD cohort. Peritoneal Dialysis International, 2013.

8.5.4 PARTICIPAÇÃO EM BANCAS DE CONCLUSÃO

01. **MORAES, T.P.**; Participação em banca de Rell,A; Geraldi AMB; Cordeiro EA; Lima EGA.Avaliação da Ingesta de Sódio Intrínseco e Extrínseco em pacientes com Doença Renal Crônica. 2012. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

02. **MORAES, T. P.**; Participação em banca de Anderson Escopelli; Dayane Gelenski; Graciele Ceccatto. Sal e as Doenças Associadas. 2011. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Pontifícia Universidade Católica do Paraná.
03. **MORAES, T. P.**; Participação em banca de Gondo A Braunsburger B; Dissenha BV; Souza FCB Banaszkeski SR. Considerações sobre o uso e aderência ao concentrador de oxigênio na cidade de Curitiba. 2011. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Pontifícia Universidade Católica do Paraná.
04. **MORAES, T. P.**; Participação em banca de Castro AAC Estacheski A Nachi AS Mendonça JHM; Gonçalves TFF. Avaliação do Efeito da Benzobromarona na Supersaturação Urinária. 2011. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Pontifícia Universidade Católica do Paraná.
05. **MORAES, T. P.**; Participação em banca de Taniguchi AV Saroli E Mérida K Moreira L Chueiri L Sprung L. Distúrbios do Metabolismo Mineral em Pacientes em Diálise Peritoneal na Coorte do BRAZPD. 2011. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Pontifícia Universidade Católica do Paraná.
06. **MORAES, T. P.**; Participação em banca de Emile G. Matines; Kelly F. Portes. Influência da Doença Renal Crônica na expressão da Interleucina 6. 2009. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

8.5.5 PRÊMIOS E TÍTULOS

- **2013**
 - Melhor Trabalho Submetido - 10º Congresso Mineiro de Nefrologia, Sociedade Mineira de Nefrologia.
 - Mejor trabajo de investigación presentado, Latin American Chapter of ISPD.
- **2012**
 - Young Investigator Award, International Society for Peritoneal Dialysis.
 - Council Member of the International Society for Peritoneal Dialysis, International Society for

Peritoneal Dialysis.

- Visiting Fellowship at Nottingham University, The University of Nottingham.

- Free Pass to the 30th International Vicenza Course on Peritoneal Dialysis, International Society of Nephrology.

- Travel Support Award for ASN Kidney Week 2012, American Society of Nephrology / Sociedad Latinoamericana de Nefrologia e Hipertension.

- **2010**

- Titulo de Especialista em Nefrologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia.

- Moção de reconhecimento público por serviços prestados em prol da população na prevenção e tratamento das doenças renais, Assembléia Legislativa do Estado do Paraná.

- Travel Grant, International Society for Peritoneal Dialysis - Winning abstracts of the 13th Congress of ISPD.

- **2009**

- Menção Honrosa - Melhor Apresentação de Temas Livres na Área Multidisciplinar do III Congresso Sul Brasileiro de Nefrologia, Sociedade Catarinense, Gaúcha e Paranaense de Nefrologia.

- **2008**

- Melhor Apresentação ao Congresso na Area de Diálise Peritoneal, Sociedade Portuguesa de Nefrologia.