

PONTÍFICA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: NEFROLOGIA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

MARIA VIANEI MARIAN

RELAÇÃO DO VOLUME DE ULTRAFILTRAÇÃO E SOBREVIDA
EM PACIENTES INCIDENTES EM DIÁLISE PERITONEAL

PORTO ALEGRE

2012

MARIA VIANEI MARIAN

**RELAÇÃO DO VOLUME DE ULTRAFILTRAÇÃO E SOBREVIDA
EM PACIENTES INCIDENTES EM DIÁLISE PERITONEAL**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina e Ciências da Saúde - Área de Concentração em Nefrologia. Faculdade de Medicina. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Domingos O. d'Avila

Co-orientadora: Prof^a Dr^a. Ana Elizabeth Prado Lima Figueiredo

PORTO ALEGRE

2012

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

M333r Marian, Maria Viane

Relação do volume de ultrafiltração e sobrevida em pacientes incidentes em diálise peritoneal / Maria Viane Marian. Porto Alegre: PUCRS, 2012.

72 f.: gráf. tab. Inclui um artigo científico submetido para publicação.

Orientador: Prof. Dr. Domingos Otávio Lorenzon d'Avila.

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Elizabeth Prado Lima Figueiredo.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde. Área de Concentração: Nefrologia.

1. DIÁLISE PERITONEAL/mortalidade. 2. ULTRAFILTRAÇÃO/utilização. 3. ANÁLISE DE SOBREVIDA. 4. SOBREVIDA. 5. FATORES DE RISCO. 6. FALHA DE TRATAMENTO. 7. HUMANOS. 8. ESTUDOS DE COORTE. I. d'Avila, Domingos Otávio Lorenzon. II. Figueiredo, Ana Elizabeth Prado Lima. III. Título.

C.D.D. 616.61

C.D.U. 616.71-78:314.48(043.3)

N.L.M. WJ 378

Agradecimentos

... Se você junta muitos pontos luminosos, você faz um feixe de luz...

(Tião Rocha - Antropólogo e Educador)

Quando olho a minha volta, percebo com muita satisfação que sou rodeada por incontáveis pontos luminosos, o que não somente me dá energia e luz, mas certamente, brilho às minhas conquistas.

É para estas pessoas que dedico este trabalho.

Maria Marian

Em especial,

Ao meu orientador Prof. Dr. Domingos, que como um verdadeiro mestre, ensinou-me que produzir cientificamente é uma construção necessariamente permeada pela crítica construtiva, incentivo, dedicação, tristeza pelos erros e muita comemoração pelos acertos. Obrigada por estar presente nesta minha jornada, sempre com extrema competência.

A minha co-orientadora Prof^a Dr^a Ana Figueiredo, poderia ser diferente mas, sempre me considereei uma pessoa de sorte, então o meu caminho profissional acabou cruzando com o teu. Obrigada pela inestimável contribuição e incentivo, que nunca limitaram-se a esta co-orientação. És um modelo na Nefrologia e na Enfermagem, que me inspira profissional e espiritualmente.

Ao Marco, com amor, sempre ao meu lado há mais da metade da minha existência.

Obrigada,

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, à fonte financiadora e a todos os Professores, especialmente, aos Profs. Poli, Bartira, Ivan e Cataldo que com doses importantes de sabedoria e incentivo ajudaram a minha construção.

Aos colaboradores da secretaria do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, em especial à Vanessa sempre solícita e atenciosa.

Às minhas colegas de trabalho por toda a ajuda recebida. Em especial ao apoio da amiga Degiane e da minha supervisora Jaqueline.

À Dr^a Rosana Bruno Mussoi, que partilhou tão sabiamente o seu conhecimento e despertou em mim, o amor em trabalhar com diálise peritoneal

Ao Prof. Dr. Roberto Pecoits-Filho, coordenador do BRAZPD e sua equipe, pela atenção, gentileza e contribuição.

À minha família e aos meus amigos, que todos os dias me fazem lembrar como a vida é maravilhosa e justificam minha alegria em vivê-la.

Finalmente,

Obrigada à vida, que me concedeu muita saúde para poder cuidar de outros seres humanos.

RESUMO

Introdução: A falha de ultrafiltração na diálise peritoneal é uma anormalidade funcional associada a risco aumentado para morte e para falha técnica. O volume diário de ultrafiltração, aos três meses de terapia, pode ser fator de risco e preditor precoce para sobrevida de paciente e técnica. **Objetivo:** determinar a relação entre a presença de fatores de risco, volume diário ultrafiltrado e sobrevida de paciente e terapia. **Pacientes e Método:** estudo de coorte baseado em dados do estudo BRAZPD, multicêntrico, observacional. Foram incluídos 977 pacientes incidentes, dentre 2419 elegíveis. Aos três meses de terapia analisaram-se variáveis demográficas, clínicas e técnicas. O volume diário de ultrafiltração foi analisado por quartis, (1º quartil: ≤ 700 ml; 2º quartil: > 700 ml e ≤ 1100 ml; 3º quartil: > 1100 ml e < 1600 ml; 4º quartil: ≥ 1600 ml, assim como sua variação aos seis e doze meses de seguimento. Dois desfechos foram contemplados: morte e falha técnica, analisados até 30 meses de terapia. Comparações entre grupos, correlações bem como análise univariada de sobrevida de paciente e técnica - foi feita pela técnica de Kaplan-Meier e multivariada por regressão de Cox. **Resultados:** idade (HR=1,038; IC 95%: 1,027-1,049; $P<0,001$), Diabetes Mellitus (HR=1,416; IC 95%: 1,043-1,922; $P<0,026$) e número de comorbidades (HR=2,687; IC 95% -1,336-5,407; $P<0,01$) foram diretamente associados com mortalidade aumentada do paciente. O quarto quartil de ultrafiltração associou-se a maior sobrevida do paciente e da técnica ($P=0,02$ e $P=0,10$, respectivamente); a ocorrência de peritonite teve impacto negativo para manutenção da terapia (HR=3,459; IC 95%: 2,218-5,394; $P<0,01$). **Conclusão:** pacientes jovens, sem diabetes tiveram maior chance de sobrevida. Ter alto volume de ultrafiltração foi favorável à sobrevida de pacientes e da técnica. A ocorrência de peritonite reduziu significativamente a chance de sucesso da técnica.

Descritores: diálise peritoneal, falha técnica, fator de risco, falha de ultrafiltração mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Peritoneal dialysis ultrafiltration failure is a functional abnormality associated with increased risk of death and technique failure. Daily ultrafiltration volume early on therapy may predict patient and technique survival. **Objective:** to determine the relationship between to presence of risk factors, daily ultrafiltration volume, patient and technique survival. **Patients and Method:** Data were extracted from the observational, multicenter, BRAZPD cohort study. From a population of 2419 suitable patients, 977 incident patients were selected. At the three-month therapy interval, demographic, clinical and technical variables were appraised and daily ultrafiltration volume was analyzed by quartiles (1st: ≤ 700 ml; 2nd: > 700 ml up to ≤ 1100 ml; 3rd: > 1100 ml up to < 1600 ml; 4th: ≥ 1600 ml), as were its changes at the sixth and twelfth follow-up months. Two outcomes were considered : death and technique failure, which were analyzed till the 30th therapy month. Comparison between groups, correlations, patient and technique uni and multivariate survival analyses, using Kaplan-Meier technique and Cox regression analysis, were performed. **Results:** Age (HR=1.038; 95% CI: 1.027-1.049; $P<0.01$), diabetes (HR=1.416; 95% CI: 1.043-1.922; $P=0.03$) and number of co-morbidities (HR=2.687; 95% CI: 1.336-5.407; $P<0,01$) were directly associated with increased patient mortality. The 4th ultrafiltration quartile related with higher patient and technique survival ($P=0.02$ and $P=0.10$, respectively); peritonitis had a strong negative effect upon therapy maintenance (HR=3.459; 95% CI: 2.218-5.394; $P<0.01$). **Conclusion:** young, non-diabetic patients had increased chance for survival. High ultrafiltration volumes promoted patient and technique survival. Peritonitis significantly reduced the likelihood of technical success.

Keywords: mortality, peritoneal dialysis, risk factor, technique failure, ultrafiltration failure.

LISTA DE ABREVIATURAS

BRAZPD	- Estudo clínico brasileiro multicêntrico de diálise peritoneal
CAPD	- Diálise peritoneal ambulatorial contínua
DP	- Diálise peritoneal
DPA	- Diálise peritoneal automatizada
DPI	- Diálise peritoneal intermitente
DRCT	- Doença renal crônica terminal
DM	- Diabetes Mellitus
FRR	- Função renal residual
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HD	- Hemodiálise
ISPD	- Sociedade internacional de diálise peritoneal
MP	- Membrana peritoneal
PET	- Teste de equilíbrio peritoneal
SBN	- Sociedade brasileira de nefrologia
TSFR	- Terapia de substituição da função renal
UF	- Ultrafiltração
UFF	- Falha de ultrafiltração
VDUF	- Volume diário de ultrafiltração
VDUF1	- Quartil 1 de Volume diário de ultrafiltração
VDUF2	- Quartil 2 de Volume diário de ultrafiltração
VDUF3	- Quartil 3 de Volume diário de ultrafiltração
VDUF4	- Quartil 4 de Volume diário de ultrafiltração
Δ VDUF6	- Razão volume diário de ultrafiltração 6/3 meses
Δ VDUF12	- Razão volume diário de ultrafiltração 12/3 meses

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas da amostra.....	24
Tabela 2 – Quartis do volume diário de ultrafiltração aos 3 meses da terapia.....	25
Tabela 3 – Correlação de Spearman entre variáveis e desfecho.....	26
Tabela 4 – Sobrevida do paciente – regressão de Cox ajustada para idade, Diabetes Mellitus e peritonite.....	28
Tabela 5 – Sobrevida da técnica – regressão de Cox ajustada para idade, Diabetes Mellitus, peritonite e modalidade de terapia.....	32

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Desenho do estudo.....	21
Figura 2 – Sobrevida do paciente estimada pelo método de Kaplan-Meier para os quartis de VDUF, aos 3 meses de terapia.....	26
Figura 3 – Sobrevida do paciente: regressão de Cox para quartis de VDUF, modelo ajustado para idade, Diabetes Mellitus e ocorrência de peritonite.....	27
Figura 4 – Sobrevida do paciente: regressão de Cox para de quartis VDUF, modelo ajustado para pressão arterial sistólica, diastólica e grau de risco	29
Figura 5 – Sobrevida da técnica: estimada pelo método de Kaplan-Meier para quartis de VDUF aos 3 meses de terapia.....	30
Figura 6 – Sobrevida da técnica: regressão de Cox para quartis de VDUF, modelo ajustado para idade, Diabetes Mellitus, peritonite e modalidade de terapia.....	31

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 HIPÓTESE.....	18
2.1 Questão da pesquisa.....	18
3 OBJETIVOS.....	19
3.1 Objetivo Geral.....	19
3.2 Objetivos Específicos.....	19
4 PACIENTES E MÉTODO	20
4.1 Delineamento.....	20
4.2 População e amostra.....	20
4.3 Método.....	20
4.4 Análise estatística.....	22
4.5 Aspectos Éticos.....	23
5 RESULTADOS.....	24
5.1 Sobrevida do paciente.....	25
5.2 Sobrevida da técnica.....	30
6 DISCUSSÃO.....	33
7 CONCLUSÃO.....	38
REFERÊNCIAS	39
ANEXOS.....	45
ANEXO A - Termo de compromisso para utilização dos dados.....	46
ANEXO B - Aprovação do trabalho no Comitê Científico.....	47
ANEXO C - Aprovação do trabalho no Comitê de Ética.....	48
APÊNDICES.....	49
APÊNDICE A - Artigo submetido à publicação no Clinical Journal of the American Society of Nephrology.....	50
APÊNDICE B - Comprovação da submissão do artigo para publicação no Clinical Journal of the American Society of Nephrology.....	71

1 INTRODUÇÃO

A situação clínica conhecida por Insuficiência Renal Crônica (IRC) foi descrita por Richard Bright em 1836 no Guy's Hospital, na Inglaterra, analisando características de rins de pacientes autopsiados, portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (Keith NM, Keys TE, 1954). A prevalência global e o crescimento exponencial dessa patologia conferem-lhe status epidemiológico preocupante, visto que estes levantamentos sugerem que aproximadamente um milhão de pessoas no mundo sejam portadores de doença renal crônica terminal (DRCT) e necessitem de terapia de substituição da função renal (TSFR) (Hafez MH, Abdellatif DA, Elkhatib MM, 2006). O crescimento expressivo da IRC pode ser, em parte, explicada pelo aumento da frequência de outras doenças crônicas que a predisõem, como a HAS e o Diabetes Mellitus (DM), assim como, pelo próprio aumento na extensão da vida da população mundial (Nwankwo, Bello, El Nahas M, 2005; Hamer RA, El Nahas AM, 2006; Molitch ME et al., 2003). De forma similar ao que ocorre no resto do mundo, a IRC no Brasil está sendo considerada como um sério problema de saúde pública e vem merecendo grande atenção: sua incidência e prevalência estão aumentando, o prognóstico ainda é reservado e os custos do tratamento são altos (Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM, 2010). Dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) mostram que 87044 pacientes estão em TSFR. Destes, aproximadamente 10% são tratados pela modalidade de diálise peritoneal (DP) e os demais por hemodiálise (HD) (Sesso R et al., 2008).

A DP, estabelecida como uma das modalidades de tratamento da DRCT oferece a possibilidade de tratar o paciente no próprio domicílio, facilitando a ação dos cuidadores, favorecendo vínculos familiares e de trabalho, e possivelmente

desonerando as estruturas hospitalares. A DP fortaleceu-se como terapia a partir do desenvolvimento de produtos, do aprimoramento técnico e de novas tecnologias. Este conjunto de fatores reduziu o número de infecções, melhorando os resultados terapêuticos e os índices de sobrevida do paciente e do método. Entretanto, a maior sobrevida de ambos trouxe à luz outro importante problema que desafia a sustentação da DP a longo prazo: a manutenção da euvolemia do paciente. O sucesso da DP a longo prazo exige a preservação da função de transporte da membrana peritoneal (MP). Uma diálise adequada visa, não somente atingir alvos como excreção de uréia e creatinina, mas também manter adequado volume de líquido circulante.

A função da MP é tradicionalmente avaliada pelo Teste de Equilíbrio Peritoneal (PET), descrito por Twardowski e colaboradores (Twardowski ZJ, Nolph KD, Khana R et al, 1987). A avaliação clínica pelo PET é feita usando-se as relações de equilíbrio de uréia, creatinina, sódio e outras substâncias, entre o líquido peritoneal, o plasma e o volume de líquido removido. Estas relações medem o efeito combinado de difusão e de UF, representando uma forma melhor de avaliar o transporte de água e solutos (Blake PG; Daugirdas JT, 2003). Convencionalmente, as taxas de equilíbrio dos solutos são medidas pela infusão de uma solução com glicose a 2.27%, ou 2.5% na cavidade abdominal, e coleta de amostras do líquido peritoneal no início (tempo 0) e após 2 e 4 horas, bem como uma amostra de sangue obtido em 2 horas. O PET determina as relações de equilíbrio para solutos, mensurando também a remoção do líquido total e a relação entre a concentração de glicose no dialisato em 4 horas e no tempo zero. A análise destas relações classifica o transporte em diferentes categorias: baixo, médio-baixo, médio-alto e alto (Blake PG; Daugirdas JT, 2003).

A falha de ultrafiltração (UFF) é uma disfunção da MP, definida pelo - *The International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) ad hoc Committee on Ultrafiltration*

Management in Peritoneal Dialysis, como: drenagem de volume menor que 400 ml, evidenciado a partir do Teste do Equilíbrio Peritoneal Modificado (PET modificado) e, permanece sendo uma das causas mais importantes de falha técnica e associada a pior prognóstico (Coester AM et al., 2009; Mujais S et al., 2000; Vriese DSA, Mortier S, Lameire HN, 2001). A avaliação, definição e detecção da UFF orientadas pelo comitê da ISPD prevêem que esta investigação tenha início com um PET modificado, que permite melhor avaliação do volume drenado e do transporte de água livre. O teste consiste na infusão de dois litros de uma solução a 3,86% ou 4,25%, em vez da solução original a 2,5% de glicose e observação do volume de drenagem após quatro horas de permanência na cavidade abdominal (Coester AM et al., 2009). O ISPD *Adequacy of Peritoneal Dialysis Working Group* reforça a relevância da investigação sobre a remoção de fluidos em pacientes em DP, alertando para a possibilidade de UFF quando há pequeno volume ultrafiltrado, apesar do uso de soluções com altas concentrações de glicose (Lo WK et al., 2006). A sobrecarga de volume, diagnosticada a partir da avaliação clínica com base na presença de edema e hipertensão - não de forma mandatória, mas com frequência - está relacionada com inadequada remoção de líquido e UFF (Oreopoulos DG, Rao PS, 2003). Excetuando os problemas mecânicos, são possíveis causas de UFF a diminuição na superfície da MP e o aumento da sua vascularização, permeabilidade e absorção capilar (Mujais S et al., 2000; Oreopoulos DG, Rao PS, 2003).

A incidência de UFF aumenta com o tempo em tratamento, sugerindo que a MP sofra dano progressivo durante a terapia. No entanto, a natureza e a causa das alterações estruturais e funcionais permanecem indefinidas. Na DP de longo prazo, a viabilidade e a capacidade da MP para remover líquidos e solutos são obstáculos à manutenção da terapia. Soluções não fisiológicas, dano inflamatório pela uremia ou

derivado de peritonites recorrentes contribuem decisivamente no desenvolvimento de aumentada permeabilidade da MP, o que resulta em ultrafiltração inadequada e falha técnica (Vriese DSA, Mortier S, Lameire HN, Van Biesen W, 2001; Filho RP, 2002; Davies SJ, 2004; Clerbaux G et al., 2006; Vicente PC. *et al.*, 2008; Kim LY, 2009). O uso continuado de glicose hipertônica, membranas peritoneais com alto transporte, e o tempo em DP também estão muito relacionados à UFF, menor sobrevida técnica e pior prognóstico terapêutico (Krediet TR, 2000; Agrawal A, Nolph DK, 2000; Mujais S, 2000; Margetts JP, Coester MA, 2009; Kim LY, 2009; Pannekeet HMM, 1997; Davies SJ, 2004; Vriese DSA, Mortier S, Lameire HN, 2001). A presença de UFF pode levar a hipervolemia, que parece ser fator de risco para morbimortalidade cardiovascular, nesta população (Galach M, et al., 2009; Aanen MC, Venturoli D, Davies SJ, 2005; Coester AM et al., 2009). A UFF, independente do fator de origem infeccioso ou não, permanece sendo uma das causas importantes de falha técnica e está presente em 36% dos pacientes mantidos em DP por mais de 4 anos. Associa-se ao perfil de alto transporte, aumentada razão de creatinina no líquido sobre creatinina no plasma (D/P), maior taxa de absorção de glicose e, frequentemente, menor transporte de água livre (Coester AM et al., 2009).

Possivelmente, outros fatores, de ordem clínica ou sócio-demográfica, possam estar relacionados à sobrevida técnica. Chidambaram M, 2011, ao pesquisar 5162 pacientes incidentes em DP encontrou como preditores de falha no método, a idade, baixo nível educacional, tempo em terapia ≤ 3 meses e tratamento prévio por HD; neste estudo, peritonite não foi avaliada. Condições econômicas mais baixas também foram relacionadas a pior sobrevida, em outros estudos (Merkin SS, 2008; Norris K, Nissenson AR, 2008). No entanto, estudo brasileiro não mostrou associação entre nível econômico e sobrevida técnica (Bastos KA et al., 2011).

Ainda em relação à sobrevida da técnica, há mais de uma década a ocorrência de peritonite tem sido associada a falha do método (Woodrow G, Turney JH, Brownjohn AM, 1997). Um trabalho que revisou as taxas latino-americanas de peritonite, mostrou redução na sua incidência ao longo do tempo (Barretti P, 2007). No Brasil, os primeiros dados mostravam um episódio a cada 5 meses; taxas recentes mostram até um episódio a cada 30 meses (Barretti P, 2007; Fernandes N et al., 2008). Entretanto, apesar da melhora, nos últimos anos a prevalência e incidência da peritonite não têm sofrido redução consistente, representando ainda o principal fator de risco para falha do método (Brown MC et al., 2011). A prevalência de peritonite pode variar regionalmente: analisando uma coorte retrospectiva em um único centro brasileiro, Duarte et al., 2010, encontraram taxas menores do que o estudo atual, no entanto este pode ser mais representativo visto que é multicêntrico e engloba dados de diferentes regiões.

A associação entre sobrevida do paciente e transporte peritoneal foi evidenciada em estudo que avaliou o volume diário de UF e a sobrevida de pacientes com UF inferior a 750 ml/dia. Baixo volume de UF se associou a maior mortalidade (Davies SJ *et al.*, 2006). A relação longitudinal do transporte de solutos com a UF foi avaliada em estudo que pesquisou pacientes incidentes em DP. Fatores de risco foram detectados durante o primeiro ano de tratamento: exposição precoce da membrana a glicose em altas concentrações esteve associada ao aumento mais rápido no transporte de solutos e à queda posterior da UF (Davies SJ, 2004).

O conhecimento das questões relacionadas à MP, seu comportamento e modificações, vêm sendo fruto de inúmeros estudos. O uso de agentes osmóticos livres de glicose, aumento dos *clearances*, redução de infecções e UFF, são estratégias necessárias para melhor resultado da sobrevida dos pacientes e da técnica (Filho PR, 2002).

Embora bastante discutidos, trabalhos têm mostrado mortalidade similar para pacientes em diferentes métodos de TSFR. A sobrevida parece estar mais associada a fatores clínicos e demográficos do que propriamente ao método escolhido, e em alguns estudos nem mesmo o nível econômico esteve associado a pior sobrevida, seja da técnica, ou do paciente (Lee CC, Sun CY, Wu MS, 2009; Inrig JK, Toto RD, 2011; Qureshi AR et al., 2011).

Em relação à DP - manual ou automatizada - estudo que avaliou 66.381 pacientes incidentes, verificou se havia diferença na sobrevida do paciente e da técnica pelo método usado: os resultados mostraram sobrevida similar para ambos, independente da modalidade terapêutica (Mehrotra R et al., 2009).

Tratando-se ainda de sobrevida do paciente, o número de comorbidades parece assumir papel importante, pois, apesar das pesquisas mostrarem uma sobrevivência progressivamente maior de pacientes com DRCT, os que têm diagnóstico prévio de DM têm índices menores, provavelmente, pela presença de mais comorbidades cardiovasculares (Chung SH et al., 2009). A prevalência de comorbidades no início da TSFR pode ser elevada e sua avaliação se torna importante, já que podem confundir as análises destes pacientes. Na DP, uma das formas de prever mortalidade é o uso do Escore de Davies, projetado para esta terapia e considerado prático e de fácil execução. Excetuando a idade, atribuem pontos às comorbidades presentes (Fried L, Bernardini J, Piraino B, 2003).

Idade avançada é usualmente considerada fator de risco para morte e falha técnica. Entretanto, estudo prévio mostrou que a presença de comorbidades como DM, doença cardiovascular e uso de fumo foram associados a risco aumentado de morte em qualquer idade (Lim WH et al., 2011).

Estudos epidemiológicos internacionais em DP têm melhorado o entendimento sobre a terapia e impulsionado a adoção de alternativas terapêuticas. O Brasil é o terceiro país do mundo em número de pacientes em TSFR. Aproximadamente 10% destes utilizam a DP como forma de tratamento (Pecoits FR et al., 2007). Desde dezembro de 2004, 103 centros de diálise, em 18 diferentes Estados brasileiros, participam do estudo multicêntrico denominado *Estudo Clínico Multicêntrico - BRAZPD*, patrocinado por Baxter Hospitalar do Brasil Ltda., fornecedora de insumos para DP. O estudo tem a finalidade de coletar dados clínicos e sócio-demográficos de pacientes em DP, fazer avaliação epidemiológica e organizar o conhecimento, para melhorar a qualidade da terapia no país (Fernandes N et al., 2008).

A coleta sistematizada de dados epidemiológicos, mesmo sendo um grande desafio na maioria dos países, por envolver questões estruturais, organizacionais e econômicas, é fundamental na geração de conhecimento e alternativas terapêuticas para melhorar a sobrevida dos pacientes (Sesso R et al., 2008). O presente estudo poderá contribuir para o entendimento das questões relacionadas ao padrão de UF e sobrevida da terapia e do paciente, bem como suscitar novos questionamentos a partir de seus resultados.

2 HIPÓTESE

O volume de ultrafiltração diário, em diálise peritoneal (DP), relaciona-se à sobrevida do paciente e da terapia.

2.1 Questão da pesquisa

Que fatores demográficos, clínicos ou técnicos têm relação com a sobrevida do paciente e da terapia?

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a relação entre o volume diário de ultrafiltração e a sobrevida de pacientes e da terapia.

3.1 Objetivos específicos

a) Avaliar o volume de ultrafiltração de pacientes em DP, aos 3 meses de terapia;

b) Verificar a relação entre o volume de ultrafiltração aos 3 meses de terapia e a sobrevida dos pacientes;

c) Verificar a relação entre o volume de ultrafiltração aos 3 meses de terapia e a sobrevida da terapia;

d) Avaliar a relação entre fatores clínicos e terapêuticos e a sobrevida de paciente e da terapia.

4 PACIENTES E MÉTODO

4.1 Delineamento

Estudo de coorte, prospectivo.

4.2 População/amostra

O presente estudo utilizou a base de dados do BRAZPD, estudo multicêntrico, clínico e observacional, que reúne informações clínicas e sócio-demográficas de pacientes em DP, tratados em 103 centros de diálise, em 18 Estados brasileiros. Os critérios de seleção e inclusão no estudo foram definidos no início do estudo (Fernandes N et al., 2008). De um total de 2419 pacientes incidentes em DP, no período entre 01 dezembro de 2004 e 31 outubro de 2007, foram excluídos 138 pacientes por não terem completado três meses em terapia, 125 por ter menos de 18 anos e 1179 por falta dos dados necessários ao estudo, sendo incluídos no estudo 977 indivíduos.

4.3 Método

As informações necessárias à pesquisa foram organizadas pelo setor de Bioestatística da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, que coordena a coleta de dados do estudo BRAZPD em planilha Excel (Microsoft for Windows), da qual se construiu um banco de dados secundário. A Figura 1 mostra o desenho do estudo:

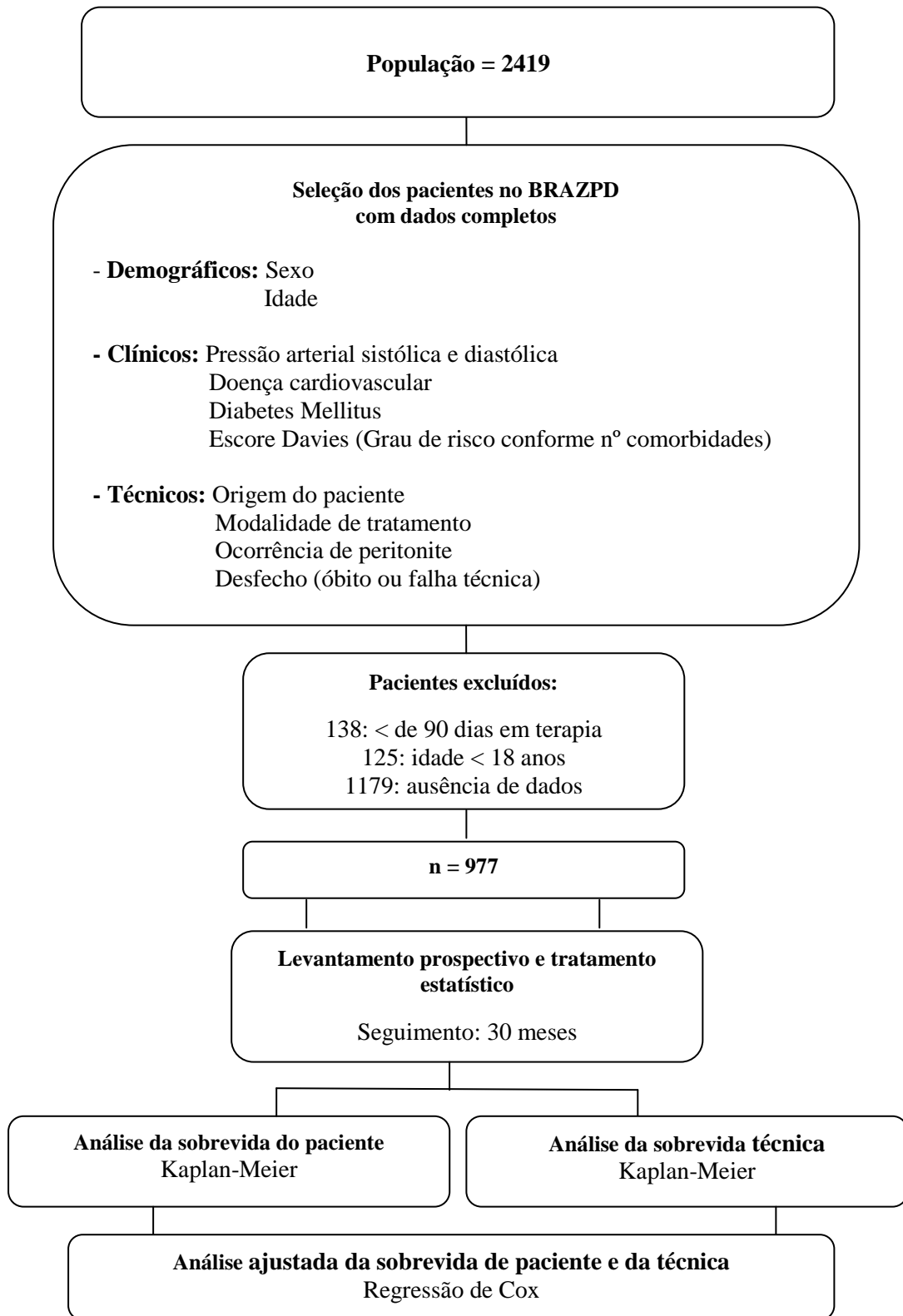


Figura 1: Desenho do estudo.

Aos três meses de terapia foram analisadas variáveis **demográficas**: idade e sexo; variáveis **clínicas**: pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, presença

de doença cardiovascular (presença de evento definido, até o terceiro mês de terapia), de DM, Escore de Davies (classificação de risco, pela presença de comorbidades: *baixo* – nenhuma; *médio* - de uma a duas e; *alto* - três a quatro); variáveis **técnicas**: origem do paciente (terapia conservadora, transplante renal, ou hemodiálise), modalidade de terapia (CAPD ou APD), ocorrência de peritonite. Adicionalmente, quartis de VDUF foram separados (1º quartil [VDUF1]: ≤ 700 ml; 2º quartil [VDUF2]: > 700 ml e ≤ 1100 ml; 3º quartil [VDUF3]: > 1100 ml e < 1600 ml; 4º quartil [VDUF4]: ≥ 1600 ml), bem como se calculou a variação de VDUF entre o mês 3 e o mês 6 (Δ VDUF₆) e entre o mês 3 e o mês 12 (Δ VDUF₁₂) de seguimento para avaliar o significado de possíveis alterações de VDUF relacionadas com o tempo de terapia. Dois desfechos foram contemplados – morte do paciente e falha técnica (definida como troca de TSFR) – e analisados independentemente até 30 meses de seguimento.

4.4 Análise estatística

As variáveis categóricas são apresentadas como frequência e porcentagem, as variáveis contínuas como média e desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IIQ). Quando apropriado, as variáveis categóricas foram comparadas usando o teste qui-quadrado (χ^2). Variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas pelo teste *t* de Student; as com distribuição assimétrica, pelo *rank-test* de Wilcoxon. Os coeficientes de correlação de Pearson e Spearman foram computados para avaliar associações e tendências. A sobrevida do paciente e da técnica foi examinada pela técnica de Kaplan-Meier para análises univariadas, e por regressão de Cox, para análises multivariadas. Considerou-se a origem do tempo de sobrevida no dia 1 de terapia. Os modelos foram ajustados para idade, sexo, pressão arterial

sistólica e diastólica, doença cardiovascular, DM, Escore de Davies, origem do paciente, modalidade de tratamento, terapia precedente, ocorrência de peritonite. Os tempos de sobrevida considerados foram: momento da ocorrência do óbito, transferência para hemodiálise, transplante renal, ou 31 outubro de 2007.

Para a análise dos dados utilizou-se o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17.0 para Windows). O nível de significância adotado foi de $P \leq 0,05$.

4.5 Aspectos Éticos

O estudo BRAZPD foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP - e pelo Comitê de Ética em Pesquisa dos centros participantes. O presente estudo é um segmento do projeto apreciado e aprovado pelo Comitê da Ética em Pesquisa da PUCRS, intitulado “*Estudo clínico multicêntrico em diálise peritoneal – estudo observacional de coorte prospectivo em pacientes submetidos na modalidade ambulatorial contínua automatizada*”, sob o protocolo nº 06/03027. A pesquisa, dado seu caráter observacional, ofereceu risco mínimo aos participantes.

5 RESULTADOS

A idade média da amostra não foi alta para modalidade de terapia, com leve predomínio do sexo feminino. As pressões arteriais, sistólica e diastólica médias, estavam no limite da normalidade. Foi incluída percentagem significativa de indivíduos com cardiopatia e DM, com grau médio de comorbidades, oriundos de programas de hemodiálise; DPAC foi a modalidade mais usada.

A Tabela 1 mostra parâmetros de interesse para o estudo da amostra.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas da amostra (n = 977).

Variáveis	Valores
Demográficas	
Idade (anos): média (DP)	58,5 (15,9)
Sexo (feminino): n (%)	540 (55,3)
Clínicas	
Pressão arterial sistólica (mm Hg): média (DP)	138 (27)
Pressão arterial diastólica (mm Hg): média (DP)	83 (16)
Doença cardiovascular: n (%)	548 (56.1)
Diabetes Mellitus: n (%)	413 (42.3)
Grau de risco (Nº de comorbidades): n (%)	
<i>Baixo (zero)</i>	221 (22.6)
<i>Médio (1 ou 2)</i>	623 (63.8)
<i>Alto (3, 4, ou 5)</i>	133 (13.6)
Terapêuticas	
Tratamento prévio: n (%)	
<i>Conservador</i>	278 (28.5)
<i>Hemodiálise</i>	692 (70.8)
<i>DPI ou transplante</i>	7 (0.72)
Modalidade de terapia: n (%)	
<i>DPAC</i>	692 (71.0)
<i>DPA</i>	283 (29.0)
Peritonite (paciente): n (%)	210 (21.5)
VDUF (ml/dia): mediana (IIQ)	1100 (700-1600)

DP: desvio padrão; DPI: diálise peritoneal intermitente; DPAC: diálise peritoneal ambulatorial contínua;

DPA: diálise peritoneal automatizada; VDUF: volume diário de ultrafiltração; IIQ: intervalo interquartil.

A Tabela 2 mostra dados da partição por quartis do VDUF.

Tabela 2: Quartis do volume diário de ultrafiltração aos 3 meses (n = 977).

	1º Quartil	2º Quartil	3º Quartil	4º Quartil
N	250	258	217	252
Mediana (ml/dia)	403	1100	1300	2000
Limite inferior e superior (ml/dia)	≤ 700	> 700 e ≤ 1100	> 1100 e < 1600	≥ 1600

A pressão arterial sistólica e a pressão arterial diastólica correlacionaram-se direta e fortemente ($r=0,705$; $P<0,01$), bem como $\Delta VUFD6$ e $\Delta VUFD12$ ($r=0,994$; $P<0,01$).

5.1 Sobrevida do paciente

A Tabela 3 mostra correlações entre algumas variáveis categóricas relacionadas à morte do paciente; a Figura 2 mostra a sobrevida do paciente estimada pela técnica de Kaplan-Meier para quartis de VDUF. Testou-se a hipótese de riscos iguais para os diferentes quartis, versus a hipótese alternativa de, pelo menos, um grupo com risco diferente dos demais. Houve diferença significativa apenas entre o primeiro e o quarto quartil de VDUF ($P=0,02$), favorável a pacientes com VDUF ≥ 1600 ml/dia.

Tabela 3: Correlação de Spearman entre variáveis e desfecho (n=977).

	Óbito	Idade	Cardiovascular	Diabetes	E. Davies
Óbito	1	0,254 P<0,01	0,091 P=0,05	0,094 P=0,03	0,120 P<0,01
Idade		1	0,205 P<0,01	0,236 P<0,01	0,282 P<0,01
Cardiovascular			1	0,043 P=0,18	0,638 P<0,01
Diabetes				1	0,535 P<0,01
E. Davies					1

E. Davies: Escore de Davies.

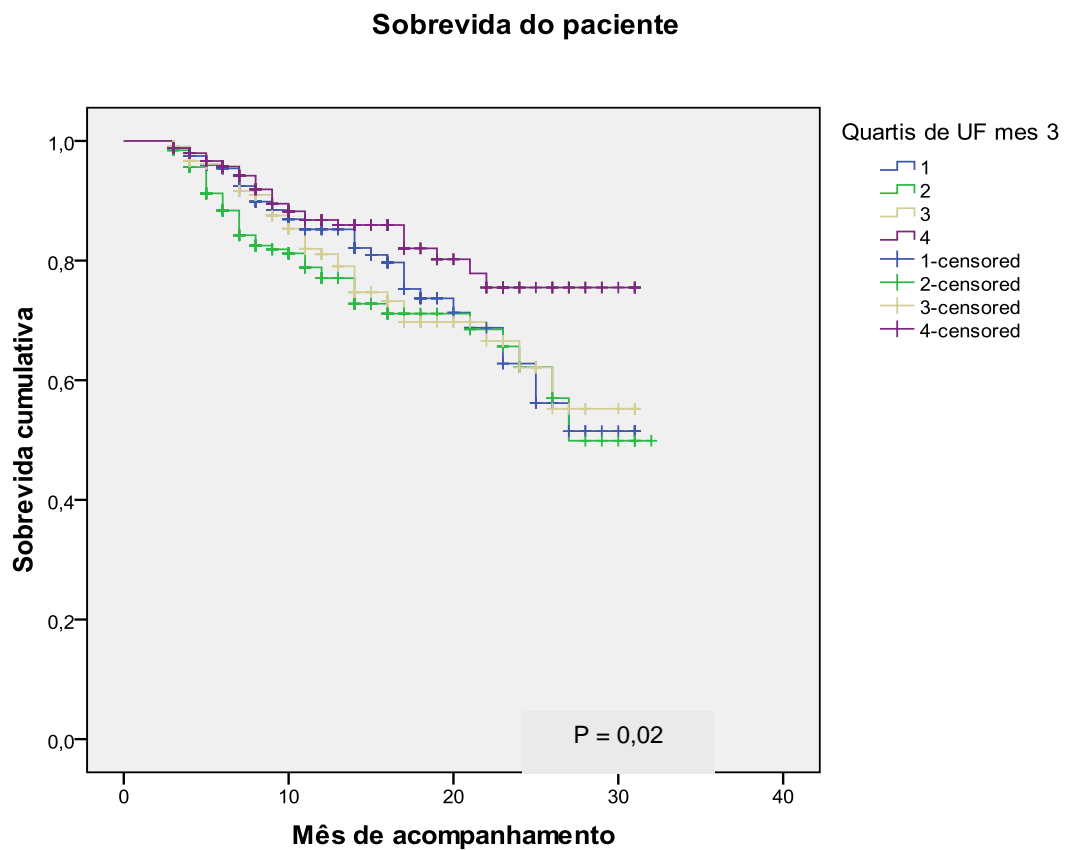


Figura 2. Sobrevida do paciente estimada pela técnica de Kaplan-Meier para quartis de VDUF aos 3 meses de terapia.

Considerando-se os quartis de VDUF, aplicou-se o modelo de regressão de Cox para sobrevida do paciente, ajustado para idade, presença de DM e ocorrência de peritonite, como covariáveis. A Figura 3 mostra a curva de sobrevida.

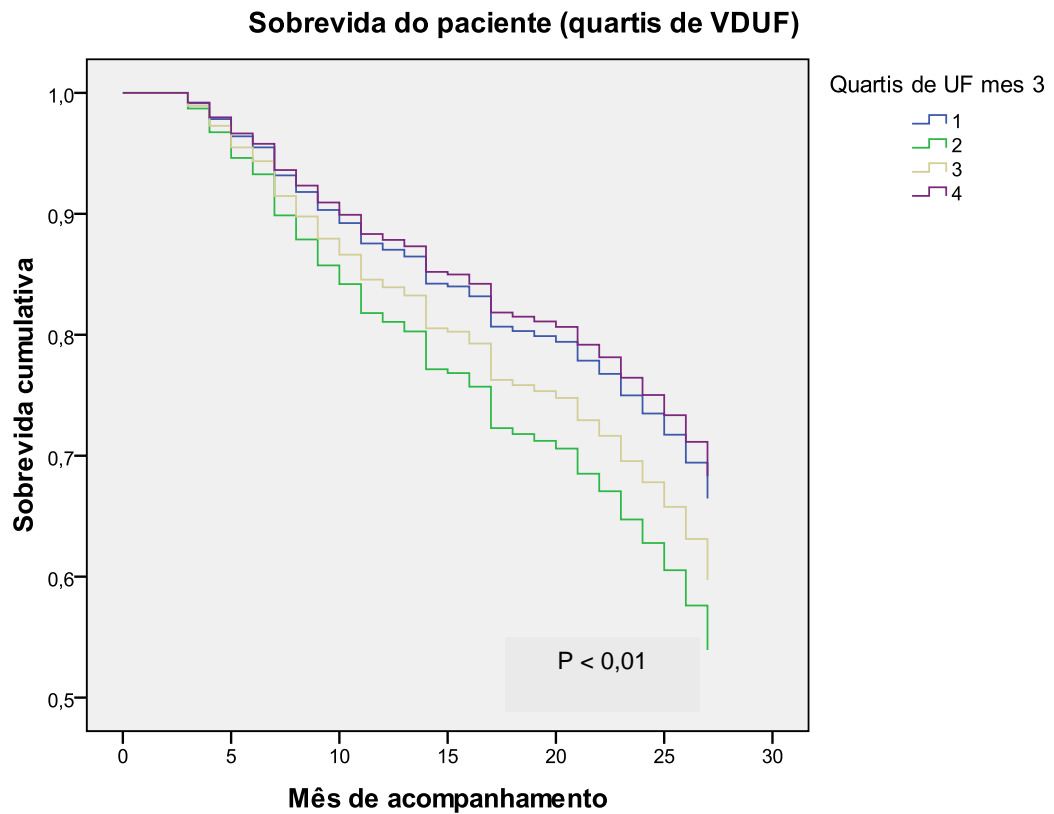


Figura 3. Sobrevida do paciente: Regressão de Cox, modelo ajustado para quartis de ultrafiltração diária, idade, diabetes mellitus e ocorrência de peritonite.

A Tabela 4 mostra as relações de idade, DM e volume diário de ultrafiltração com a sobrevida do paciente.

Tabela 4: Sobrevida do paciente – Regressão de Cox

Variáveis na equação	HR	IC 95%	P
VDUF1	-	-	0,09
VDUF2	1,518	1,008 – 2,287	0,05
VDUF3	1,271	0,821 – 1,966	0,28
VDUF4	0,932	0,582 – 1,492	0,77
Idade	1,038	1,027 – 1,049	<0,01
Diabetes Mellitus	1,416	1,043 – 1,922	0,03
Ocorrência de peritonite	0,922	0,650 – 1,307	0,65

HR: Hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; P: significância estatística; VDUF1 a 4: quartis de ultrafiltração aos 3 meses de terapia.

A Figura 4 mostra a curva de sobrevida do paciente, usando quartis de ultrafiltração diária, com modelo ajustado para pressão arterial sistólica, diastólica, presença de doença cardiovascular e Escore de Davies.

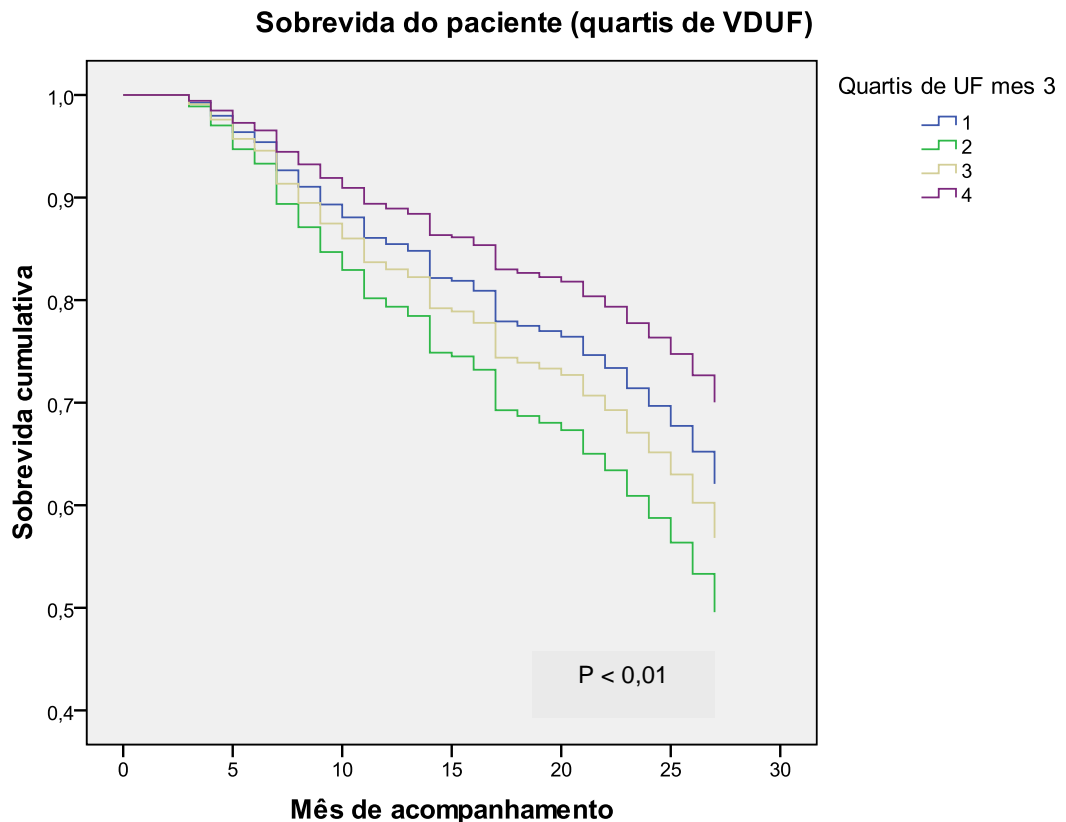


Figura 4. Sobrevida do paciente: Regressão de Cox, com modelo ajustado para quartis de ultrafiltração, pressão arterial sistólica, diastólica e Escore de Davies.

Pressão arterial diastólica (HR=0,977; IC 95%: 0,963-0,992; $P<0,01$) e Escore de Davies significativamente se correlacionaram com a sobrevida do paciente (médio: HR=1,973; IC 95% 1,140-3,416; $P=0,02$; alto: HR=2,687; IC 95% 1,336-5,407; $P<0,01$). Verificou-se, também, a possibilidade de diferente sobrevida para pacientes com VDUF maior ou menor que a mediana da amostra (< 1100 ml/dia ou > 1100 ml/dia, aos 3 meses de terapia: a análise não mostrou associação significativa (HR=0,739; IC 95%: 0,546-1,001; $P=0,05$).

5.2 Sobrevida da técnica

A ocorrência de peritonite correlacionou-se moderada e diretamente com falha técnica ($r_s=0,280$; $P<0,01$); enquanto idade e ter VDUF menor que a média (<1100 ml/dia) relacionaram-se negativa e de forma trivial ($r= - 0,076$; $P=0,02$ e $r_s= - 0,090$; $P=0,02$, respectivamente). A Figura 5 mostra a sobrevida da técnica, estimada pelo método de Kaplan-Meier, para quartis de VDUF. Testou-se a hipótese nula de riscos iguais de falha técnica para os diferentes quartis, versus a hipótese alternativa de pelo menos um grupo de pacientes com risco diferente dos demais. A análise estatística mostrou, apenas, tendência a maior sobrevida do quartil 4, comparado ao quartil 1 ($P=0,10$).

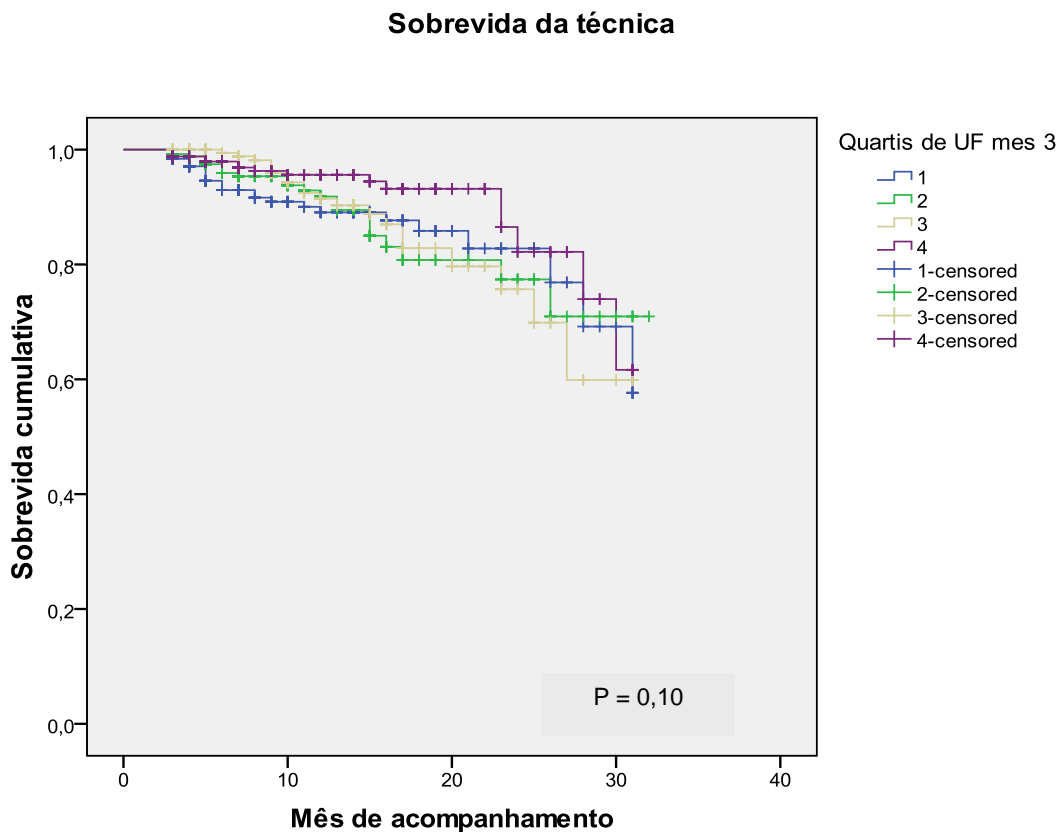


Figura 5. Sobrevida da técnica estimada por Kaplan-Meier para os quartis de ultrafiltração diária aos 3 meses de terapia.

Igualmente, ajustou-se o modelo de Cox para: tempo para falha técnica, incluindo-se: Idade, DM, ocorrência de peritonite e modalidade de terapia. Na Figura 6 a análise pelo modelo de Cox.

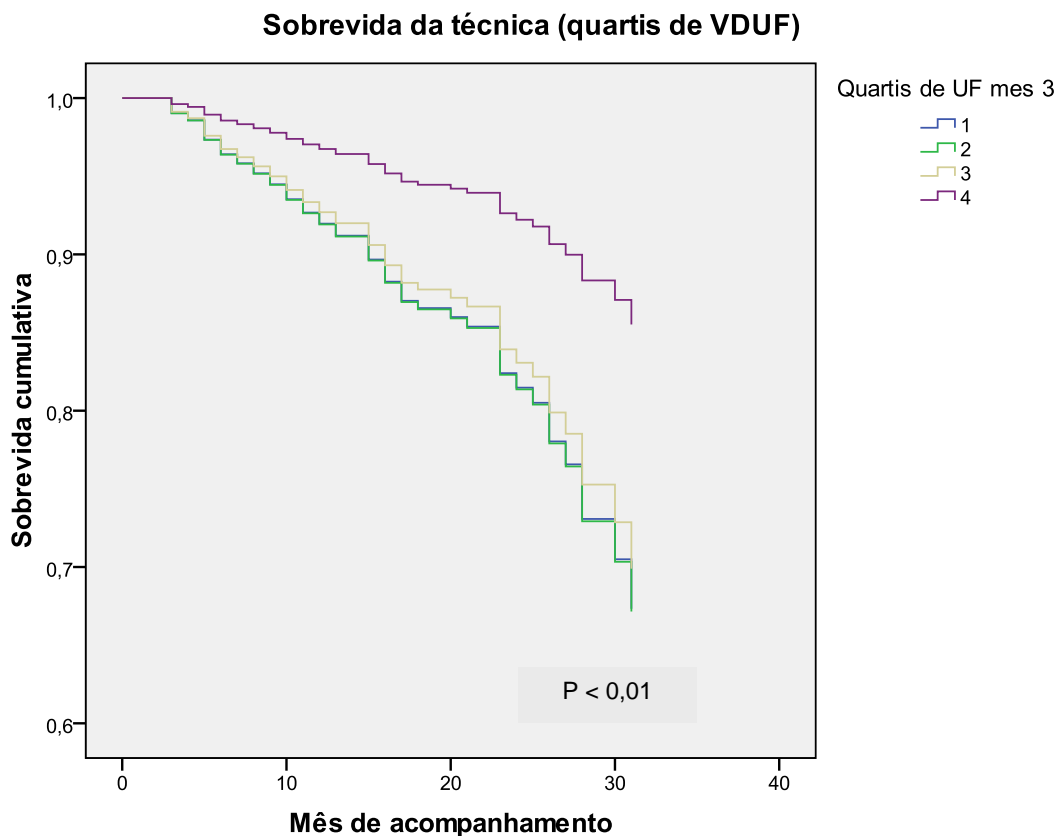


Figura 6. Sobrevida da técnica por regressão de Cox em modelo ajustado para quartis de VDUF, idade, Diabetes Mellitus, peritonite e modalidade da terapia.

Na Tabela 5, análise mostrando que a ocorrência de peritonite elevou a probabilidade de falha técnica em 3,5 vezes, enquanto $VDUF \geq 1600$ ml, teve efeito protetor para o desfecho, reduzindo a probabilidade de falha do método à metade, comparativamente aos demais quartis.

Tabela 5: Sobrevida da técnica – Regressão de Cox

Variáveis	HR	IC 95 %	P
VDUF1	-	-	0,13
VDUF2	0,995	0,561 – 1,763	0,99
VDUF3	0,857	0,471 – 1,559	0,61
VDUF4	0,494	0,261 - 0,936	0,03
Idade	0,981	0,967 - 0,996	0,01
Diabetes Mellitus	0,807	0,497 – 1,310	0,39
Ocorrência de peritonite	3,459	2,218 – 5,394	<0,01
Modalidade da terapia	0,863	0,538 – 1,385	0,54

HR: Hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; P: significância estatística; VDUF1 a VDUF4: quartis de ultrafiltração aos 3 meses de terapia.

Quando ajustado o modelo para doença cardiovascular, Escore de Davies, sexo e peritonite, somente a ocorrência de peritonite relacionou-se significativamente à sobrevida do método (HR=3,421; IC 95%: 2,195-5,333; P<0,01). Em outra análise, estimou-se a sobrevida técnica em modelo ajustado para peritonite, Δ VDUF6, Δ VDUF12 e VDUF acima e abaixo da mediana: não houve correlações significativas.

6 DISCUSSÃO

Estudos prévios, avaliando os fatores associados com a sobrevida do paciente e da técnica em DP, mostraram que idade, presença de DM e de doença cardiovascular estão fortemente associados ao fracasso da terapia e parecem ser preditores confiáveis de morte (Jager KJ, 1999; Guo A, Mujais S, 2003; Van Biessen W, 2000; Vonesh EF et al., 2004; Chung SH et al., 2009; Kolesnyk I, 2010). Da mesma forma, UFF associa-se a falha da técnica (Coester AM et al., 2009; Mujais S et al., 2000; Vriese DSA, Mortier S, Lameire HN, 2001). A possibilidade de que o VDUF no início da terapia seja, também, um preditor de risco foi avaliada, juntamente com outros fatores conhecidos como preditores de morte e de falha técnica.

A idade, a presença de comorbidades e de DM estiveram direta e positivamente associadas com a mortalidade da amostra. Poucos estudos avaliaram idosos em DP. Entretanto, ao analisar pacientes com idade acima de 75 anos, mostrou-se que a presença de comorbidades - avaliadas pelo *Charlson Comorbidity Index* (CCI) - foi associada com mortalidade aumentada (Genestier S et al., 2010). No presente estudo houve associação positiva entre a idade do paciente e mortalidade da coorte. Independentemente do uso da terapia, indivíduos mais velhos estão expostos a risco aumentado de morte; além disso, o número de comorbidades presentes é maior do que o de indivíduos jovens. No presente estudo a correlação entre idade e Escore de Davies foi significativa, ainda que moderada, confirmando que à medida que a idade aumenta, cresce o número de comorbidades e, conseqüentemente, o risco de morte (Kadambi P, 2002; Dimkovic N, Oreopoulos DG, 2000; Vrtovsnik F, 2002). Vários estudos prévios sugerem que a sobrevida em DP depende das condições clínicas e demográficas do paciente (Hiramatsu M, 2006; Lee CC, Sun CY, Wu MS, 2009; Inrig

JK, Toto RD, 2011; Bastos KA, et al., 2011). É possível que fatores de confusão não analisados, como tabagismo, pudessem ter maior prevalência entre os indivíduos mais velhos - sugestões neste sentido foram feitas em estudos anteriores (Lim WH et al., 2011; Fried L, Bernardini J, Piraino B, 2003). Entretanto, no presente trabalho não se analisou o uso de tabaco pelos participantes. A maioria dos pacientes tinha mais de uma comorbidade, além da perda de função renal e quase metade da amostra foi constituída por indivíduos com DM, o que não constitui surpresa: a porcentagem de pacientes com DRC em TSFR causada por DM tem aumentado progressivamente ao longo das duas últimas décadas (*USRDS, 2008*). Pacientes com DM têm sobrevida menor em DP, comparativamente a outras causas de perda funcional (Fang W et al., 2008).

Um achado interessante, ao se analisar a relação entre VDUF e mortalidade, foi o de que o 2º quartil se associou a maior mortalidade, contrariando a expectativa de que piores ou melhores desfechos estivessem relacionados com os quartis extremos: 1º e 4º quartis. Uma possível explicação é a de que neste quartil estivessem incluídos indivíduos com maior número de comorbidades, pois não se incluiu nesta análise o Escore de Davies.

A correlação moderada e negativa entre idade e pressão arterial diastólica confirma dados encontrados anteriormente (Davies SJ et al., 2006). Entretanto, nenhuma correlação significativa foi encontrada com a pressão arterial sistólica. Contrariamente a estudos prévios, o nível de pressão arterial diastólica foi direta e levemente protetor para o desfecho óbito, (Lameire N et al., 1994; Tzamaloukas AH, 1995; Jager et al., 1999; Gunal AL et al., 2001; Longenecker et al., 2002; Konings CJ et al., 2002). Uma possível explicação para este achado poderia ser a inclusão de pacientes com maior grau de desnutrição/inflamação na amostra: pacientes diabéticos,

desnutridos, mais idosos, com doença inflamatória e maior número de comorbidades em DP poderiam ter PA mais baixa, fatores que estão associados com risco aumentado de morte em DP (Goldfarb-Rumyantzev AS et al., 2005; Sulowicz W, Radziszewski A, 2006; Davies et al., 2006).

A análise da sobrevida do paciente, relacionada ao VDUF, mostrou que o quartil superior (que incluiu pacientes com VDUF \geq que 1600 ml/dia) associou-se a maior sobrevida do paciente. Faltam, na série atual, dados sobre FRR e controle bioquímico, que poderiam introduzir efeitos não controlados. Há, porém, evidência suficiente para permitir a afirmação de que altos VDUF associaram-se a melhor sobrevida do paciente. É possível que este achado dependa de melhor controle da volemia, menor prevalência de HAS e de doença cardiovascular (Longenecker et al., 2002; Konings CJ et al., 2002; Abraham G, 2010; Chen W, Cheng LT, Wang T, 2007). Em estudo multicêntrico, prospectivo, VDUF inferior a 750 ml/dia associou-se a menor sobrevida. Entretanto, o estudo incluiu somente pacientes em DPA e alvos terapêuticos foram pré estabelecidos - VDUF \geq 750 ml/dia, controle bioquímico, depuração de creatinina de 60L/semana/1,73m² e níveis de PA controlados (Davies SJ et al., 2006). Em outro estudo de coorte que incluiu apenas pacientes anúricos (<200 ml/24 horas e com UF média 1.6 L/24 horas), a ultrafiltração examinada como variável contínua, correlacionou-se com sobrevida. Entretanto, examinada por quintis, não ocorreu associação com sobrevida, ainda que tendência a menor sobrevida nos quintis inferiores fosse sugerida (Jansen MAM, et al., 2005). Estudo de coorte mexicano mostrou que maior depuração de solutos de baixo peso molecular não se relacionou a maior sobrevida do paciente; em verdade, o que ficou evidente foi a relação entre a sobrevida do paciente e a função residual dos rins nativos (Paniagua R et al., 2002). Infelizmente, função residual não foi utilizada para análise na coorte em estudo. É

possível que esta variável fosse, também, preditor de sobrevida, do paciente ou da técnica, a exemplo do estudo ADEMEX (Paniagua R et al., 2002).

Estudo recente sugere que $VDUF < 1000$ ml e $Kt/V < 1.7$ associam-se a inadequadas taxas de UF e de remoção de pequenos solutos (Paniagua R et al., 2012). Na pesquisa atual houve associação entre $VDUF > 1600$ ml com maior sobrevida do paciente. Estudos complementares que avaliem UF, adequação e sobrevida em DP são necessários para melhorar o entendimento destas relações.

No estudo atual, a ocorrência de peritonite aumentou a probabilidade de falha técnica em 3,5 vezes e esteve fortemente associada a pior sobrevida do método. Este resultado confirma dados de estudos anteriores (Davenport A, 2009; Brown MC et al., 2011). É interessante observar que apenas 33% das Unidades de DP, em Londres e redondezas, alcançaram o alvo determinado de menos de 1 episódio por 18 pacientes-mês; a mortalidade decorrente de peritonite foi de 3,5% (Davenport A, 2009). A incidência de peritonite foi significativamente maior em pacientes usando CAPD do que APD, em análise de uma grande coorte. Entretanto, peritonite esteve associada a 43% das falhas técnicas e a mortalidade do paciente foi 2,8% (Brown MC et al., 2011). No presente trabalho, a peritonite foi a única entre as covariáveis estudadas, que mostrou associação significativa com pior sobrevida técnica. Foram fatores protetores; VDUF elevado e idade. Fatores como nível sócio-econômico e cultural não foram avaliados nesta pesquisa, em função da limitação de informações do banco de dados utilizado.

A relação do VDUF com a sobrevida técnica evidenciou apenas tendência a associação, diferente da importância que o VDUF teve em relação à sobrevida do paciente. Estudo multicêntrico, randomizado, que analisou preditores de sobrevida técnica em DP de longo prazo sugeriu que melhores resultados foram associados a VDUF acima de 1000 ml/dia. Da mesma forma, não diabéticos, médio-transportadores,

não fumantes em bom status nutricional, com hemoglobina igual ou maior que 11g/dl e baixas taxas de peritonite mantinham-se mais tempo no processo (Abraham G, 2010).

O presente estudo utilizou a base de dados do maior e mais completo estudo observacional em DP realizado no Brasil. Os principais problemas no uso da mesma foram as limitações impostas pelo modelo do estudo. O fato de ser multicêntrico trouxe certa heterogeneidade aos dados: não foram utilizadas algumas informações demográficas, sócio-econômicas (nível educacional, condições de habitação, renda familiar), clínicas (índice de massa corporal, função renal residual) e terapêuticas (Kt/V) que permitiriam outras análises; a exclusão de indivíduos por falta de dados necessários. Entretanto, as características clínicas e os indicadores epidemiológicos da amostra: idade, sexo, presença de comorbidades e DM são semelhantes a estudos regionais prévios, o que valida os resultados para a população estudada (Fernandes N et al., 2008; Bastos KA et al., 2011).

Sumarizando, VDUF em DP, relaciona-se à sobrevida do paciente, volume diário ≥ 1600 ml aos três meses de terapia esteve significativamente associado com melhor sobrevida do paciente. Os fatores associados com mortalidade foram o DM, idade e comorbidades. VDUF ≥ 1600 ml aos três meses de terapia mostrou tendência a uma melhor sobrevida técnica. A peritonite esteve fortemente associada a pior sobrevida técnica. Os desafios para a DP nos próximos anos para alcançar melhores resultados devem incluir, entre outros, metodologia própria de treinamento, capacitação dos pacientes e cuidadores, prevenção de infecções, uso de soluções mais biocompatíveis e remoção hídrica e de sódio adequados. A avaliação de preditores precoces de sobrevida na DP pode contribuir para definir estratégias terapêuticas na prevenção de desfechos não favoráveis.

CONCLUSÃO

Pacientes com altos VDUF tiveram probabilidade maior de sobrevida e de permanecer em tratamento. Idade maior, a presença de DM e maior número de comorbidades foram associados a probabilidade de morte aumentada. A ocorrência de peritonite teve impacto fortemente negativo na manutenção da terapia, aumentando em 3,5 vezes a probabilidade de falha técnica.

Os resultados encontrados permitiram corroborar o que diz a literatura em relação a alguns fatores técnicos, clínico-demográficos e sua relação com a sobrevida do paciente e da técnica. Confirmou que peritonite, dentre os eventos que podem ser prevenidos, é um fator negativo de alta importância para a sobrevida técnica, e sinalizou que volumes maiores de ultrafiltração são fatores protetores para mortalidade e talvez para falha técnica.

REFERÊNCIAS

- Abraham G, Kumar V, Nayak KS, Ravichandran R, Srinivasan G, Krishnamurthy M, Prasath AK, Kumar S, Thiagarajan T, Mathew M, Lesley N. Predictors of long-term survival on peritoneal dialysis in South India: A multicenter study. *Dial Int.* 2010;30:29-34.
- Aanen MC, Venturoli D, Davies SJ. A detailed analysis of sodium removal by peritoneal dialysis: comparison with predictions from the three-pore model of membrane function. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1192-1200.
- Agrawal A, Nolph DK. Management of high peritoneal transporters. *Perit Dial Int.* 2000;20:23-6.
- Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56:248-53.
- Bastos KA, Qureshi AR, Lopes AA, Fernandes N, Barbosa LMM, Pecoits-Filho R, Divino-Filho JC. On behalf of the Brazilian Peritoneal Dialysis Multicenter Study (BRAZPD) Group family income and survival in Brazilian peritoneal dialysis multicenter study patients (BRAZPD): Time to revisit a myth? *J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1676-83.
- Blake PG, Daugirdas JT. Fisiologia da diálise peritoneal. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Manual de diálise.* 3ª.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p287-303.
- Barretti P, Bastos KA, Dominguez J, Caramori JCT. Peritonitis in Latin America. *Perit Dial Int.* 2007;27:332-9.
- Brown MC, Simpson K, Kerssens JJ, Mactier RA. Peritoneal dialysis-associated peritonitis rates and outcomes in a national cohort are not improving in the post-millennium (2000 – 2007). *Perit Dial Int.* 2011;31:1-12.
- Chen W, Cheng LT, Wang T. Salt and fluid Intake in the development of hypertension in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail.* 2007;29:427-32.
- Chung SH, Noh H, Ha H, Lee HB. Optimal use of peritoneal dialysis in patients with diabetes. *Perit Dial Int.* 2009;29:132-4.
- Clerbaux G, Francart J, Wallemacq P, Robert A, Goffin E. Evaluation of peritoneal transport properties at onset of peritoneal dialysis and longitudinal follow-up. *Nephrol Dial Transplan.* 2006;21:1032-9.
- Coester AM, Smit W, Struijk DG, Krediet RT. Peritoneal function in clinical practice: the importance of follow-up and its measurement in patients. Recommendations for patient information and measurement of peritoneal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;2:104-10.
- Davenport A. Peritonitis remains the major clinical complication of peritoneal dialysis: the London, UK, peritonitis audit 2002–2003. *Perit Dial Int.* 2009;29:297-302.

- Davies SJ. Longitudinal relationship between solute transport and ultrafiltration capacity in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2004;66:2437-45.
- Davies SJ, Brown EA, Reigel W, Clutterbuck E, Heimbürger O, Diaz NV, Mellote GJ, Perez-Contreras J, Scanziani R, D'Auzac C, Kuypers Divino Filho JC. What is the link between poor ultrafiltration and increased mortality in anuric patients on automated peritoneal dialysis? Analysis of data from the European Automated Peritoneal Dialysis Outcomes Study (EAPOS). *Perit Dial Int.* 2006;26:458-65.
- Dimkovic N, Oreopoulos DG. Chronic peritoneal dialysis in the elderly: a review. *Perit Dial Int.* 2000;20:276-83.
- Duarte LJVD, Ribeiro VK, Pacheco AJM, Andrade BK. Preditores de peritonite em pacientes em um programa de diálise peritoneal. *J Bras Nefrol.* 2010;32:156-64.
- Fang W, Yang X, Kothari J, et al. Patient and technique survival of diabetics on peritoneal dialysis: one-center's experience and review of the literature. *Clin Nephrol.* 2008;69:193-200.
- Fernandes N, Bastos MG, Pecoits Filho R, Pereira LC, Franco M, Haddad SA, Pinheiro MRTP, Faifer TMS, Visona APG, Tavares EFW, Caramori J, Silva ECC, Carvalho RB, Filho HAT, Riella MC, Divino-Filho JC. Sucessos e fracassos - uma análise dos dados do BRAZPD comparados às diretrizes espanholas. *J Bras Nefrol.* 2008;30:22-3.
- Pecoits Filho R. Diálise peritoneal ambulatorial contínua In: Riella MC, organizador. *Princípios de nefrologia e distúrbios hidro-eletrolíticos.* 4ª.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.919-28.
- Fried L, Bernardini J, Piraino B. Comparison of the Charlson comorbidity index and the Davies score as a predictor of outcomes in PD patients. *Perit Dial Int.* 2003;23:568-73.
- Galach M, Werynski A, Waniewski J, Freida P, Lindholm B. Kinetic analysis of peritoneal fluid and solute transport with combination of glucose and icodextrin as osmotic agents. *Perit Dial Int.* 2009;29:72-80.
- Genestier S, Meyer N, Chantrel F, Alenabi F, Brignon P, Maaz M, Muller S, Faller B. Prognostic survival factors in elderly renal failure patients treated with peritoneal dialysis: A nine-year retrospective study. *Perit Dial Int.* 2010;30:218-26.
- Goldfarb-Rumyantzev AS, Baird BC, Leypoldt JK, Cheung AK. The association between BP and mortality in patients on chronic peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1693-701.
- Guo A, Mujais S. Patient and technique survival on peritoneal dialysis in the United States: evaluation in large incident cohorts. *Kidney Int.* 2003;64(Suppl 88):3-12.
- Gunal AL, Duman S, Ozkahya M, Toz H, Asci G, Akçiçek F, Başçi A. Strict volume control normalizes hypertension in peritoneal dialysis patients: *Am J Kidney Dis.* 2001;37:588-93.

- Hafez MH, Abdellatif DA, Elkhatib MM. Prevention of renal disease progression and renal replacement therapy in emerging countries. *Artif Organs*. 2006;30:501-9.
- Hamer RA, El Nahas AM. The burden of chronic kidney disease is rising rapidly worldwide. *BMJ*. 2006;332:563-4.
- Hiramatsu M, Japanese Society for Elderly Patients on Peritoneal Dialysis. How to improve survival in geriatric peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2007;27(suppl):s185-9.
- Inrig JK, Toto RD: Differential outcomes between dialysis modalities. Purely a reflection of selection bias? *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:989-90.
- Jansen MA, Termorshuizen F, Korevaar JC *et al*. Predictors of survival in anuric peritoneal dialysis patients. *Kidney Int*. 2005;68:1199-205.
- Jager KJ, Merkus MP, Boeschoten EW, Dekker FW, Stevens P, Krediet RT. Dialysis in the Netherlands: the clinical condition of new patients put into a European perspective. NECOSAD Study Group. Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis phase 1. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:2438-44.
- Kadambi P, Troidle L, Gorban–Brennan N, Kliger AS, Finkelstein FO. APD in the elderly. *Semin Dial*. 2002;15:430-3.
- Keith NM, Keys TE. Contributions of Richard Bright and his associates to renal disease. *Arch Int Med*. 1954;94:5-21.
- Kim LY. Update on mechanisms of ultrafiltration failure. *Perit Dial Int*. 2009;29:123-7.
- Kolesnyk I, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Time-dependent reasons for peritoneal dialysis Technique failure and mortality. *Perit Dial Int*. 2010;30:170-7.
- Konings CJ, Kooman JP, Schonck M, Dammers A, Cheriey E, Palmans Meulemans AP, Hoek AP, van Kreel B, Gladziwa U, van der Sande FM. Fluid status, blood pressure, and cardiovascular abnormalities in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2002; 22:466-87.
- Krediet TR, Zweers MM, Wal DVCA, Struijk GD. Neoangiogenesis in the peritoneal membrane. *Perit Dial Int*. 2000;20:19-25.
- Lameire N, Bernaert P, Lambert MC, Vijt D. Cardiovascular risk factors and their management in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 1994;45(Suppl 48):31-8.
- Lameire N, Van Biesen W. Importance of blood pressure and volume control in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2001;21:206-11.
- Lee CC, Sun CY, Wu MS. Long-term modality-related mortality analysis in incident dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2009;29:182-90.

- Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, Klag MJ. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: The CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1918-27.
- Lo WK, Bargman JM, Burkart J, Krediet RT, Pollock C, Kawanishi H, Blake PG. Guideline on targets for solute and fluid removal in adult patients on chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2006;26:520-2.
- Lim WH, Dogra GK, McDonald SP, Brown FG, Johns DW. Compared with younger peritoneal dialysis patients, elderly patients have similar peritonitis-free survival and lower risk of technique failure, but higher risk of peritonitis-related mortality. *Perit Dial Int.* 2011;31:1-9.
- Margetts JP, Bonniaud P. In-depth review basic mechanisms and clinical implications of peritoneal fibrosis. *Perit Dial Int.* 2003;23:530-41.
- Mehrotra R, Chiu Y-W, Kalantar-Zadeh K, Edward Vonesh E. The outcomes of continuous ambulatory and automated peritoneal dialysis are similar. *Kidney Int.* 2009;76:97-107.
- Merkin SS. Exploring the pathways between socioeconomic status and ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:539-41.
- Molitch ME, Fujimoto W, Hamman RF, Knowler W. The Diabetes Prevention Program and its global implications. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:103-7.
- Mujais S, Nolph K, Gokal R, Blake P, Burkart J, Coles G, Kawaguchi Y, Kawanishi H, Korbet S, Krediet R, Lindholm B, Oreopoulos D, Rippe B, Selgas R. Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int.* 2000;20:5-21.
- Norris K, Nissenson AR. Race, gender, and socioeconomic disparities in CKD in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1261-70.
- Nwankwo, Bello, El Nahas M. Chronic kidney disease: stemming the global tide. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:201-8.
- Oreopoulos DG, Rao PS. Avaliação da ultrafiltração peritoneal, do transporte e da volemia. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Manual de diálise.* 3ª.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p372-384.
- Pannekeet HMM, Atasever B, Struijk GD, Krediet TR. Analysis of ultrafiltration failure in peritoneal dialysis patients by means of standard peritoneal permeability analysis. *Perit Dial Int.* 1997;17:144-50.
- Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates In peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, Controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1307-20.

- Paniagua R, Debowska M, Ventura MJ, Ávila-Díaz M, Prado-Uribe C, Mora C, García-López E, Lindholm B, Waniewski J. Ultrafiltration and dialysis adequacy with various daily schedules of dialysis fluids [abstract]. *Perit Dial Int.* [Internet]. [2012 Feb 1] [citado 2012 Mar 19];32. DOI:10.3747/pdi.2011.00048
- Pecoits Filho R., Abensur H, Cueto-Manzano AM, Dominguez J, Divino Filho JC, Fernandez-Cean J, Ortiz AM, Moretta G, Ramos A, Sanabria M, Ricardo Sesso R, Paniagua R. Overview of peritoneal dialysis in Latin America. *Perit Dial Int.* 2007;27:316-21.
- De Andrade Bastos K, Qureshi AR, Lopes AA, Fernandes N, Barbosa LM, Pecoits-Filho R, Divino-Filho JC. On behalf of the Brazilian Peritoneal Dialysis Multicenter Study (BRAZPD) Group Family Income and Survival in Brazilian Peritoneal Dialysis Multicenter Study Patients (BRAZPD): time to revisit a myth? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1676-83.
- Sesso R, Lopes, AA, Thomé AS, Bevilacqua, JL, Romão Junior JE, Lugon JR. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise. *J Bras Nefrol.* 2008;30:233-8.
- Sulowicz W, Radziszewski A. Pathogenesis and treatment of dialysis hypotension. *Kidney Int.* 2006;70:36-9.
- Tzamaloukas AH. Decreasing mortality in long-term peritoneal dialysis patients. *Semin Dial.* 1995;8:397-400.
- Twardowski ZJ, Nolph KD, Khana R, Prowant BF, Ryan LP, Moore HL, Nielsen MP. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull.* 1987;7:138-47.
- U.S. Renal Data System: USRDS 2008 XX Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease (CKD) and end-stage renal disease (ESDR) in the United States. Bethesda: National Institutes of Health / National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2008. [acesso em: 2012 fev. 24]. Disponível em: http://www.usrds.org/2008/view/esrd_00_intro.asp
- Van Biessen W, Vanholder R, Veys N, Dhondt A, Lameire N. An evaluation of an integrative care approach for end-stage renal disease patients. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:116-25.
- Vicente PC, Caramori JCTF, Franco SRVS, Vicente EJD, Pereira JJ, Santos SMR. Efeito da glicose na histomorfologia do peritônio durante a diálise peritoneal. *HU Rev (Juiz de Fora).* 2008;34:27-3.
- Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2004;66:2389-40.
- Vriese DSA, Mortier S, Lameire HN. What happens to the peritoneal membrane in long-term peritoneal dialysis?. *Perit Dial Int.* 2001;21:9-18.

Vrtovsnik F, Porcher R, Michel C, Hufnagel G, Queffeulou G, Mentré F, Mignon FI. Survival of elderly patients on peritoneal dialysis: retrospective study of 292 patients, from 1982 to 1999. *Perit Dial Int.* 2002;22:73-81.

Woodrow G, Turney JH, Brownjohn AM. Technique failure in peritoneal dialysis and its impact on patient survival. *Perit Dial Int.* 1997;17:360-4.

ANEXOS

ANEXO A: Termo de compromisso para utilização dos dados

**PONTÍFICA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA**

PRÓ - REITORIA DE PESQUISA E PÓS - GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Título do Projeto

<p>RELAÇÃO DO VOLUME DE ULTRAFILTRAÇÃO E SOBREVIDA DA TERAPIA EM PACIENTES INCIDENTES EM DIÁLISE PERITONEAL</p>	<p>Aprovação CEP 06/03027</p>
--	---

Os pesquisadores do projeto comprometem-se a preservar o anonimato dos sujeitos da pesquisa e utilizar as informações única e exclusivamente com finalidade científica.

As informações serão coletados utilizando a base de dados disponibilizada pelos patrocinadores do *Estudo Clínico Multicêntrico BRAZPD*.

O presente estudo é um segmento do projeto apreciado e aprovado pelo Comitê da Ética da PUC-RS "**ESTUDO CLÍNICO MULTICÊNTRICO EM DIÁLISE PERITONEAL – ESTUDO OBSERVACIONAL DE COORTE PROSPECTIVO EM PACIENTES SUBMETIDOS NA MODALIDADE AMBULATORIAL CONTÍNUA AUTOMATIZADA**" (Prof. Dr. Carlos Eduardo Poli Figueiredo).

Porto Alegre, Julho 2010.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
Mestranda: Maria Marian	
Orientador: Prof. Dr. Domingos Otávio d'Avila	
Co-orientadora: Prof ^a Dr ^a . Ana Elizabeth Prado Lima Figueiredo	

ANEXO B: Aprovação do trabalho no Comitê científico



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

Of. 268/10-PG

Porto Alegre, 10 de agosto de 2010.


A Pós-Graduanda
Maria Vianeí Marian
N/Faculdade

Prezada Pós-Graduanda:

Comunicamos que a proposta de dissertação intitulada **"RELAÇÃO DO VOLUME DE ULTRAFILTRAÇÃO E SOBREVIVÊNCIA DA TERAPIA EM PACIENTES INCIDENTES EM DIÁLISE PERITONEAL"** foi **aprovada** pela Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde.

A mesma deverá ser encaminhada ao Comitê de Ética em Pesquisa, através do setor de **Pesquisas e Estágios**, 2º andar do Hospital São Lucas/PUCRS. Após aprovação do CEP entregar cópia na secretaria do Programa. Em anexo, cópia da avaliação.

Atenciosamente,


Profa. Dr. Magda Lahorgue Nunes
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação
em Medicina e Ciências da Saúde

C/c: Prof. Dr. Domingos d'Avila

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 - P. 60 - 3º andar - CEP 90610-000
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3318 - Fax (51) 3320-3316
E-mail: medicina-pg@pucrs.br
www.pucrs.br/famed/pos

ANEXO C - Aprovação do trabalho no Comitê de Ética

OF.CEP-1851/11

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Porto Alegre, 08 de dezembro de 2011.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS informa que seu protocolo de pesquisa intitulado "**Estudo observacional de coorte prospectivo em pacientes submetidos a diálise peritoneal nas modalidades: diálise peritoneal ambulatorial contínua e diálise peritoneal automatizada**" foi aprovado por este CEP em 27 de julho de 2006, sob número **06/03027**.

Atenciosamente,

Profa. Dr. Virginia Minghelli Schmitt
Coordenadora Substituta do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.
Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo
HSL
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 - 3º andar - CEP: 90610-000
Sala 314 - Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep

APÊNDICES

APÊNDICE A – Artigo submetido à publicação no Clinical Journal of the American Society of Nephrology.

EARLY HIGH ULTRAFILTRATION VOLUME IS ASSOCIATED WITH LOWER MORTALITY AND BETTER TECHNIQUE SURVIVAL IN INCIDENT PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS: RESULTS FROM THE BRAZPD STUDY.

Maria Marian¹, R.N.; Ana Elizabeth Figueiredo¹, R.N., Ph.D.; Carlos E. Poli-de-Figueiredo¹, M.D, Ph.D.; Thyago P. de Moraes² M.D.; Pasqual Barretti³, M.D., PhD.; José Divino Carolino Filho⁴, MD.; Roberto Pecoits-Filho², M.D., Ph.D.; Domingos O. d’Avila¹, M.D., Ph.D.

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde (Nefrologia), Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil; ² Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, Brazil; ³ UNESP, Botucatu, Brazil; ⁴ Division of Renal Medicine, Karolinska Institute, Huddinge University Hospital, Stockholm, Sweden, on behalf of the BRAZPD Investigators.

Running title: Peritoneal dialysis ultrafiltration and survival

Abstract word count: 249

Text word count: 2,168

Correspondent author:

Domingos O. d’Avila

Av. Ipiranga, 6690

Porto Alegre – RS

Brazil – 90610-000

Phone: [55] (51) 3336-7700

E-mail: dominavila@puers.br

ABSTRACT

Background and Objectives: Peritoneal dialysis ultrafiltration failure is a functional abnormality associated with increased risk of death and technique failure. Daily ultrafiltration volume may predict patient and technique survival. The study aimed at establishing the relationship between early daily ultrafiltration volume, presence of risk factors, and patient and technique survival.

Design, Setting, Participants and Measurements: Data were extracted from the observational, multicenter, BRAZPD cohort study. From a population of 2419 suitable subjects, 977 incident patients were selected. At the three-month therapy interval, demographic, clinical and technical variables were appraised and daily ultrafiltration volume was analyzed by quartiles (1st: ≤ 0.7 L; 2nd: > 0.7 L up to ≤ 1.1 L; 3rd: > 1.1 L up to < 1.6 L; 4th: ≥ 1.6 L). Two outcomes were contemplated: death and technique failure, which were examined up through the 30th therapy month. Comparison between groups, correlations, patient and technique univariate and multivariate survival analyses, using Kaplan-Meier technique and Cox regression analysis, were performed.

Results: Age (HR=1.038; 95% CI: 1.027-1.049; $P<0.01$), diabetes (HR=1.416; 95% CI: 1.043-1.922; $P=0.03$) and number of co-morbidities (HR=2.687; 95% CI: 1.336-5.407; $P<0.01$) were associated with increased patient mortality. The 4th ultrafiltration quartile correlated with higher patient and technique survival ($P=0.02$ and $P=0.10$, respectively); peritonitis had a strong negative effect upon therapy maintenance (HR=3.459; 95% CI: 2.218-5.394; $P<0.001$).

Conclusions Young, non-diabetic patients with early high daily ultrafiltration volume presented higher survival rate compared with their counterparts with lower ultrafiltration volume. Peritonitis reduces significantly the likelihood of long-term technique success.

Keywords: Mortality, peritoneal dialysis, risk factor, technique failure, ultrafiltration failure.

INTRODUCTION

Despite significant advances in peritoneal dialysis (PD) performance, such as the introduction of improved connection devices and the use of new biocompatible solutions, long-term patient mortality and technique failure rates continue to be vexingly high [1]. Many factors contribute to such outcomes, such as longitudinal changes in peritoneal membrane permeability, possibly associated with utilization of concentrated glucose solutions, or peritoneal membrane surface area decrease following repetitive peritonitis episodes. [2-4]. Furthermore, the increasing number of elderly patients, and the increasing prevalence of cardiovascular diseases and diabetes mellitus in patients starting peritoneal dialysis contribute to the high mortality observed in this group of patients [5].

Low ultrafiltration volume has been associated with therapy complications and PD drop-out [6]. Ultrafiltration failure (UFF), defined by a low (<400 mL) drainage after a 4-hour dwell with a 4.25% solution, is present in over one third of the patients on treatment for more than four years [6]. Additionally, a high transporter status, sometimes an inherent condition, underlies UFF. However, early UFF remains as yet unexplained [7-9]. During PD therapy, loss of glucose osmotic conductance can add to the process of acquired UFF, leading to more severe free-water transport deficiency [7]. Furthermore, peritoneal fibrosis induced by the PD solutions, or by uremia *per se*, may further reduce ultrafiltration capacity [3, 4]. Several risk factors for patient mortality and technique failure have already been identified - aging and episodes of peritonitis are among them [5]. Peritoneal small solutes transport rate has been previously evaluated and accordingly classified [10, 11]. There is good evidence to suggest that PD high transporters are at greater risk of death and technique failure [12, 13]. Patients with high small solutes transport rate are more prone to fluid retention and to increased protein loss, and rely on shorter dwell times

and higher glucose content solutions to keep salt and fluid balance [12, 14]. It is not inconceivable that daily ultrafiltration volume (DUF), early in the course of PD, might predict patient mortality and technique failure [15, 16]. The current study aimed at evaluating DUF and other clinical and technical features as predictors of death and technique failure at the 90th follow-up day in incident PD patients included in a large Brazilian PD cohort.

PATIENTS AND METHODS

All incident PD patients recruited from 103 dialysis centers from December 2004 through October 2007, reporting monthly to BRAZPD, and with full clinical and technical data at the 90th follow up day were included in the study. All the participants were 18 years or older. The current study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and all patients provided written informed consent before enrollment. Details of the study design and characteristics of the cohort are presented elsewhere [17].

Out of a total of 2,419 incident patients enrolled in the BRAZPD, 138 were excluded for not having completed 90 days in therapy, 125 who were below 18 years of age or whose age record was unavailable, and 1,179 for lack of clinical or technical data. *Demographic* (age and sex), *clinical* (systolic and diastolic blood pressure, cardiovascular disease, diabetes mellitus, Davies' score) and *technical* (previous treatment [conservative, transplant, hemodialysis], DUF, therapy modality [CAPD, APD], and occurrence of peritonitis) variables at day 90 of follow up were included in the analysis. Quartiles of DUF (1st: ≤ 0.7 , 2nd: >0.7 to ≤ 1.1 , 3rd: >1.1 to <1.6 , and 4th: ≥ 1.6 L) were also analyzed as risk factors for death and technique failure. The two possible outcomes, death and technique failure (transfer from PD to hemodialysis by patient /method inadequacy) were independently examined up through the 30th follow up month.

Categorical variables are presented as frequency and percentage and continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation (SD), or median, and inter-quartile range (IQR). Categorical variables were compared by χ^2 -test (with Mantel-Haensel correction). Continuous variables with normal distribution were compared by the *t*-test, and those with asymmetrical distribution by the Wilcoxon signed rank test. Pearson's and Spearman's correlation coefficients (r and r_s) were computed to evaluate associations and tendencies. Times to death and to therapy

failure were examined with Kaplan-Meier model for univariate analysis and Cox regression for multivariate analysis. The origin of survival time was day 1 of therapy onset. Models were adjusted for the following co-variables: age, sex, previous therapy (conservative treatment, or transplant), co-morbidities (cardiovascular, diabetes mellitus and Davies' score), peritonitis, and quartiles of DUF). Variables were introduced simultaneously in the model (enter mode). The end of survival times were date of death, date of switch to hemodialysis, October 31st, 2007, if the patient survived to this date, or date of the kidney transplantation. In all comparisons, a two-sided P-value ≤ 0.05 was considered significant. A *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, version 17 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL) was used in all statistical analyses.

RESULTS

After applying exclusion criteria, 977 patients (median follow-up: 10 [IQR: 6-15] months) were included in the analysis. Table 1 depicts some characteristics of the study cohort.

During the follow up period, 170 (17.4%) patients died, and 85 (8.7%) presented therapy failure. Age positively correlated with diabetes, cardiovascular diseases and Davies' score ($r_s=0.236$, $P<0.01$; $r_s=0.205$, $P<0.01$; $r_s=0.282$, $P<0.01$, respectively), while negatively with diastolic blood pressure ($r=-0.234$, $P<0.01$). Peritonitis positively correlated with technique failure ($r_s=0.280$, $P<0.01$). Age (HR=1.038; 95% CI: 1.027-1.049; $P<0.01$), diabetes (HR=1.416; 95% CI: 1.043-1.922; $P=0.03$) and number of co-morbidities (HR=1.973; 95% CI: 1.140-3.416; $P=0.02$ for *median*, and HR=2.687; 95% CI: 1.336-5.407; $P<0.01$, for *high*) were positively associated with patient mortality (*low*: 22/221, vs. *median*: 115/623 and *high*: 33/133 patients). Diastolic blood pressure was negatively related to mortality (HR=0.977; 95% CI: 0.966-0.992; $P<0.01$). DUF stratification by quartiles assigned 250, 258, 217 and 252 subjects to the 1st, 2nd, 3rd and 4th quartile, respectively. Patients allocated to the 4th quartile presented a lower mortality rate compared to the other groups ($P=0.02$), as shown in Figure 1. Cox regression analysis, adjusted for quartiles of DUF, age, diabetes and peritonitis, demonstrated that only patients with $DUF \geq 1.6$ L/day (the 4th quartile) showed a lower risk of death.

Peritonitis occurrence had a moderate and positive correlation with technique failure ($r_s=0.280$; $P<0.001$), while it had a trivial and negative correlation with age and DUF lower than its median (1.1L) value ($r=-0.076$; $P=0.02$, and $r_s=-0.090$; $P=0.02$, respectively). Kaplan-Meier analysis for technique failure by DUF quartiles did not uncover significant differences among the four strata. Cox regression analysis, adjusted for quartiles of DUF, age, diabetes mellitus, modality of therapy, and peritonitis was also performed. Interestingly, age was negatively, albeit weakly, associated with therapy failure (HR=0.981; 95% CI: 0.967-0.996; $P<0.01$). Peritonitis

occurrence had a strong negative effect upon PD therapy maintenance (HR=3.459; 95% CI: 2.218-5.394; P<0.01), while presenting a DUF ≥ 1.6 L had a significantly protective effect (HR=0.494; 95% CI: 0.261-0.936; P=0.03), as depicted in Figure 2.

DISCUSSION

Loss of ultrafiltration capacity and fluid overload have been associated with complications of PD, namely higher technique failure and increased mortality. Although considered an important target for PD adequacy, very few studies have addressed the impact of different DUF as predictors of outcome in PD patients. The current study shows, for the first time in a prospective and large multicentric PD cohort study, that early measured high DUF (at the 90th day on therapy) is independently associated with better technique survival and lower patient mortality. It has been suggested that patient and technique survival in PD are associated with age at the start of therapy, as well as the presence of co-morbidities, especially diabetes mellitus and cardiovascular diseases [8, 18]. Additionally, technique failure has been strongly correlated with UFF [19]. The BRAZPD cohort study enrolled enough patients to allow for the analysis of the relationship between early DUF and patient mortality or technique failure.

As in several other series, age was directly related with patient mortality [20, 21]. Such finding is most likely related to the increased number of co-morbidities that beset elderly patients. The weight of co-morbidities was also positively, yet moderately related with age. The majority of participants had more than two co-morbidities at enrollment other than end-stage renal disease. Diabetes mellitus was the cause of, or associated with, kidney disease in almost half of the participants. Patients with diabetes mellitus undergoing PD therapy have lower survival rates [22]. Furthermore, confounding factors such as the smoking load were not evaluated. With respect to technique failure, age had a trivial protective effect, confirming a recent finding: elderly patients (age ≥ 65 years) had similar peritonitis-free survival and lower risk of death-censored technique failure, compared with younger individuals (age ≤ 50 years), suggesting that older patients should not be restricted from PD therapy [21]. Once again, a negative relationship between age and diastolic blood pressure was demonstrated, suggesting a

high prevalence of cardiovascular disease, or advanced age of the study population [22]. Contrary to previous studies, higher diastolic blood pressure had a small protective effect upon patient mortality [23, 24]. Enrollment of individuals severely undernourished or with high level of inflammation, known factors for increased mortality rate, could possibly explain such a finding [25]. Unfortunately, C-reactive protein, body mass index, or nutritional evaluation data of the study population were unavailable. Contrary to a prospective study that enrolled anuric patients in APD and in which individuals with DUF <0.75 L showed an increased mortality rate, in the current study also including non-anuric patients, a high DUF (≥ 1.6 L) was independently associated with lower patient mortality [22, 26]. Mortality rate among the remaining DUF strata did not significantly differ. However, in this study, previous minimum PD clearance and DUF target were not established, and patients with a wide range of residual function were enrolled. Additionally, both CAPD and APD patients were included. Three diverse dialysis fluid glucose concentrations as well as icodextrin were prospectively compared with respect to KT, Kt/V and DUF, in a recent study [16]. Mean DUF did not reach 1.4 L in any of the four tested schedules - a moderately positive correlation between DUF and urea adequacy index was demonstrated [16]. Although patient survival apparently relates more closely to residual renal function than to increasing small solutes clearance, it is not unreasonable to speculate that patients allocated to the 4th quartile (DUF ≥ 1.6 L) in the current study presented higher small solutes removal [8, 27]. The effects of peritoneal small solutes clearance and net ultrafiltration volume on survival of anuric patients were analyzed in a prospective Dutch cohort [13]. Age and number of co-morbidities (Davies' score) were also associated with mortality. Low peritoneal small solutes clearance (Kt/V <1.5 L/week), dichotomously evaluated, was also associated with increased risk of death. Mean DUF was considerably high (1.6 ± 0.6 L), and significantly correlated with survival. Another study showed that almost 37% of enrolled PD patients had extracellular volumes above the 90th

percentile, compared to successfully transplanted control subjects. [28]. Also, PD patient diastolic blood pressure showed a positive and moderate correlation with total body water content [28]. Patients with DUF ≥ 1.6 L (4th quartile) may have been less overhydrated than participants allocated to the other DUF quartiles, despite no significant correlation between systolic, diastolic blood pressure, or DUF.. It is known that DUF may be progressively reduced, dependent upon factors such as progressive peritoneal fibrosis or recurring peritonitis episodes [2-4]. Patients with early high DUF might keep better or more sustained control of extracellular volume, reaching euolemia [22].

A strong association between peritonitis and technique failure was demonstrated. Peritonitis increased 3.5 times the probability of technique failure, confirming previous observations [29, 30]. Interestingly, age related with technique survival. One could only speculate that older, particularly retired individuals commit more of their time and attention to the procedure. Unlike what was found by Jansen et al., no significant association of DUF or co-morbidity with technique survival was identified [13]. Additionally, it has been suggested that well nourished, non-diabetic, non-smoking individuals with DUF >1.0 L, and few peritonitis episodes may have longer technique survival [31]. It appears that occurrence of peritonitis is the major risk factor for technique failure, thus, an effort should be made to reduce its incidence, either by further improving connection technology or by refining patient education.

However, it should be acknowledged that the study has some shortcomings. The sample population is a subset of a large, prospective, multicentric cohort. Occasional data were missing or not assembled. Daily urine volume was unavailable, therefore, neither total fluid removal nor residual renal function were evaluated. Furthermore, peritoneal small solutes clearance, and peritoneal membrane transport characteristic were not evaluated. However, the bulk of clinical data and risk factors, as well as DUF availability, allowed for the evaluation of a large number of

patients in order to make some important observations regarding DUF, patient mortality, and technique failure.

In summary, young, non-diabetic patients with early high daily ultrafiltration volume presented higher survival rate compared with their counterparts with lower ultrafiltration volume. Peritonitis indeed reduces significantly the likelihood of long-term technique success. Therefore, we suggest that maintaining high DUF and preventing peritonitis may be pivotal in achieving longer patient and technique survival in PD.

REFERENCES

1. Inrig JK, Toto RD. Differential outcomes between dialysis modalities: purely a reflection of selection bias? *J Am Soc Nephrol* 22: 989–990, 2011
2. Davies SJ. Longitudinal relationship between solute transport and ultrafiltration capacity in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 66: 2437–2445, 2004
3. Krediet TR, Zweers MM, Wal DVCA, Struijk GD. Neoangiogenesis in the peritoneal membrane. *Perit Dial Int* 20: S19-S25, 2000
4. Margetts JP, Churchill ND. Acquired ultrafiltration dysfunction in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 13: 2787–2794, 2002
5. Kim LY. Update on mechanisms of ultrafiltration failure. *Perit Dial Int* 29: S123-S127, 2009
6. Smit W, Schouten N, van den Berg N, Langedijk MJ, Struijk DG, Krediet RT; Netherlands Ultrafiltration Failure Study Group. Analysis of the prevalence and causes of ultrafiltration failure during long-term peritoneal dialysis: a cross-sectional study. Analysis of the prevalence and causes of ultrafiltration failure during long-term peritoneal dialysis: a cross sectional study. *Perit Dial Int* 24: 562–570, 2004
7. Rodrigues AS, Martins M., Korevaar JC. Silva S, Oliveira JC, Cabrita A, Castro e Melo J, Krediet RT. Evaluation of peritoneal transport and membrane status in peritoneal dialysis: focus on incident fast transporters. *Am J Nephrol* 27: 84-91, 2007
8. Chung SH., Heimbürger O, Lindholm B. Poor outcomes for fast transporters on PD: the rise and fall of a clinical concern. *Semin Dial* 21: 7-10, 2008
9. Reyes MJF, Bajo MA, Hevia C, Del Peso G, Ros S, de Miguel AG, Cirugeda A, Castro MJ, Sánchez-Tomero JA, Selgas R. Inherent high peritoneal transport and ultrafiltration deficiency: their midterm clinical relevance. *Nephrol Dial Transplant* 22: 218-23, 2007

10. Twardowsky ZJ, Nolph KD, Khana R, Prowant BF, Ryan LP, Moore HK, Nielsen MP. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 7: 138-147, 1987
11. Sobiecka D, Waniewski J, Werynski A, Lindholm B. Peritoneal fluid transport in CAPD patients with different transport rates of small solutes. *Perit Dial Int* 24: 240-251, 2004
12. Brimble KS, Walker M, Margetts PG, Kundhal KK, Rabbat CG. Meta-analysis: peritoneal membrane transport, mortality, and technique failure in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 17: 2591-2598, 2006
13. Jansen MA, Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten E, Krediet RT; NECOSAD Study Group. Predictors of survival in anuric peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 68: 1199-1205, 2005
14. Twardowski ZJ. Clinical value of standardized equilibration tests in CAPD patients. *Blood Purif* 7: 95-108, 1989
15. Davies SJ, Brown EA, Reigel W, et al. What is the link between poor ultrafiltration and increased mortality in anuric patients on automated peritoneal dialysis? Analysis of data from European Automated Peritoneal Dialysis Outcomes Study (EAPOS). *Perit Dial Int* 26: 458-465, 2006
16. Paniagua R, Debowska M, Ventura MJ, et al. Ultrafiltration and dialysis adequacy with various daily schedules of dialysis fluids. *Perit Dial Int*: Epub ahead of print, 2012
17. Fernandes N, Bastos MG, Cassi HV, Machado NL, Ribeiro JA, Martins G, Mourão O, Bastos K, Ferreira-Filho SR, Lemos VM, Abdo M, Vanuchi MTI, Mocelin A, Bettoni SL, Valenzuela RV, Lima MM, Pinto SW, Riella MC, Qureshi AR, Divino-Filho JC, Pecoits-Filho R, on behalf of the Brazilian Peritoneal Dialysis Multicenter Study (BRAZPD): characterization of the cohort. *Kidney Int* 73 (Suppl.108): S145-S151, 2008

18. Kolesnyk I, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Time-dependent reasons for peritoneal dialysis technique failure and mortality. *Perit Dial Int* 30: 170-177, 2010
19. Vriese DSA, Mortier S, Lameire HN. What happens to the peritoneal membrane in long-term peritoneal dialysis? *Perit Dial Int* 21: 9-18, 2001
20. Kadambi P, Troidle L, Gorban-Brennan N, Kliger AS, Finkelstein FO. APD in the elderly. *Semin Dial* 15: 430-433, 2002
21. Lim WH, Dogra GK, McDonald SP, Brown FG, Johns DW. Compared with younger peritoneal dialysis patients, elderly patients have similar peritonitis-free survival and lower risk of technique failure, but higher risk of peritonitis-related mortality. *Perit Dial Int* 31: 1-9, 2011
22. Davies SJ, Brown EA, Reigel W, Clutterbuck E, Heimbürger O, Diaz NV, Mellote GJ, Perez-Contreras J, Scanziani R, D'Auzac C, Kuypers D, Divino Filho JC; EAPOS Group. What is the link between poor ultrafiltration and increased mortality in anuric patients on automated peritoneal dialysis? Analysis of data from European Automated Peritoneal Dialysis Outcomes Study (EAPOS). *Perit Dial Int* 26: 458-465, 2006
23. Günel AL, Duman S, Ozkahya M, Töz H, Aşçi G, Akçiçek F, Başçi A. Strict volume control normalizes hypertension in peritoneal dialysis patients: *Am J Kidney Dis* 37: 588-593, 2001
24. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, Klag MJ. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: The CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 13: 1918-1927, 2002
25. Goldfarb-Rumyantzev AS, Baird BC, Leypoldt JK, Cheung AK. The association between BP and mortality in patients on chronic peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1693-1701, 2005

26. Brown EA, Davies SJ, Rutherford P, Meeus F, Borrás M, Riegel W, Divino Filho JC, Vonesh E, van Bree M; EAPOS Group. Survival of functionally anuric patients on automatic peritoneal dialysis: The European APD outcome study. *J Am Soc Nephrol* 14: 2948-2957, 2003
27. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S; Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 13: 1307-1320, 2002
28. Konings CJAM, Kooman JP, Schonck M, Dammers R, Cheriex E, Palmans Meulemans AP, Hoeks AP, van Kreel B, Gladziwa U, van der Sande FM, Leunissen KM. Fluid status, blood pressure, and cardiovascular abnormalities in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 22: 477-487, 2002
29. Davenport A. Peritonitis remains the major clinical complication of peritoneal dialysis: The London, UK, peritonitis audit 2002–2003. *Perit Dial Int* 29: 297-302, 2009
30. Brown MC, Simpson K, Kerssens JJ, Mactier RA. Peritoneal dialysis–associated peritonitis rates and outcomes in a national cohort are not improving in the post-millennium (2000 – 2007). *Perit Dial Int* 31: 1-12, 2011
31. Abraham G, Kumar V, Nayak KS, Ravichandran R, Srinivasan G, Krishnamurthy M, Prasath AK, Kumar S, Thiagarajan T, Mathew M, Lesley N. Predictors of long-term survival on peritoneal dialysis in South India: A multicenter study. *Perit Dial Int* 30: 29-34, 2010

TABLES

Table 1: Significant characteristics of the study cohort (n=977).

Variable	Value
Demographic	
Age (years): mean (SD)	58.5 (15.9)
Gender (female): n (%)	540 (55.3)
Clinical	
Systolic blood pressure (mm Hg): mean (SD)	138 (27)
Diastolic blood pressure (mm Hg): mean (SD)	83 (16)
Cardiovascular disease: n (%)	548 (56.1)
Diabetes mellitus: n (%)	413 (42.3)
Davies' score: n (%)	
<i>Low</i>	221 (22.6)
<i>Median</i>	623 (63.8)
<i>High</i>	133 (13.6)
Therapeutic	
Previous treatment: n (%)	
<i>Conservative</i>	278 (28.5)
<i>Hemodialysis</i>	692 (70.8)
<i>IPD or Transplant</i>	7 (0.72)
PD modality: n (%)	
<i>CAPD</i>	692 (71.0)
<i>APD</i>	283 (29.0)
Peritonitis (patient): n (%)	210 (21.5)
DUF (L/day): median (IQR)	1.1 (0.7-1.6)

IPD: Intermittent peritoneal dialysis; PD: Peritoneal dialysis; CAPD:

Continuous ambulatory peritoneal dialysis; APD: Automatic peritoneal

dialysis; DUF: Daily ultrafiltration volume at follow-up day 90; IQR:

Interquartile range.

LEGEND TO FIGURES

Figure 1: Patient mortality by quartiles of daily ultrafiltration volume at day 90 follow-up interval: Kaplan-Meier (P=0.02); 1st (- -); 2nd (-x-); 3rd (-+-) and 4th (-|-) quartile.

Figure 2: Risk of technique failure: Cox regression analysis, adjusted for DUF quartiles, age, diabetes mellitus, modality of therapy and peritonitis (P<0.01); 1st (- - -); 2nd (- - -); 3rd (- - - -) and 4th (—) quartile.

FIGURES

Figure 1

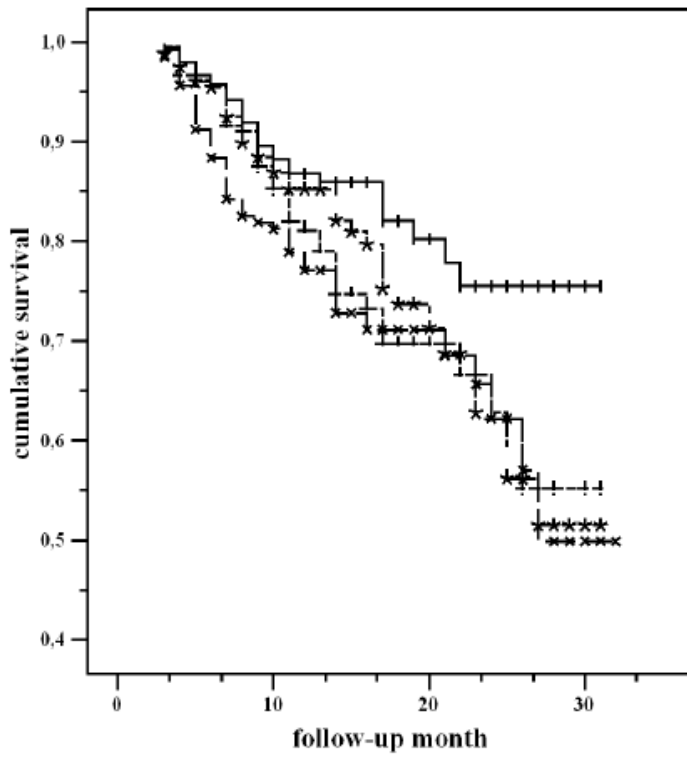
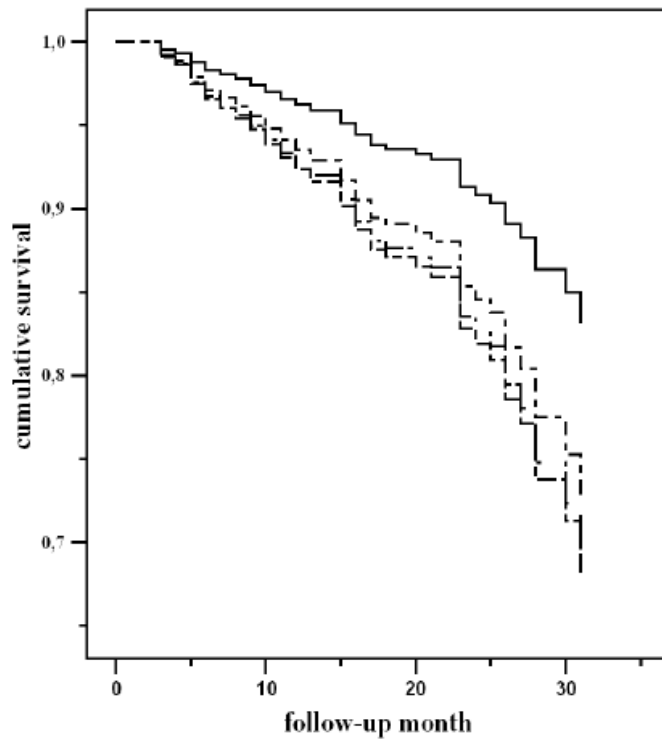


Figure 2:

APÊNDICE B - Comprovação da submissão do artigo para publicação no *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*.

ScholarOne Manuscripts

Page 1 of 1


[Edit Account](#) | [Instructions & Forms](#) | [Log Out](#) | [Get Help Now](#)

 SCHOLARONE™
 Manuscripts

[Main Menu](#) → [Corresponding Author Dashboard](#) → [Submission Confirmation](#)

You are logged in as Domingos d'Avila

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*.

Manuscript ID: CJASN-0430-04-12

Title: EARLY HIGH ULTRAFILTRATION VOLUME IS ASSOCIATED WITH LOWER MORTALITY AND BETTER TECHNIQUE SURVIVAL IN INCIDENT PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS: RESULTS FROM THE BRAZPD STUDY.

Authors: Marian, Maria
 Figueiredo, Ana
 Poli de Figueiredo, Carlos
 de Moraes, Thyago
 Barretti, Pasqual
 Divino-Filho, José
 Pecoits-Filho, Roberto
 d'Avila, Domingos

Date Submitted: 30-Apr-2012

Print Return to Dashboard

ScholarOne Manuscripts™ v4.8.1 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2012. All Rights Reserved.
 ScholarOne Manuscripts is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.

Follow ScholarOne on Twitter

[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)

De: onbehalfof+sleventhal+asn-online.org@manuscriptcentral.com
[mailto:onbehalfof+sleventhal+asn-online.org@manuscriptcentral.com] Em nome de
sleventhal@asn-online.org Enviada em: segunda-feira, 30 de abril de 2012 10:39
Para: Domingos Otavio L D Avila
Assunto: Subject: RE: Manuscript No. CJASN-0430-04-12

CJASN's 2010 Impact Factor - 4.8

RE: Manuscript No. CJASN-0430-04-12
Author User ID/Password:dominavila@pucrs.br , Your Password: gorda2009

Dear Prof. d'Avila,

Your manuscript entitled "EARLY HIGH ULTRAFILTRATION VOLUME IS ASSOCIATED WITH LOWER MORTALITY AND BETTER TECHNIQUE SURVIVAL IN INCIDENT PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS: RESULTS FROM THE BRAZPD STUDY." has been received by the Clinical Journal of the American Society of Nephrology and is presently being considered by the Editor for review and decision.

You should expect to hear from the editorial office about the status of your paper in approximately three weeks.

At any time, you may enter our CJASN manuscript central site at <http://mc.manuscriptcentral.com/cjasn> and change your login and password, update contact information, check on the status of your manuscript and upload your new submissions. If you have any questions, please let us know.

The Editorial staff thanks you for submitting your paper to CJASN for consideration.

Shari Leventhal
Managing Editor, CJASN
American Society of Nephrology
1510 H Street, NW, Suite 800
Washington, DC 20005
T: 202-640-1394
C: 202-503-7804
F: 202-637-9793
sleventhal@asn-online.org