

EMILY DE SOUZA FERREIRA

**A PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL TERMINAL NO
DESENVOLVIMENTO DE COMPLICAÇÕES E NA SOBREVIVÊNCIA DE
PACIENTES SUBMETIDOS À TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA: UMA
COORTE DE 20 ANOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, para obtenção do Título de *Magister Scientiae*.

Orientadora: Rosângela Minardi Mitre Cotta

Coorientadores: Glauce Dias da Costa
Luciana Saraiva da Silva
Tiago Ricardo Moreira

**VIÇOSA – MINAS GERAIS
2020**

Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa

T

F383p
2020

Ferreira, Emily de Souza, 1994-

A progressão da doença renal terminal no desenvolvimento de complicações e na sobrevida de pacientes submetidos à terapia renal substitutiva : uma coorte de 20 anos / Emily de Souza Ferreira. – Viçosa, MG, 2020.

92f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Rosângela Minardi Mitre Cotta.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Terapia renal substitutiva. 2. Hemodiálise. 3. Sistema Único de Saúde (Brasil). I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Nutrição e Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição. II. Título.

CDD 22 ed. 617.461

EMILY DE SOUZA FERREIRA

**A PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL TERMINAL NO
DESENVOLVIMENTO DE COMPLICAÇÕES E NA SOBREVIVÊNCIA DE
PACIENTES SUBMETIDOS À TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA: UMA
COORTE DE 20 ANOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, para obtenção do Título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 03 de março de 2020.

Assentimento:



Emily de Souza Ferreira
Autor



Rosângela Minardi Mitre Cotta
Orientadora

Dedico esta dissertação a Deus e ao divino Espírito Santo, pelo discernimento e sabedoria; à minha família, pelo apoio incondicional, dando-me força e incentivo para seguir em frente sem desacreditar; e aos meus professores pelos ensinamentos.

AGRADECIMENTOS

Existe o tempo de plantar e de colher. Hoje agradeço a **Deus** por ter plantado esse sonho e desejo em meu coração me dando condições para alcançá-lo no Seu tempo. Agradeço à **Virgem Maria, Divino Espírito Santo e meu Anjo Protetor**, por me dar discernimento, segurança, confiança e me manter firme em meu propósito. Nos momentos mais difíceis, pude sentir essa presença divina me acalmando.

À minha **família**: meus **padrinhos, tios, tias e primos**, pelos grandes exemplos, por me incentivar e estimular desde o início para que eu sempre buscasse mais, ir além e me superar.

À minha amada **avó Maria Aparecida (Doica)**, por nunca medir esforços para que eu conseguisse alcançar meus objetivos, por ter a educação como uma das principais prioridades, pelo entendimento, carinho, paciência nos momentos de nervosismo e aflição e pelo apoio incondicional. Obrigada por me ensinar que não existem batalhas impossíveis de vencer e por ser um modelo de coragem para mim.

À minha **tia Imaculada**, por sempre me incentivar, me manter firme em meu propósito e por me dar conselhos fundamentais de otimismo e para que eu me tornasse uma pessoa melhor a cada dia. Obrigada por ser um exemplo de professora e modelo de persistência.

Ao meu eterno namorado e noivo **Wellington**, por, pacientemente, me ouvir falar constantemente dos meus trabalhos, preocupações e alegrias. Obrigada por me mostrar que há momentos em que devemos manter os pés no chão. Obrigada por sua sensatez, carinho e apoio.

Aos meus queridos amigos, em especial a **Rosemeire, Letícia, Laís e Vanessa**, por compartilharem comigo as aflições, mas principalmente por compartilhar as alegrias e vitórias de todo esse processo. Obrigada pelo carinho, amizade e verdade. Vocês são presentes de Deus.

Às grandes amigas que a Universidade Federal de Viçosa (UFV) me deu e que eu levarei por toda vida, em especial a **Luíza, Nathália e Bruna**. Vocês me mostraram que é possível construir uma amizade sincera e duradoura em meio a tantos obstáculos que encontramos na vida universitária.

Aos meus queridos professores, grandes referências que levarei pra sempre ao longo da minha caminhada, em especial à minha orientadora, mestre e amiga **profa. Rosângela Minardi**, por ter dispensado incontáveis horas de dedicação na orientação

deste trabalho, por sua paciência com minhas limitações e por depositar sua confiança em mim enquanto muitos não acreditaram que eu seria capaz. Você plantou um grande sonho em meu coração quando me abriu as portas a 7 anos atrás. Minha eterna gratidão pelas oportunidades que me dá, por compartilhar comigo seus conhecimentos de forma generosa, por me formar como pessoa e profissional e por tudo que você representa como mulher, pesquisadora e professora. És uma grande inspiração e modelo para mim.

Aos meus coorientadores, a **profa. Glauce Dias**, pela delicadeza, generosidade e grandes conselhos que nunca me esquecerei. Obrigada por iluminar todos ao seu redor com sua sabedoria!

À **profa. Luciana Saraiva**, pela sabedoria, afeto, paciência e forma de conduzir a vida. És um exemplo a ser seguido de pesquisadora e profissional. Desde que te conheci, você foi um grande modelo e exemplo pra mim. Obrigada pelos ensinamentos, pela paciência e pela convivência. Minha sincera admiração e gratidão pelo período que caminhamos juntas e pelo que aprendi com você.

Ao **prof. Tiago Ricardo**, por toda paciência durante todos esses anos, pelo carinho, recomendações e por compartilhar generosamente o que sabe. Você certamente foi uma peça essencial para que eu chegasse até aqui.

Ao **Serviço de Nefrologia** de Viçosa, Minas Gerais, sobretudo pela parceria, incentivo e apoio do **Dr. Rodrigo Gomes** para que este trabalho pudesse ser conduzido. Agradeço também a sua equipe, especialmente a **Francis** e a **Larissa** por, pacientemente, me auxiliarem na coleta dos dados no Serviço de Nefrologia.

Aos queridos amigos e pesquisadores do Programa de Inovação em Docência Universitária (**PRODUS**). Vocês representam pra mim a alegria, a determinação e perseverança. Eu não seria a mesma pessoa hoje sem vocês.

A todos os alunos de graduação dos cursos **de Enfermagem, Medicina e Nutrição** que me auxiliaram neste projeto e prestaram apoio quando precisei. Vocês são especiais e eu não conseguiria sem vocês!

À querida **UFV**, a qual sempre serei grata pela oportunidade de estudar, aprender e amadurecer.

Ao Departamento de Nutrição e Saúde (**DNS**), em especial ao **Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição**, pela oportunidade de realizar este trabalho e aos funcionários da secretária, especialmente à **Rita Stampini** e a **Mimorina**, pela paciência e prontidão de sempre.

O presente trabalho foi realizado com apoio da **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)** – Código de Financiamento 001.

A todos aqueles que não mencionei, por extensa que seria a lista, mas que certamente guardo em meu coração. Gratidão.

Por fim, durante esta caminhada de conhecimento, amadurecimento, aprendizado e amizades, os desafios e as motivações foram grandes, com alguns momentos de angústia e tristeza, porém, o afeto, carinho e amizade dos que acreditaram em mim foram e sempre serão maiores.

“Caminhar é quando toco a terra e sigo adiante, sem me deter. Caminhar é seguir sempre em frente, não descansando no que foi alcançado, transformando-me na caminhada. Quando caminho atentamente, o mistério da caminhada se revela a mim, e eu a percebo como um símbolo da minha vida”. (Anselm Grun)

RESUMO

FERREIRA, Emily de Souza, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, março de 2020. **A progressão da Doença Renal Terminal no desenvolvimento de complicações e na sobrevida de pacientes submetidos à Terapia Renal Substitutiva: uma coorte de 20 anos.** Orientadora: Rosângela Minardi Mitre Cotta. Coorientadores: Glauce Dias da Costa, Tiago Ricardo Moreira e Luciana Saraiva da Silva.

Introdução: a Doença Renal Crônica (DRC) e sua evolução para a Doença Renal Terminal (DRT), configura-se como um grave problema de saúde pública mundial. A hemodiálise (HD) é uma das modalidades da Terapia Renal Substitutiva (TRS) mais frequentemente utilizada. No entanto, no primeiro ano do tratamento, muitos fatores podem estar envolvidos na alta taxa de mortalidade, por isso, determinar a sobrevida de pacientes renais em HD, a dinâmica dos biomarcadores e as principais complicações que podem levar ao óbito como a anemia, inflamação e desnutrição, são imprescindíveis para o aperfeiçoamento do cuidado e a melhora da sobrevida desses indivíduos. **Objetivos:** avaliar a progressão da DRT, o desenvolvimento de complicações e a sobrevida de pacientes em TRS submetidos à HD da microrregião de saúde de Viçosa, Minas Gerais, bem como avaliar a influência de marcadores inflamatórios e catabólicos entre pacientes sobreviventes e não sobreviventes à HD. **Métodos:** trata-se de uma coorte retrospectiva dinâmica de 20 anos, realizada com 422 indivíduos incidentes que iniciaram a HD em 1998 (início do seguimento) até 2018 (final do seguimento) no município de Viçosa, Minas Gerais. Os dados foram obtidos de prontuários médicos dos pacientes em tratamento e do sistema de registro computadorizado do Serviço de Nefrologia, onde o estudo foi realizado. Os dados referentes a linha de base dos pacientes foram: sexo, idade, raça, ocupação, estado civil, tempo de permanência no tratamento, características da hemodiálise e a causa principal da DRT. Após o início da terapia foram coletadas informações sobre a investigação bioquímica incluindo informações do hemograma completo, marcadores nutricionais e inflamatórios. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para calcular a taxa de sobrevida cumulativa. Também foi feito o teste de Log-Rank, Breslow e Torane-Wave e o modelo de riscos proporcionais de Cox. Além disso, o teste Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a normalidade da distribuição das variáveis e a força da associação entre a variável dependente (óbito) e as variáveis explicativas foi avaliada por Odds Ratio. A análise de regressão logística multivariada foi realizada para identificar preditores independentes de mortalidade. Para todos os testes foi fixado o nível de significância de 5%. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê

de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (UFV), sob número de parecer 2.459.555. **Resultados:** dos 422 pacientes investigados, 254 (60,2%) vieram a óbito. O tempo médio de sobrevida foi de $6,79 \pm 0,37$ anos (média \pm desvio padrão) e a taxa de sobrevida no primeiro ano foi de 82,3%. Os resultados dos modelos ajustados por Cox mostraram que a pielonefrite obstrutiva crônica como causa de DRC é um fator de risco para óbito, pacientes com valores adequados de ferritina, de fósforo sérico e de albumina sérica possuem menores riscos de óbito. Em contrapartida, pacientes com valores elevados de ferro sérico, proteína sérica, cálcio sérico e valores adequados de leucócito apresentam maior risco de óbito. Já na regressão logística, a ureia pré-diálise aumentada e o tempo de tratamento são protetores para o óbito, enquanto o aumento da idade (ser mais velho) na entrada da HD, o número de contagens da hemácia, a fosfatase alcalina e o nPCR, são fatores que aumentam a chance de óbito. **Conclusões:** mais da metade da amostra veio a óbito neste estudo, sendo que a taxa de sobrevida no primeiro ano foi de 82,3%. Além disso, parâmetros importantes relacionados a anemia (ferro sérico, ferritina e albumina), a desnutrição (nPCR, fosfatase alcalina) e ao próprio tempo de tratamento foram altamente relacionados a baixa sobrevida desses pacientes. Tudo isso indica que a dinâmica dos biomarcadores, dos parâmetros clínicos e da inter-relação entre as complicações decorrentes do tratamento na condição basal (primeiro mês de admissão em HD), são preditores de mortalidade precoce em pacientes incidentes e causam outras graves complicações, tais como a inflamação, acidose metabólica e a resposta catabólica inflamatória. Os achados deste estudo ratificam ainda a necessidade da continuidade e aprofundamento dos estudos relacionados as complicações que esses pacientes apresentam e a dinâmica de outros biomarcadores, a fim de evitar o óbito precoce e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-chave: Doença renal terminal. Terapia renal substitutiva. Hemodiálise. Sobrevida. Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

FERREIRA, Emily de Souza, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, March, 2020. **The progression of end stage renal disease in the development of complications and survival of patients undergoing renal replacement therapy: a 20-year cohort.** Adviser: Rosângela Minardi Mitre Cotta. Co-advisers: Glauce Dias da Costa, Luciana Saraiva da Silva and Tiago Ricardo Moreira.

Introduction: Chronic Renal Disease (CKD) and its evolution to Terminal Renal Disease (ESRD), is a serious public health problem worldwide. Hemodialysis (HD) is one of the most frequently used modalities of Replacement Renal Therapy (RRT). However, in the first year of treatment, many factors may be involved in the high mortality rate, so determining the survival of renal patients in HD, the dynamics of biomarkers and the main complications that can lead to death such as anemia, inflammation and malnutrition are essential for the improvement of care and survival of these individuals. **Objectives:** to evaluate the progression of DRT in the development of complications and survival of patients undergoing HD in the Viçosa, Minas Gerais, health microregion, as well as to evaluate the influence of inflammatory and catabolic markers among surviving and non-surviving HD patients. **Methods:** This is a 20-year dynamic retrospective cohort of 422 prevalent individuals and incidents that started HD in 1998 (beginning of follow-up) until 2018 (end of follow-up) in the city of Viçosa, Minas Gerais. Data were obtained from medical records of patients under treatment and from the Nephrology Service's computerized recording system, where the study was conducted. Data regarding the baseline of patients were: gender, age, race, occupation, marital status, length of stay in treatment, characteristics of hemodialysis and the main cause of ESRD. After the start of therapy, information on the biochemical investigation was collected including information on the complete blood count, nutritional and inflammatory markers. The Kaplan-Meier method was used to calculate the cumulative survival rate. Log-Rank, Breslow, and Torane-Wave tests were also performed, as well as the Cox proportional risk model. In addition, the Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the normality of the distribution of variables and the strength of the association between the dependent variable (death) and the explanatory variables was evaluated by Odds Ratio. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify independent predictors of mortality or survival among survivors and non-survivors. For all tests the significance level of 5% was fixed. The research project was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Viçosa (UFV), under the opinion number 2,459,555. **Results:** Of the 422 patients investigated, 254 (60.2%) died. The mean survival time was 6.79 ± 0.37

years (mean \pm standard deviation) and the survival rate in the first year was 82.3%. The results of the models adjusted by Cox showed that the leukocyte count, serum iron, serum calcium and serum protein were risk factors for death, while chronic obstructive pyelonephritis, ferritin, serum phosphorus and serum albumin were protective factors for death. In logistic regression, increased pre-dialysis urea and treatment time are protective factors for death, while increased age (being older) at the entrance of HD, number of RBC counts, alkaline phosphatase and nPCR are factors that increase the chance of death.

Conclusions: More than half of the sample died in this study, and the survival rate in the first year was 82.3%. Moreover, important parameters related to anemia (serum iron, ferritin and albumin), malnutrition (nPCR, alkaline phosphatase) and the time of treatment itself were highly related to low survival of these patients. All this indicates that the dynamics of biomarkers, clinical parameters and the interrelationship between complications resulting from treatment in the baseline condition (first month of admission in HD), are predictors of early mortality in incident and prevalent patients and cause other serious complications such as inflammation, metabolic acidosis and inflammatory catabolic response. The findings of this study also confirm the need for continuity and deepening of studies related to the complications these patients present and the dynamics of other biomarkers in order to avoid early death and improve the quality of life of these patients.

Keywords: End-stage renal disease. Renal replacement therapy. Hemodialysis. Survival. Health Unic System.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Mapa das microrregiões de abrangência do Serviço de Nefrologia de Viçosa, Minas Gerais.

Artigo 1:

Figura 1 - Kaplan–Meier curva de sobrevida de pacientes submetidos à hemodiálise

Figure 2 - Curvas de sobrevida de regressão de Cox ao longo de 20 anos para os principais fatores de risco; Causa principal da doença renal terminal, leucócito, proteína sérica e cálcio sérico

Figure 3 - Curvas de sobrevida de regressão de Cox ao longo de 20 anos para os principais fatores de risco; ferritina, ferro sérico, albumina sérica e fósforo sérico.

Artigo 2:

Figura 1 - Kaplan–Meier curva de sobrevida de pacientes submetidos à hemodiálise

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1 – Estadiamento da doença renal crônica proposto por KDOQI (2013)

Quadro 2 – Valores de referência da investigação bioquímica de pacientes submetidos à hemodiálise

Artigo 1:

Tabela 1 – Características basais e valores laboratoriais dos pacientes em hemodiálise

Tabela 2 – Influência de fatores sociodemográficos e de índice de diálise no tempo de sobrevida dos pacientes em hemodiálise

Tabela 3 – Influência dos biomarcadores no tempo de sobrevida dos pacientes em hemodiálise

Tabela 4 – Fatores que afetam a sobrevida de pacientes em hemodiálise

Artigo 2:

Tabela 1 – Comparação univariada de variáveis demográficas e bioquímicas entre pacientes sobreviventes e não sobreviventes em hemodiálise.

Tabela 2 - Regressão logística multivariada da comparação de fatores entre pacientes sobreviventes e não sobreviventes em hemodiálise

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APS – Atenção Primária à Saúde

CAPD – Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua

CKD- EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

DCNT - Doença Crônica Não Transmissível

DNS – Departamento de Nutrição e Saúde

DP - Desvio padrão

DRC - Doença Renal Crônica

DRT - Doença Renal Terminal

ERA-EDTA - Registro Anual da Associação Renal Europeia - Associação Europeia de Diálise e Transplante

HD - Hemodiálise

HSJB - Hospital São João Batista

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC – Intervalo de Confiança

IQR – Intervalo interquartilico

KDOQI - Iniciativa de Qualidade em Resultados de Insuficiência Renal da Fundação Nacional do Rim

LabPlanGest - Laboratório de Estudos em Planejamento e Gestão em Saúde

NHANES - Análise do National Health and Nutrition Examination Survey

nPCR – taxa catabólica de proteína normalizada

PRODUS - Programa de Inovação em Docência Universitária

PRU – Perfil Reumatológico

PTH – Paratormônio

SBN – Sociedade Brasileira de Nefrologia

SUS - Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TFG - Taxa de Filtração Glomerular

TRS - Terapia Renal Substitutiva

UFV - Universidade Federal de Viçosa

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	16
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
Doença renal crônica.....	17
Doença renal terminal e Terapia renal substitutiva	20
Complicações da doença renal terminal.....	22
O Sistema Único de Saúde como principal política de financiamento da TRS	25
JUSTIFICATIVA	26
OBJETIVOS.....	28
Objetivo Geral	28
Objetivos específicos	28
MÉTODOS.....	29
Aspectos éticos	29
Delineamento do estudo	29
Características do local do estudo.....	30
População do estudo	31
Informações sobre a hemodiálise.....	31
Coleta de dados.....	32
Análise estatística	33
RESULTADOS	35
ARTIGO ORIGINAL 1	35
ARTIGO ORIGINAL 2	60
CONCLUSÕES GERAIS	77
IMPACTO DA PESQUISA NO MUNICÍPIO, SETOR SAÚDE E SOCIEDADE	78
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	80
ANEXOS.....	87
Anexo I: Aprovação do Comitê de Ética de Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa - UFV.	87
Anexo II: Aprovação do Serviço de Nefrologia do HSJB para o desenvolvimento do projeto de pesquisa.....	91

INTRODUÇÃO

A progressão da Doença Renal Crônica (DRC) diagnosticada pela perda progressiva e irreversível da função renal, configura-se como um problema de saúde pública mundial inquestionável e cursa com um desfecho muito preocupante devido ao seu prognóstico negativo: a Doença Renal Terminal (DRT), caracterizada por uma Taxa de Filtração Glomerular (TFG) a valores ≤ 15 ml/min./1,73m² (LEVIN et al., 2017; CREWS, BELLO e SAADI et al., 2019; EBRAHIMI, 2019).

Mundialmente, o número total de indivíduos com lesão renal aguda, DRC e Terapia Renal Substitutiva (TRS) excede 850 milhões, número que é o dobro do estimado de pessoas com diabetes mundial (JAGER et al., 2019). O Relatório Anual do Registro da Associação Renal Europeia - Associação Europeia de Diálise e Transplante (ERA-EDTA) de 2015, relatou que o diabetes mellitus é a causa de falência renal com maior incidência na Europa (22,4%). Em 2016 a ERA-EDTA informou que 83.311 indivíduos iniciaram a TRS neste ano. Ao final deste mesmo ano o número aumentou para 564.638 indivíduos, sendo que a modalidade de mais de 80% foi à hemodiálise (HD).

Já no Brasil, o censo de 2013 afirmou que aproximadamente 100 mil pessoas com DRC realizavam diálise, sendo 62,6% com idade entre 19 e 64 anos. Ainda, 18.333 faleceram em 2012, o correspondente a 18,8% da taxa de mortalidade bruta no ano (SESSO, 2014). Já o censo de 2018 revelou que o Brasil conta atualmente com 162.583 pacientes em tratamento dialítico, sendo que diabetes mellitus e hipertensão juntos respondem por 60% dos casos dos pacientes em diálise. Ademais, 91,8% dos pacientes estão submetidos a HD e 85% dessa modalidade de tratamento é financiado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (ALCALDE et al., 2018).

Quando a doença evolui para a DRT, é necessária uma das modalidades da TRS, que pode ser a HD, a diálise peritoneal ou o transplante renal. De modo geral, as terapias de caráter crônico apresentam três objetivos básicos: aumentar a longevidade, reduzir a morbidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, sendo este último com importância fundamental na evolução do mesmo. Apesar disso, a HD, modalidade terapêutica mais frequentemente utilizada, é a que mais afeta a qualidade de vida dos

pacientes e que causa maior mortalidade (CARRERO, HECKING e CHESNAVE, 2018; KAINZ, 2018; EBRAHIMI, 2019).

No primeiro ano da HD, muitos fatores podem estar envolvidos na alta taxa de mortalidade, tais como a falta do acesso vascular, a idade avançada dos pacientes ao iniciarem o tratamento e a falta de diagnóstico precoce da DRC que cursa com o início da TRS não planejada (MOUSAVI et al., 2015; MAGALHÃES, 2015; SANTOS, 2018). Além disso, com a evolução da DRT é esperado o desenvolvimento de complicações que devem ser minimizadas, como a anemia, acidose metabólica, alterações do metabolismo mineral e ósseo e catabolismo energético-proteico (KDIGO, 2013; BRASIL, 2014; VERBEKE, LINDLEY e BORTEL et al., 2014; WEBSTER, NAGLER e MORTON et al., 2016; LIABEUF, 2019).

Por isso, determinar a sobrevida de pacientes renais em HD e a dinâmica dos biomarcadores e fatores associados ao óbito, favorece o aperfeiçoamento do cuidado e permite a identificação precoce dos indivíduos com alto risco, o que pode ajudar na qualidade de vida dos pacientes e melhorar a sobrevida dos mesmos, além de contribuir para o planejamento de ações estratégicas de saúde, principalmente no SUS, que emprega isoladamente, o maior recurso dispendido pelo Ministério de Saúde para uma área específica de atendimento (SILVA et al., 2009; SZUSTER et al., 2012; BRASIL, 2017).

Neste contexto, avaliar a progressão da DRT, o desenvolvimento de complicações e a sobrevida de pacientes em TRS submetidos à HD da microrregião de saúde de Viçosa, Minas Gerais favorece, a longo prazo, a implementação de políticas de saúde e o acesso as ações de prevenção de enfermidades e agravos na Atenção Primária à Saúde (APS) para esta população. Além disso, esse estudo servirá de subsídio para intervenções preparatórios e orientação das prioridades de tratamento, auxiliará os gestores e profissionais de saúde na tomada de decisões mais assertivas e permitirá a intervenção em tempo oportuno para alterar a evolução negativa da doença, o tempo de sobrevida do paciente e sobretudo a qualidade de vida durante o tratamento.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Doença renal crônica

Quando indivíduos são acometidos por uma Doença Crônica Não Transmissível (DCNT) enfrentam diversas alterações no estilo de vida, especialmente provocadas pelas restrições decorrentes da enfermidade, das necessidades terapêuticas e de controle clínico, bem como da possibilidade de internações hospitalares recorrentes (RIELLA e MARTINS, 2013; SIVIERO, MACHADO e CHERCHIGLIA, 2014).

A DRC, que configura-se como um desses agravos, consiste na perda progressiva e irreversível das funções renais, sendo atualmente considerada um problema de saúde pública mundial, seja pelo processo natural de envelhecimento e, ou pelos seus principais fatores de risco: a hipertensão e o diabetes mellitus (KDIGO, 2013; WINTER, 2016; GOUVEIA et al., 2016). Além do envelhecimento, hipertensão e diabetes mellitus, 52 milhões de pessoas correm risco de desenvolver a DRC por serem obesos e sedentários (SILVA, 2013; JHA et al., 2013; SBN, 2015). No mundo, as doenças do rim e do trato urinário são responsáveis por aproximadamente 850 milhões de mortes anuais, e a incidência da DRC aumenta em torno de 8% ao ano (JAGER et al., 2019). No Brasil, a incidência e prevalência estão aumentando, o prognóstico é ruim e o tratamento da doença é dispendioso (SBN, 2011; BRASIL, 2014).

A DRC é caracterizada pela redução da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) a valores ≤ 60 ml/min./1,73m² ou TFG >60 ml/min./1,73m² associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso presente por no mínimo 3 meses (KDIGO, 2013). Devido a progressão silenciosa da doença até seus estágios mais avançados, quando o indivíduo procura cuidados em saúde já apresenta uma ou mais complicações e, ou morbidade associada à enfermidade (ROSENBERG et al., 2019).

Conforme apresentado no quadro 1, A DRC é dividida em cinco estágios segundo o grau de função renal do paciente, são eles: (1) fase de função renal normal sem lesão renal - inclui integrantes dos grupos de risco para o desenvolvimento da DRC. (2) fase de lesão com função renal normal - corresponde às fases iniciais de lesão renal com filtração glomerular preservada. (3A) fase de insuficiência renal funcional ou leve - ocorre no início da perda de função dos rins. Nesta fase, os níveis de ureia e creatinina plasmáticos ainda são normais, não há sinais ou sintomas clínicos importantes de insuficiência renal. (3B) fase de insuficiência renal laboratorial ou moderada - embora os sinais e sintomas da uremia possam estar presentes de maneira discreta, o paciente mantém-se clinicamente

bem. (4) fase de insuficiência renal clínica ou severa - o paciente já apresenta disfunção renal e apresenta sinais e sintomas marcados de uremia. (5) fase terminal de insuficiência renal crônica - faixa na qual os rins perderam o controle do meio interno, tornando-se este bastante alterado para ser compatível com a vida. Nesta fase, o paciente encontra-se intensamente sintomático, necessitando de TRS (KDIGO, 2013).

Quadro 1 – Estadiamento da doença renal crônica proposto por KDOQI (2013)

ESTÁGIO	TFG	PROTEINÚRIA
1	≥ 90	Presente
2	60 – 89	Presente
3A	45 – 59	Presente ou ausente
3B	30 – 44	Presente ou ausente
4	15 – 29	Presente ou ausente
5	< 15	Presente ou ausente

Fonte: KDOQI, 2013.

A prevalência de DRC no Brasil é elevada. Estima-se que 11 a 22 milhões de habitantes adultos apresentam algum grau de disfunção renal, numa população com cerca de 200 milhões de habitantes e 70% de população adulta (SARMENTO, 2018). Uma revisão sistemática indicou cerca de 1,5% de DRC autorreferida e prevalência de hipercreatininemia em torno de 3%, estimando que de 3 a 6 milhões de adultos apresentavam a doença (MARINHO et al., 2017).

Em estudo realizado em Porto Firme, Minas Gerais, 38,6% dos indivíduos hipertensos foram diagnosticadas com DRC (SILVA et al, 2016). Estudo realizado no município de Viçosa, Minas Gerais com 840 pacientes hipertensos e diabéticos, identificou uma prevalência de 15,4% de DRC oculta (COMINI, 2019; OLIVEIRA, 2019; BORGES, 2019).

Estudos epidemiológicos apontam a hipertensão como principal fator de risco para o desenvolvimento e progressão da DRC, justificado pela sua alta prevalência na população brasileira, correspondente a 22,7% (BRASIL, 2012; SESSO, 2014). No último censo realizado no Brasil, as causas primárias mais frequentes da DRT foram a hipertensão (34%) e o diabetes (31%) (THOMÉ et al., 2019). Países desenvolvidos seguem uma tendência contrária, sendo o diabetes a principal causa de DRC na população (SESSO, 2012).

Um estudo examinou a mortalidade antes da ocorrência da DRC no estágio 5, com necessidade de TRS, e os resultados mostraram que a mortalidade nesses pacientes é muito alta, sendo ainda maior do que a mortalidade no início da diálise, sugerindo que os pacientes estão falecendo antes mesmo de iniciar a TRS e a forte relação entre declínio da TFG e aumento da mortalidade (CSABA et al., 2006; BROWNE et al., 2014; SAMPAIO et al., 2016).

Na prática clínica, a TFG pode ser determinada pela dosagem da creatinina sérica e pela depuração desta pelo rim (SBN, 2011), além da estimativa por meio de fórmulas, como a equação *The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation* (CKD-EPI) (LEVEY et al, 2009), recomendada pelo Ministério da Saúde do Brasil (2014) e KDIGO (2013). Destaca-se que a TFG pode estar reduzida antes do início dos sintomas e se correlaciona com a gravidade da DRC, o que reforça a importância da sua avaliação constante e precoce nos grupos de risco. Gouveia et al. (2016) identificaram em seu estudo que 10% da população adulta apresenta algum grau de disfunção renal e cerca de 70% desconhece esse diagnóstico.

Os benefícios do diagnóstico e encaminhamento precoce incluem a identificação e o tratamento das causas reversíveis da insuficiência renal, dos fatores que pioram a função renal levando à DRT e na melhora dos parâmetros bioquímicos no início da TRS, visando um manejo adequado de tratamento para esses pacientes, visto que os desfechos mais alarmantes da DRC é a evolução para DRT e necessidade de TRS (SILVA, 2017; OKUDA et al., 2019).

Doença renal terminal e Terapia renal substitutiva

Na fase da DRT, os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno do paciente. À medida que a insuficiência renal progride, o indivíduo começa a apresentar sinais clínicos como fadiga, cansaço fácil, anemia, retenção de líquidos, diminuição do volume urinário, dentre outros sintomas. Nesses casos, a TFG é inferior a 15 ml/min/1,73m², indicando a necessidade de TRS (LOPES, 2009).

A TRS consiste em HD, diálise peritoneal e transplante. No Brasil, mais de 100.000 pessoas são dependentes dessa terapia, sendo que 30% têm mais de 65 anos. Dados do censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) apontam que, entre 2013 e 2017 o número de pacientes em diálise no Brasil passou de 100.000 pessoas para 126.583, sendo que cerca de 90% dos pacientes estão em HD (SESSO et al., 2014; ALCALDE et al., 2018; THOMÉ et al., 2018). Mundialmente a HD é utilizada em 79,2% dos casos de DRT seguido de diálise peritoneal (15,0%) e transplante renal (5,7%) (ERA-EDTA, 2015).

As terapias de caráter crônico apresentam três objetivos básicos: aumentar a longevidade, reduzir a morbidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, sendo este último com importância fundamental na evolução do paciente, pois a HD é a modalidade terapêutica mais frequentemente utilizada e que mais afeta a qualidade de vida dos pacientes. Apesar do tratamento, a mortalidade desses pacientes é em torno de 15% ao ano, sendo maior no início da terapia por conta do diagnóstico tardio. Por esses motivos, o diagnóstico precoce é fundamental (GOUVEIA et al., 2016).

Apesar de ser a modalidade de tratamento majoritária de TRS em todo o mundo, a HD é também a que cursa com maiores taxas de mortalidade, seguida do transplante renal e diálise peritoneal (CARRERO, HECKING e CHESNAVE, 2018; KAINZ, 2018; EBRAHIMI, 2019). Um estudo de coorte realizado na Etiópia (SHIBIRU, 2013) registrou 41 (45,1%) óbitos durante o tratamento de diálise, sendo que 21 (23,1%) morreram nos primeiros 90 dias após o início do tratamento e apenas 42,1% sobreviveram mais do que um ano. A coorte de 5 anos de Ebhahimi et al. (2019) realizada no Irã com 428 indivíduos, teve uma taxa de mortalidade de 52%, sendo os principais fatores associados à mortalidade, a contagem de albumina sérica, hemácias e leucócitos.

A HD é um procedimento através do qual uma máquina limpa e filtra o sangue, fazendo parte do trabalho que o rim não pode fazer. O procedimento libera o corpo dos resíduos prejudiciais à saúde, como o excesso de sal e de líquidos, controla a pressão arterial e ajuda o corpo a manter o equilíbrio de substâncias como sódio, potássio, ureia e creatinina (SBN, 2016). As sessões de HD são realizadas geralmente em clínicas especializadas ou hospitais.

Estudo sobre a sobrevida em HD crônica realizado em 2009, mostrou o impacto estatisticamente significativo da idade do paciente na sobrevida, constatando-se menor sobrevida para cada ano a mais na idade ao iniciar o tratamento. Pacientes diabéticos tiveram sobrevida significativamente inferior aos não diabéticos, o que também foi encontrado no estudo de SILVA et al. (2009). O diabetes mellitus é um dos principais fatores que cursa com maior taxa de mortalidade em pacientes em tratamento de HD, como causa da insuficiência renal crônica e a presença de comorbidades adicionais ao problema renal (MATOS, 2007).

Tsai et al. (2017), verificaram que o risco para DRT foi 17% mais elevado para cada 1ml/min/1,73m² de aumento de declínio anual na TFG e que os pacientes < 60 anos de idade, com diabetes e proteinúria tenderam a ter um declínio mais rápido da TFG. Além disso, os indivíduos com taxa de declínio ao longo de 3ml/min/1,72m² ao ano, exigem intenso foco na prestação de cuidados mais integradas. Em estudo de Hemke et al. (2013) realizado na Holanda, a sobrevida global de 10 anos foi de 34%, sendo que 8418 pacientes morreram. A pesquisa mostrou que os pacientes que iniciam o tratamento na modalidade de HD, têm mais comorbidades do que os pacientes que começam na diálise peritoneal.

Complicações da doença renal terminal

Com a evolução da DRT é esperado uma taxa elevada de mortalidade, principalmente no primeiro ano de tratamento, devido a alguns fatores, como a idade avançada, início tardio da TRS e falha do acesso vascular (MOUSAVI et al., 2015; MAGALHÃES, 2015; SANTOS, 2018).

Além disso, essa progressão da doença cursa com um esperado desenvolvimento de complicações que devem ser minimizadas, tais como anemia, acidose metabólica, alterações do metabolismo ósseo, inflamação e catabolismo energético-proteico (KDIGO, 2013; BRASIL, 2014; VERBEKE, LINDLEY e BORTEL et al., 2014; WEBSTER, NAGLER e MORTON et al., 2016; LIABEU, 2019). Sintomas como fadiga, anorexia, letargia, intolerância ao frio, cefaleias, taquicardia, alterações da coagulação e distúrbios

do sono são também descritos como sintomas com impacto negativo na qualidade de vida destas pessoas (BARROS, 2011; RIELLA e MARTINS, 2013).

Uma das complicações é a acidose metabólica, que é também um fator adicional do aumento do catabolismo proteico. Essa alteração que ocorre no desenvolvimento e evolução da insuficiência renal crônica (normalmente inicia no estágio 3) é frequentemente desenvolvido em pacientes com DRT, causa uma significativa perda de massa magra, piora da função renal, oxidação de aminoácidos de cadeia ramificada e óbito em pacientes submetidos à HD (REZENDE et al. 2016).

A acidose metabólica pode ser definida como uma enfermidade caracterizada pela elevação absoluta ou relativa da concentração corporal de íons de hidrogênio (H⁺) acompanhada da redução do bicarbonato sérico (REZENDE et al., 2016). Entre as vias pelas quais o ácido produzido pelo metabolismo é excretado, é a via renal, por isso a capacidade dos rins de excretar ácidos e reabsorver bicarbonato é reduzida quando a TFG reduz. Na HD, os fatores que podem contribuir para a piora da acidose metabólica incluem baixo ganho de bicarbonato na diálise (causado por nível inadequado de bicarbonato no dialisato, programação inadequada da diálise), consumo elevado de proteínas ou perda gastrointestinal de bicarbonato (RIELLA e MARTINS et al., 2013; REZENDE et al., 2016).

A desnutrição energético-proteica é um dos principais fatores que afetam adversamente esses pacientes, com prevalência que varia de 23 a 76% (SALOMÃO et al., 2020). A fisiopatologia da desnutrição energético-proteica em pacientes renais é complexa e envolve um grande número de fatores, contribuindo para anorexia e catabolismo, podendo ser secundária à ingestão nutricional deficiente, restrições graves na dieta, distúrbios hormonais e gastrointestinais, acidose metabólica, medicamentos que interferem na absorção de alimentos, doenças intercorrentes, perda de nutrientes durante o tratamento dialítico e diálise inadequada (OLIVEIRA et al., 2010).

O catabolismo proteico elevado é comum em pacientes com DRT e as perdas de nutrientes durante o procedimento, podem ser um fator importante para a desnutrição desses pacientes. São perdidos, primariamente, aminoácidos, peptídeos e vitaminas hidrossolúveis. A perda de aminoácidos para o dialisado é em média de 4-8 g/dia (OLIVEIRA et al., 2010). A sua etiologia subjacente inclui outras complicações além da

acidose metabólica, como a uremia, inflamação sistêmica, anemia e outros fatores que pioram ainda mais a função renal e proporcionam maiores riscos de mortalidade. Neste contexto, o aumento do catabolismo proteico parece desempenhar um papel mais importante do que apenas a redução da síntese de proteínas (ALFONSO et al., 2016; ZHA e QIAN, 2017; SALOMÃO et al., 2020). A depleção proteica-energética ocasiona piora da função renal, dificultando o fluxo da circulação renal, por isso é comum que esses pacientes apresentem um quadro de desnutrição (AKCHURIN e KASKEL, 2015; ALFONSO et al., 2016; ZHA e QIAN, 2017).

Ademais, pacientes em HD apresentam um constante estado inflamatório causado pelo processo de diálise, em que o contato do sangue do paciente com o a membrana do dialisato causa catabolismo pós-diálise, com perdas nutricionais e liberação de citocinas pro-inflamatórias (RIELLA e MARTINS, 2013; FERNANDES et al., 2013; FIGUEIREDO, 2016; LIAKOPOULOS et al. 2018). Por isso a desnutrição e a inflamação estão inter-relacionadas, cada uma contribuindo adicionalmente para a mortalidade nesses pacientes (LIU et al., 2016).

Além desses fatores, pacientes com DRT, apresentam uma série de anormalidade hematopoiéticas, mais comumente, a anemia, que é uma doença multifatorial que pode ocorrer ainda nos estágios iniciais da doença, piorando à medida que ela progride (CASES et al., 2018). Em pacientes em HD, a perda de ferro é mais expressiva, estando presente em 90% dos casos (CASES et al., 2018). Estima-se que esses indivíduos percam em média 2 g de ferro por ano pelo método dialítico em si, além de outras perdas (gastrointestinais, ingestão dietética, coletas de sangue frequentes, etc.), justificando a necessidade de avaliação sistemática e reposição apropriada (TSUKAMOTO et al., 2016; FUJIMARU et al., 2019).

Na maioria dos casos, a anemia decorre primariamente da produção renal reduzida de eritropoetina, por isso a manutenção de estoques corporais adequados de ferro é fundamental para uma adequada resposta ao tratamento com alfaepoetina, sendo a deficiência de ferro ou a sua reduzida disponibilidade as principais causas de falha do tratamento (TEIXEIRA et al., 2015; SHAFEL e NOUR, 2016; CASES et al., 2018; DIEBOLD e KISTLER, 2019; SON et al., 2019).

A ferritina sérica, ferro sérico, albumina sérica e principalmente a hemoglobina são marcadores estabelecidos para detectar a anemia em pacientes em diálise (DIEBOLD e KISTLER, 2019). As diretrizes da KDIGO de 2012 para o gerenciamento da anemia recomendam avaliar os estoques de ferro através da medição da ferritina pelo menos a cada três meses.

O Sistema Único de Saúde como principal política de financiamento da TRS

A partir da promulgação da Constituição Federal, em 1988, foi criado o SUS, tornando o acesso ao tratamento de saúde para toda a população brasileira, um direito de cidadania e, portanto, um dever do Estado. Sua implantação se deu definitivamente em 1990, pela Lei nº 8.080, complementada pela Lei nº. 8.142, por meio das quais se unificou o sistema de saúde no Brasil (COTTA et al., 2013).

O percentual de pacientes em HD de manutenção tem-se mantido estável, e há uma tendência ao aumento global do número de pacientes em diálise, das taxas de incidência e prevalência de tratamento, particularmente considerando os últimos quatro anos. É importante dizer que o pagamento desses procedimentos no Brasil é predominantemente público, e, atualmente, cerca de 90% dos pacientes com DRT estão em HD, sendo 85% desse tratamento financiado pelo SUS (SESSO et al., 2014; ALCALDE et al., 2018).

Os gastos com a TRS representaram mais de 2 bilhões de reais, o que equivale a 5% dos gastos do SUS com tratamentos de média e alta complexidade, consumidos como parte do manejo de uma só doença, cuja incidência está aumentando mundialmente (ALCALDE, 2018). No total, os recursos empregados na nefrologia para HD, internações, transplantes e medicamentos em 2017 foi de 3,9 milhões de reais (BRASIL 2017).

Em relação aos gastos com internações para realização de transplantes renais realizados no Brasil pelo SUS, no triênio 2013-2015, a maioria das internações destinou-se a enxertos com rim de doador falecido, que corresponderam a 76% das internações e 80% dos gastos (ALCALDE, 2018). Quanto aos gastos com exames para identificação e tratamento da DRC no triênio 2013-2015, houve aumento de 11,94% no número de exames e 10,95% nos gastos (ALCALDE, 2018).

Em 2015 foram gastos com internações por todas as causas 13,8 bilhões de reais e, mais de 2 bilhões com TRS (cerca de 200 milhões com transplante renal e 2 bilhões com diálise), não incluídos aqui aproximadamente 357 milhões gastos com pacientes em insuficiência renal (GOUVEIA et al., 2016; ALCALDES et al., 2018). A título de comparação, as internações por infarto agudo do miocárdio e doenças correlatas representaram no mesmo ano cerca de 1 bilhão de reais (ALCALDE, 2018).

O SUS gasta, isoladamente, o maior recurso dispendido pelo Ministério de Saúde para uma área específica de atendimento (nefrologia) (BRASIL 2017). Esses dados mostram a importância do SUS como a principal fonte de financiamento, para assegurar a viabilidade e o acesso ao tratamento dos pacientes renais crônicos. Além disto, há que se salientar também, a importância do investimento em estratégias de minimização de danos, especialmente para estes pacientes. Neste sentido, conhecer os fatores que levam a progressão da DRT e implementar intervenções adequadas e em tempo oportuno, podem diminuir os elevados gastos e intervir no padrão de mortalidade da TRS.

JUSTIFICATIVA

52 milhões de brasileiros correm risco de desenvolver a DRC devido aos seus principais fatores de risco: diabetes mellitus, hipertensão arterial e envelhecimento, que são as causas primárias mais frequentes da DRT. Em 2016 a DRC foi a 13ª na lista de causas de morte, com projeção para que em 2040 ela seja a 5ª principal causadora de óbito em escala mundial (LEVIN et al., 2017; FOREMAN et al., 2018).

Atualmente, 83% dos centros ativos de diálise no Brasil possuem pacientes com DRC sob tratamento conservador e 73% com pacientes com lesão renal aguda (THOMÉ et al., 2019). A taxa de incidência da doença aumenta em torno de 8% ao ano e a prevalência atual é de 483 pacientes em diálise por milhão de habitantes (JAGER et al., 2019). Seguindo esta tendência, a progressão e consequência mais preocupante da DRC é a DRT, que é reconhecidamente um grave fator de risco para a mortalidade além de demandar significativo recursos financeiros para o SUS.

O relatório anual da ERA-EDTA de 2017 informa que ao final deste ano 564.638 indivíduos estavam em TRS, sendo que a modalidade de mais de 80% foi à HD. No Brasil,

também no ano de 2017, o número total de pacientes em diálise crônica foi equivalente a 162.583, com 91,8% dos pacientes submetidos a HD e 85% dessa modalidade de tratamento financiado pelo SUS (THOMÉ, 2019). Esses dados mostram que, a evolução do estado do paciente para a DRT, culmina na necessidade de uma TRS, sendo que globalmente, a HD é a modalidade mais utilizada e, conseqüentemente, a que cursa com maior taxa de mortalidade (CARRERO, HECKING e CHESNAVE, 2018).

Apesar do reconhecimento do impacto e benefícios da HD na saúde, o prognóstico do tratamento, bem como, as complicações inter-relacionadas ainda é ruim, o que aponta para a necessidade de rastreamento precoce e acompanhamento destes pacientes para uma entrada na HD mais adequada e, conseqüentemente, diminuir o risco da mortalidade no primeiro ano de tratamento. A mortalidade no primeiro ano de tratamento quando o indivíduo descobre a doença tardiamente, é 80% maior do que aqueles que fazem acompanhamento na atenção básica, por isso intervenções assertivas podem melhorar a sobrevida durante os primeiros meses de terapia de diálise (CARRERO, HECKING e CHESNAVE, 2018; KAINZ, 2018; EBRAHIMI, 2019).

Cabe à rede de saúde de alta complexidade garantir a qualidade do tratamento dialítico a fim de gerar impacto positivo na sobrevida do indivíduo e na sua qualidade de vida. Mais especificamente, a investigação da causa da falha (óbito), a média de tempo que os indivíduos sobrevivem e a identificação das principais causas para esse desfecho, fatores associados e suas principais complicações, servirá de subsidio para melhorar a qualidade de vida e o tempo de sobrevida dos pacientes, além de auxiliar os gestores e profissionais de saúde na tomada de decisões mais acertadas, otimizando assim a utilização dos recursos humanos, financeiros e operacionais destes serviços.

Diante disto, se faz necessário expandir os estudos sobre a sobrevida dos pacientes com DRT tradados com HD. Muitos estudos analisam os fatores associados à sobrevida desses pacientes, entretanto, poucos são os que fazem essa relação em uma coorte ampla de 20 anos, com exames bioquímicos mensais e considerando a dinâmica entre biomarcadores e entre complicações relacionadas a eles, além de avaliar o tempo de sobrevida e o que acontece nesse tempo que pode influenciar em um óbito precoce, principalmente no primeiro ano de tratamento.

Destaca-se ainda, a experiência acumulada de 11 anos, da equipe de pesquisadores do Laboratório de Estudos em Planejamento e Gestão em Saúde (LabPlanGest) e do Programa de Inovação em Docência Universitária (PRODUS) da Universidade Federal de Viçosa (UFV), no desenvolvimento de projetos relacionados à DRC, Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus, nos níveis da APS, de média e de alta complexidade à saúde (COTTA et al, 2009a; 2009b; RIBEIRO et al, 2011a; 2011b; RIBEIRO, COTTA, RIBEIRO, 2012; SILVA, 2013; SILVA et al, 2014; 2015; 2016; 2017; BORGES, 2019; OLIVEIRA, 2019; COMINI, 2019; COMINI et al, 2020).

OBJETIVOS

Objetivo Geral

- Avaliar a progressão da DRT, o desenvolvimento de complicações e a sobrevida de pacientes em TRS submetidos à HD da microrregião de saúde de Viçosa, Minas Gerais.

Objetivos específicos

- Descrever o perfil da linha de base dos pacientes em HD a partir dos dados sociodemográficos, clínicos e bioquímicos;
- Analisar o tempo de sobrevida dos pacientes em HD;
- Investigar as principais complicações no primeiro ano decorrentes do tratamento desses pacientes a partir da investigação bioquímica;
- Analisar a associação entre a dinâmica dos biomarcadores e entre as complicações da entrada na HD e tempo de sobrevida.

MÉTODOS

Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (UFV), sob parecer nº 2.459.555. Por se tratar de um estudo com dados secundários de muitos pacientes que já vieram a óbito, solicitamos a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 1).

Obtivemos também autorização assinada pelos responsáveis do Serviço de Nefrologia do Hospital São João Batista (HSJB), para acesso ao local e aos dados disponíveis nos prontuários médicos. Garantimos o sigilo, confidencialidade dos dados e privacidade dos pacientes (ANEXO 2).

Delineamento do estudo

Estudo do tipo longitudinal, de coorte retrospectivo dinâmica de 20 anos, realizado entre 1998 (início do seguimento) a 2018 (fim do seguimento), com os pacientes em TRS submetidos à HD na microrregião de saúde de Viçosa, Minas Gerais. O evento principal que buscamos analisar neste estudo foi o óbito.

Os dados da pesquisa foram obtidos de prontuários médicos dos pacientes em tratamento e do sistema de registro computadorizado do Serviço de Nefrologia, onde o estudo foi realizado.

Para serem diagnosticados com DRT, os pacientes tiveram que apresentar um declínio irreversível na função renal, ou seja, uma TFG ≤ 20 ml/min/1,73m² estimada pela fórmula de CKD-EPI por mais de um mês. A TFG calculada pela fórmula citada foi realizada pelos pesquisadores do presente estudo. O diagnóstico de doença renal subjacente foi baseado em características clínicas, laboratoriais e radiológicas.

Características do local do estudo

O estudo foi realizado com pacientes atendidos pelo Serviço de Nefrologia do HSJB, no município de Viçosa, localizado na região da Zona da Mata do Estado de Minas Gerais. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2020), Viçosa apresenta uma população estimada de 78.846 habitantes.

A microrregião de saúde de Viçosa, Minas Gerais, é composta por oito municípios: Araponga (8.439 habitantes), Cajuri (3.987 habitantes), Canaã (4.563 habitantes), Paula Cândido (9.571 habitantes), Pedra do Anta (3.052 habitantes), Porto Firme (11.279 habitantes), São Miguel do Anta (6.938 habitantes) e Teixeiras (11.661). Ervália e Coimbra não estão inclusas na área de abrangência para esse tipo de atendimento, porém alguns pacientes são atendidos pelo Serviço de Nefrologia devido ao vínculo que possuem a longo prazo com os nefrologistas do hospital. Assim, a execução desse projeto abrangeu 9 municípios (Figura 1) com população total de 138.336 habitantes.

O Serviço de Nefrologia, localizado no HSJB, teve início em 1990 e funciona com três sessões de HD diárias (manhã, tarde e noite), com média de duração de 4 horas cada uma. Avaliamos 422 pacientes, contudo, atualmente 143 pacientes são atendidos, totalizando 1800 diálises mensais aproximadamente. No mínimo 80% desse tratamento é financiado pelo SUS.

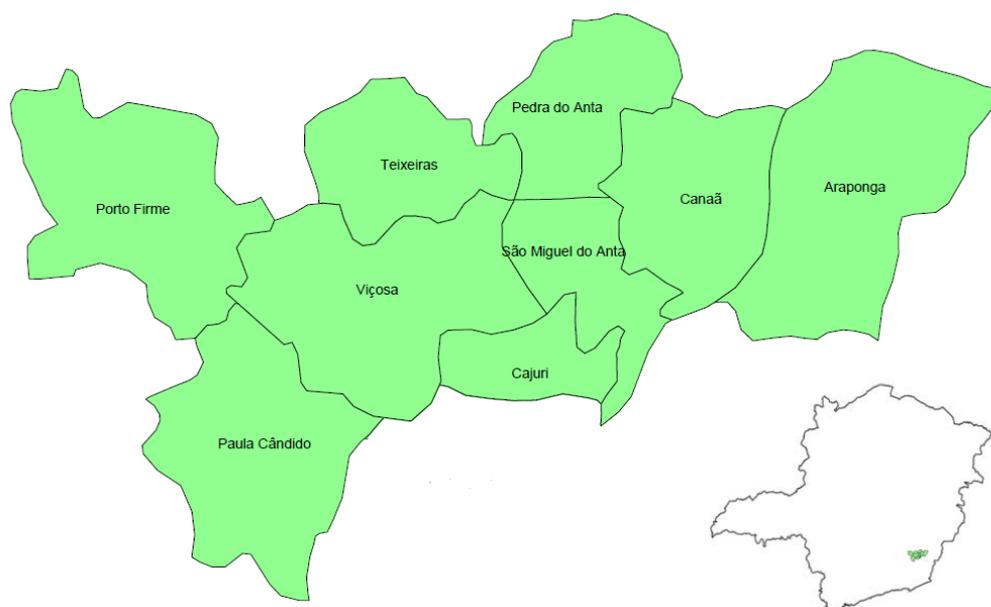


Figura 1 – Mapa das microrregiões de abrangência do Serviço de Nefrologia de Viçosa, Minas Gerais (IBGE, 2020).

População do estudo

Incluímos as informações de todos os pacientes incidentes que iniciaram a HD em janeiro de 1998 (início do seguimento) a dezembro de 2018 (final do seguimento), totalizando 422 indivíduos.

Para este estudo, incluímos todos os pacientes consecutivos com DRT a qualquer momento durante o acompanhamento do estudo, com tempo mínimo de tratamento de um mês, idade ≥ 18 anos e com todos os dados de base disponíveis.

Foram excluídos do estudo, os pacientes cujos dados secundários estavam inacessíveis e aqueles com insuficiência renal aguda submetidos a outras formas de TRS como a dialise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD).

Informações sobre a hemodiálise

Todos os pacientes foram dialisados a partir da hemodiálise padrão de bicarbonato, realizada três vezes por semana com duração média por sessão de 4 horas. Máquinas de diálise de proporção individual foram usadas com água tratada por osmose reversa. O controle volumétrico de ultrafiltração estava disponível em todas as máquinas. A taxa de fluxo de dialisato padrão foi de 500 ml/min e as taxas de fluxo sanguíneo foram direcionadas conforme a necessidade do paciente. A reutilização do dialisador foi realizada de maneira uniforme usando métodos automatizados.

A adequação da diálise foi determinada usando o pool único Kt/V (spKt/V) obtido pela máquina de HD Fresenius 4008S (Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg, Alemanha) equipadas com monitor de *clearance on-line*, no mesmo dia da coleta do sangue. Com base nas diretrizes da Iniciativa de Qualidade em Resultados de Insuficiência Renal da Fundação Nacional do Rim (KDOQI) de 2015 em HD, considerase um Kt/V $\geq 1,2$ como dose mínima de diálise para três vezes por semana. Portanto, o ponto de corte Kt/V de 1,2 foi usado no estudo do efeito de doses variadas de diálise na sobrevida para este estudo.

Coleta de dados

A coleta de dados ocorreu entre setembro de 2018 a julho de 2019. Obtivemos os dados dos prontuários médicos dos pacientes em tratamento e do sistema de registro computadorizado do Serviço de Nefrologia. A variável desfecho principal foi o óbito.

O conjunto de dados principal na linha de base coletados (um mês após o início da hemodiálise) foram: sexo, idade, raça, ocupação, estado civil, tempo de permanência no tratamento, características de hemodiálise e a causa principal da DRT. Após o início da terapia foram coletadas, mensalmente, informações sobre investigação bioquímica incluindo: ureia pré e pós-diálise(mg/dl), creatinina sérica(mg/dl), cálcio sérico(mg/dl), fósforo sérico(meq/lit), glicose(mg/dl), potássio sérico(meq/dl), hemoglobina(g/dl), hematócrito(%), hemácia(g/dl), leucócito(μ g/l), albumina sérica(g/dl), saturação de transferrina(%), ferritina(μ g/l), ferro sérico(μ g/l), fosfatase alcalina(U/l), proteína sérica(g/dl), globulina(g/dl), paratormônio (PTH)(pg/ml), alumínio(μ g/l), colesterol(mg/dl), triglicerídeos(mg/dl), relação cálcio x fósforo(mg/dl), PRU (perfil reumatológico) e nPCR (taxa de catabolismo proteico normalizado)(g/dl).

Os pontos de corte para cada parâmetro bioquímico foram definidos em tercis ou de acordo com as recomendações para pacientes submetidos à HD (Quadro 2) (Riella, 2011 e 2013; KDOQI, 2015).

Quadro 2 – Valores de referência da investigação bioquímica de pacientes submetidos à hemodiálise

Parâmetros bioquímicos	Valores de referencia
Kt/v	$\geq 1,2$
Uréia pós (mg/dl)	15 a 40 mg/dl
Creatinina (mg/dl)	$\geq 9,0$ mg/dl
Cálcio (mg/dl)	9,0 – 11,0 mg/dl
Fósforo (meq/lit)	4,5 – 6,0 meq/lit
Glicose (mg/dl)	< 99 mg/dl
Potássio (meq/lit)	3,5 – 5,5 meq/lit
Hemácia (g/dl)	4 a 6 g/dl
Hemoglobina (g/dl)	$\geq 13,0$ g/dl
Hematócrito (%)	$\geq 37\%$
Leucócito (μ g/l)	4,5 – 1,0 μ g/l
Albumina (g/dl)	$\geq 4,0$ g/dl
Saturação de transferrina (%)	20 a 40 %

Ferritina ($\mu\text{g/l}$)	200 a 500 $\mu\text{g/l}$
Ferro sérico ($\mu\text{g/l}$)	50 a 150 $\mu\text{g/l}$
Fosfatase alcalina (U/l)	129 a 135 U/l
Proteínas (g/dl)	6 a 8 g/dl
Globulina (g/dl)	2 a 4 g/dl
PTH (pg/ml)	150 a 200 pg/ml
Alumínio ($\mu\text{g/l}$)	$\leq 60 \mu\text{g/l}$
Colesterol (mg/dl)	≥ 150 e < 200 mg/dl
Triglicerídeos (mg/dl)	< 150 mg/dl
PRU	≤ 14
nPCR (g/dl)	$\geq 1,2$ g/dl
Cálcio x Fósforo (mg/dl)	< 60 mg/dl
Uréia pré (mg/dl)	100 a 200 mg/dl

Fonte: Riella, 2011 e 2013; KDOQI, 2015

Para a análise de sobrevida, a confirmação do óbito foi determinada pela revisão dos registros médicos da clínica e do atestado de óbito externos, quando disponíveis e autorizados pela Secretaria de Saúde e Serviço de Nefrologia.

Todos os pacientes foram acompanhados retrospectivamente até a morte ou censura (final do acompanhamento, perda de seguimento, transferência ou transplante renal). O fim do acompanhamento foi em 31 de dezembro de 2018.

Análise estatística

A digitação dos dados foi realizada em planilha do Microsoft Office Excel 2016. Posteriormente a análise dos dados foi feita utilizando o *software* SPSS for Windows (Version 23.0; SPSS Inc, Chicago).

A porcentagem, média \pm desvio padrão (DP), ou mediana e intervalo interquartil (IQ) foram utilizadas para descrever e resumir os dados basais. Tabulamos as características dos pacientes no momento do seu primeiro registro da sessão da HD. O objetivo primário da análise foi o óbito.

O evento inicial (E^0) caracterizou-se pela data em que o paciente foi admitido para o tratamento de HD; o segundo evento (E^1), a data em que este deixou de realizar o procedimento (óbito, transferência, transplante renal, perda de seguimento ou final do acompanhamento). O resultado de todos os pacientes em termos de sobrevida e

mortalidade bem como os fatores que tiveram maiores impactos na sobrevida dos pacientes, foram analisados.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para testar a normalidade das variáveis contínuas. Os pacientes foram categorizados de acordo com seu status ao final do seguimento do estudo (censura ou óbito).

Para o primeiro artigo, foi utilizado o método de Kaplan-Meier para calcular a taxa de sobrevida cumulada e o teste de Log-Rank (mais efetivo no início e no meio do seguimento da curva de sobrevida), Breslow (mais efetivo no início do seguimento da curva de sobrevida) e Torane-Wave (mais efetivo no final do seguimento da curva de sobrevida), para extrair os fatores que impactaram a taxa de sobrevida e examinar os dados. Além disso, o modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado com o tratamento em HD como exposição tempo-dependente para o cálculo da taxa de riscos e influência de diversas variáveis clínicas e demográficas na sobrevida do paciente. A força da associação entre a variável dependente (óbito) e as variáveis explicativas foi avaliada por Hazard Ratio (HR) e respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%.

Para o segundo artigo, foi utilizado para variáveis categóricas com distribuição normal utilizamos o teste Qui-quadrado de Pearson, que foram apresentadas por média e desvio padrão. Para as variáveis numéricas com distribuição não normal utilizamos o teste de Mann Whitney, que foram apresentadas por medianas e intervalos interquartis.

O modelo multivariado foi ajustado com a inclusão das variáveis explicativas que apresentaram valor de $p < 0,20$ na análise univariada, e foram mantidas aquelas com valor de $p < 0,05$. Para encontrar o modelo ótimo de regressão logística de sobrevivência, usamos um método de eliminação manual, que parte de um modelo completo e elimina variáveis altamente não significativas em cada etapa (FAN e LI, 2002; KLEINBAUM e KLEIN, 2010). A força da associação entre a variável dependente (óbito) e as variáveis explicativas foi avaliada por Odds Ratio e respectivos IC de 95%. A análise de regressão logística multivariada foi realizada para identificar preditores independentes de mortalidade ou sobrevida.

Para todos os testes o IC adotado foi de 95% e um $p < 0,05$ foi utilizado para significância estatística.

RESULTADOS

ARTIGO ORIGINAL 1

SOBREVIDA E ANÁLISE DOS FATORES PREDITORES DE MORTALIDADE EM PACIENTES SUBMETIDOS À TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA: UMA COORTE DE 20 ANOS

RESUMO

Introdução: a Doença Renal Terminal (DRT) é cada vez mais objeto de estudo e reconhecida como um grave fator de risco para a mortalidade, sendo considerada uma prioridade global inquestionável. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar o tempo de sobrevida e os fatores que predizem a mortalidade de pacientes em DRT submetidos à hemodiálise (HD), de 1998 a 2018. **Métodos:** trata-se de um estudo de coorte retrospectivo dinâmico, que avaliou os dados de 422 pacientes em HD, durante um período de 20 anos (de janeiro de 1998 e dezembro de 2018). Os dados foram extraídos dos prontuários médicos e do sistema computadorizado do Serviço de Nefrologia de Viçosa, Brasil. O evento principal foi o óbito. Aplicamos o método de Kaplan-Meier com o teste de Log-Rank, Breslow e Torane-Wave para calcular a taxa de sobrevida cumulada e extrair fatores que a impactaram. Posteriormente, utilizamos o modelo de riscos proporcionais de Cox para encontrar as variáveis com efeito significativo na sobrevida dos pacientes e o HR. O intervalo de confiança (IC) adotado foi de 95% e um $p < 0,05$ foi utilizado para significância estatística. **Resultados:** dos 422 pacientes analisados, a idade média no início do tratamento foi de $64,02 \pm 15,21$ anos, sendo que 132 (31,3%) iniciaram a hemodiálise antes dos 60 anos. 223 (52,7%) eram homens. O tempo médio de sobrevida foi de $6,79 \pm 0,37$ anos e o IC 95% de $6,06 - 7,51$. As taxas gerais de sobrevida em 1, 5, 10 e 20 anos para os pacientes em HD foram de 82,3; 49,1; 22,5; e 13,3%, respectivamente. Os resultados dos modelos ajustados por Cox mostraram que a contagem de leucócitos (HR= 2,665, $p = 0,003$), ferro sérico (HR= 8,396, $p = 0,003$), cálcio sérico (HR= 4,102, $p = 0,013$) e proteína sérica (HR= 4,630, $p = 0,001$) foram fatores de risco para o óbito, enquanto a pielonefrite obstrutiva crônica (HR= 0,085, $p = 0,026$), a ferritina (HR= 0,392 $p = 0,010$), fósforo sérico (HR= 0,290, $p = 0,001$) e albumina sérica (HR= 0,230, $p = 0,001$) foram fatores de proteção para o óbito.

Conclusão: nosso estudo mostrou que a dinâmica dos biomarcadores e dos parâmetros clínicos na condição basal (primeiro mês de admissão em HD), são preditores de mortalidade precoce em pacientes incidentes e prevalentes, mesmo depois de 20 anos de seguimento.

INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) e sua evolução para a Doença Renal Terminal (DRT), quando a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) ≤ 15 ml/min./1,73m², é cada vez mais reconhecida como um grave fator de risco para a mortalidade, sendo considerada uma prioridade pública global (Browne, Allgar and Bhandari et al., 2014; Levin et al., 2017; Crews, Bello and Saadi et al., 2019; Ebrahimi, 2019). Em 2016 a DRC foi a 13^a na lista de causas de morte, com projeção para que em 2040 ela seja a 5^a principal causadora de óbito em escala mundial (Levin et al., 2017; Foreman et al., 2018).

No mundo, o número total de indivíduos com lesão renal aguda, DRC e Terapia Renal Substitutiva (TRS) excede 850 milhões (Jager et al., 2019). O Relatório Anual do Registro da Associação Renal Europeia - Associação Europeia de Diálise e Transplante (ERA-EDTA) de 2016 informou que 83.311 indivíduos de todos os países da Europa iniciaram a TRS neste ano. Ao final deste mesmo ano o número aumentou para 564.638 indivíduos, sendo que a modalidade de mais de 80% foi à hemodiálise (HD). No Brasil, também no ano de 2017, o número total de pacientes em diálise crônica foi equivalente a 162.583, com 91,8% dos pacientes submetidos a HD e 85% dessa modalidade de tratamento financiado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (Thomé, 2018; Alcalde, 2018).

A HD é a modalidade de tratamento majoritária de TRS em todo o mundo, sendo também a que cursa com maiores taxas de mortalidade, seguida do transplante renal e diálise peritoneal (Carrero, Hecking and Chesnave, 2018; Kainz, 2018; Ebrahimi, 2019). Por esses motivos, um dos desfechos mais preocupantes da DRC é a DRT, em que há a necessidade de uma TRS.

Apesar do reconhecimento do impacto e benefícios da HD na saúde, o prognóstico do tratamento, bem como, as complicações inter-relacionadas ainda é ruim, o que aponta para a necessidade de rastreamento destes pacientes para uma adequada

abordagem multidisciplinar. Várias diretrizes internacionais se concentram na redução dessas complicações, incluindo anormalidades no cálcio, fósforo, a anemia, acidose metabólica, inflamações e doença cardiovascular (KDIGO, 2013; Verbeke, Lindley and Bortel et al., 2014; Webster, Nagler and Morton et al., 2016; Liabeuf, 2019).

Identificar os fatores de risco que se relacionam e agravam a DRT certamente auxilia na redução da morbimortalidade, principalmente do primeiro ano, dos pacientes submetidos à HD (Liabeuf, 2019; Ebrahimi, 2019). Para isso, é necessário analisar a dinâmica dos biomarcadores e diferentes fatores no tempo de sobrevida dos pacientes na linha de base e por um longo período de seguimento, o que poucos estudos se concentram em fazer (Bellosta et al., 2017). Grande parte dos estudos epidemiológicos avalia o valor prognóstico de uma única complicação para relacioná-la com a sobrevida, contudo, considerá-las isoladamente é inconsistente na prática, já que os pacientes apresentam diversas irregularidades concomitantemente.

Assim, considerando que a relação de alguns biomarcadores e condições de base no primeiro ano de HD levam a uma menor sobrevida a curto e longo prazo, é objetivo deste estudo, analisar o tempo de sobrevida e os fatores que predizem a mortalidade de pacientes em DRT submetidos à HD.

MÉTODOS

Desenho e população do estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo dinâmico, que avaliou os dados de 422 pacientes em HD, durante um período de 20 anos (janeiro de 1998 a dezembro de 2018).

Os dados foram obtidos de prontuários médicos dos pacientes em tratamento e do sistema de registro computadorizado do Serviço de Nefrologia do município de Viçosa, Brasil. O Serviço de Nefrologia funciona com um total de três sessões de HD diárias com média de 4 horas cada uma.

Para este estudo, incluímos pacientes com DRT a qualquer momento durante o acompanhamento do estudo, com tempo mínimo de tratamento de um mês, idade ≥ 18 anos e com todos os dados de base disponíveis. Foram excluídos do estudo, os pacientes cujos dados secundários estavam inacessíveis e aqueles com insuficiência renal aguda

submetidos a outras formas de TRS como a dialise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD).

Para serem diagnosticados com DRT, os pacientes teriam que apresentar um declínio irreversível na função renal, ou seja, uma Taxa de Filtração Glomerular (TFG) \leq 15 ml/min/1,73m² estimada pela fórmula de CKD-EPI por mais de um mês. O diagnóstico de doença renal subjacente foi baseado em características clínicas, laboratoriais e radiológicas.

Dados demográficos e clínicos dos pacientes do estudo

O conjunto de dados principal na linha de base coletados (um mês após o início da HD) foram: sexo (feminino e masculino), idade (anos), raça (branco, pardo e preto), ocupação (aposentado, do lar, trabalho formal, trabalho informal, trabalho rural, estudante), estado civil (casado, solteiro, viúvo, separado), tempo de permanência no tratamento (meses e anos), características da HD e a causa principal da DRT.

Após o início da terapia foram coletadas, mensalmente, informações sobre investigação bioquímica, incluindo: ureia pré e pós-diálise(mg/dl), creatinina sérica(mg/dl), cálcio sérico(mg/dl), fósforo sérico(meq/lit), glicose(mg/dl), potássio sérico(meq/dl), hemoglobina(g/dl), hematócrito(%), hemácia(g/dl), leucócito(μ g/l), albumina sérica(g/dl), saturação de transferrina(%), ferritina(μ g/l), ferro sérico(μ g/l), fosfatase alcalina(U/l), proteína sérica(g/dl), globulina(g/dl), paratormônio (PTH)(pg/ml), alumínio(μ g/l), colesterol(mg/dl), triglicerídeos(mg/dl), relação cálcio x fósforo(mg/dl), PRU (perfil reumatológico) e nPCR (taxa de catabolismo proteico normalizado)(g/dl).

Os pontos de corte para cada parâmetro bioquímico foram definidos em tercís ou de acordo com as recomendações para pacientes submetidos à HD (Riella, 2011 e 2013; KDOQI, 2015).

Em caso de óbito, que foi o nosso desfecho principal, a confirmação do óbito foi determinada pela revisão dos registros médicos da clínica e do atestado de óbito externos, quando disponíveis e autorizados pela Secretaria de Saúde e Serviço de Nefrologia.

Todos os pacientes foram acompanhados retrospectivamente até a morte ou censura (final do acompanhamento, perda de seguimento, transferência ou transplante renal). O fim do acompanhamento foi em 31 de dezembro de 2018.

Detalhes da hemodiálise

Todos os pacientes foram dialisados a partir da hemodiálise padrão de bicarbonato, realizada três vezes por semana com duração média por sessão de 4 horas. Máquinas de diálise de proporção individual foram usadas com água tratada por osmose reversa. O controle volumétrico de ultrafiltração estava disponível em todas as máquinas. A taxa de fluxo de dialisato padrão foi de 500 ml/min e as taxas de fluxo sanguíneo foram direcionadas conforme a necessidade do paciente. A reutilização do dialisador foi realizada de maneira uniforme usando métodos automatizados.

A adequação da diálise foi determinada usando o pool único Kt/V (spKt/V) obtido pela máquina de HD Fresenius 4008S (Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg, Alemanha) equipadas com monitor de *clearance on-line*, no mesmo dia da coleta do sangue. Com base nas diretrizes da Iniciativa de Qualidade de Resultados da Doença Renal (KDOQI) de 2015 em HD, considera-se um Kt/V $\geq 1,2$ como dose mínima de diálise para três vezes por semana. Por tanto, o ponto de corte Kt/V de 1,2 foi usado no estudo do efeito de doses variadas de diálise na sobrevida para este estudo.

Declaração de ética

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Universidade Federal de Viçosa sob o parecer de número 2.459.555. A pesquisa seguiu os princípios da Declaração de Helsinque e da Lei Espanhola.

Análise estatística

A porcentagem, média \pm desvio padrão (DP), ou mediana e intervalo interquartil (IQ) foram utilizadas para descrever e resumir os dados basais.

O evento inicial (E^0) caracterizou-se pela data em que o paciente foi admitido para o tratamento de HD; o segundo evento (E^1), a data em que este deixou de realizar o procedimento (óbito, transferência, transplante renal, perda de seguimento ou final do

acompanhamento). O resultado de todos os pacientes em termos de sobrevida e mortalidade bem como os fatores que tiveram maiores impactos na sobrevida dos pacientes, foram analisados.

O método de Kaplan-Meier foi utilizado para calcular a taxa de sobrevida cumulada e o teste de Log-Rank, Breslow e Torane-Wave, para extrair os fatores que impactaram a taxa de sobrevida. Além disso, o modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado com o tratamento em HD como exposição tempo-dependente para o cálculo da taxa de riscos e influência de diversas variáveis clínicas e demográficas na sobrevida do paciente. A força de associação foi medida pela Hazard Ratio (HR).

A seleção das variáveis foi baseada na evidencia científica, importância clínica e no resultado da análise univariada, de modo que variáveis com valor de $p \leq 0,20$ foram determinados como significativos e incluídas no modelo de regressão multivariada. Para encontrar o modelo ótimo de regressão de sobrevivência, usamos um método de eliminação manual, que parte de um modelo completo e elimina variáveis altamente não significativas em cada etapa (Fan e Li, 2002; Kleinbaum e Klein, 2010). O intervalo de confiança (IC) adotado foi de 95% e um $p < 0,05$ foi utilizado para significância estatística. Todas as análises foram realizadas com o IBM SPSS Statistics 23.0.

RESULTADOS

A tabela 1 mostra algumas das características da linha de base dos pacientes e os valores laboratoriais medidos. O número total de pacientes foram 422. A idade média no início da HD foi de $64,02 \pm 15,21$ anos (média \pm desvio padrão), sendo que 132 (31,3%) pacientes iniciaram a HD antes dos 60 anos de idade e 223 (52,7%) eram homens. A doença renal hipertensiva crônica foi responsável por 33,4% dos casos com etiologia variada. Os valores de Kt/v recomendado ($\geq 1,2$) foi encontrado em 237 (56,2%) pacientes e a TFG média, calculada pela fórmula de CKD-EPI, foi de 10,13 ml/min/1,73 m².

Tabela 1 – Características basais e exames bioquímicos dos pacientes em hemodiálise

Características de base dos pacientes	Número de pacientes (%)
---------------------------------------	-------------------------

Idade em anos (média ± DP)	64,02 (15,21)
Idade (anos)	
<60	132 (31,3)
60 – 69	90 (21,3)
70 – 79	101 (23,9)
≥80	55 (13,0)
Sexo	
Masculino	223 (52,8)
Feminino	199 (47,2)
Raça	
Branco	207 (49,1)
Preto	78 (18,5)
Pardo	88 (20,9)
Ocupação	
Aposentado	127 (30,1)
Do lar	85 (20,1)
Trabalho formal	58 (13,7)
Trabalho informal	29 (6,9)
Trabalho rural	54 (12,8)
Estudante	7 (1,7)
Estado civil	
Casado	211 (50,0)
Solteiro	57 (13,5)
Viúvo	85 (20,1)
Separado	20 (4,7)
Causa primária da doença renal terminal	
Desordem glomerular no diabetes mellitus	98 (23,2)
Pielonefrite obstrutiva crônica	8 (1,9)
Doença renal hipertensiva crônica	141 (33,4)
Outros	42 (10,0)
Índices de sessão de HD	
Kt/v (uréia) (média ± DP)	1,67 (4,24)
0 a 1,19	139 (32,9)
≥ 1,20	237 (56,2)
Tempo de HD (meses) (média ± DP)	52,06 (49,91)
TFG (média ± DP)	10,13 (6,82)
Exames bioquímicos (média ± DP)	
Uréia pós (mg/dl)	41,90 (25,20)
Creatinina (mg/dl)	6,47 (3,10)
Cálcio (mg/dl)	8,75 (1,57)
Fósforo (meq/lit)	5,01 (1,86)
Glicose (mg/dl)	124,46 (59,06)

Potássio (meq/lit)	4,83 (0,96)
Hemácia (g/dl)	100, 22 (151,03)
Hemoglobina (g/dl)	8,97 (1,73)
Hematócrito (%)	27,79 (5,08)
Leucócito (µg/l)	9,30 (41,47)
Albumina (g/dl)	3,88 (3,18)
Saturação de transferrina (%)	30, 61 (23,66)
Ferritina (µg/l)	480,26 (644,41)
Ferro sérico (µg/l)	70,00 (43,29)
Fosfatase alcalina (U/l)	205,61 (156,19)
Proteínas (g/dl)	7,38 (11,38)
Globulina (g/dl)	4,10 (19,99)
PTH (pg/ml)	233,76 (290,51)
Alumínio (µg/l)	11,75 (15,70)
Colesterol (mg/dl)	165,72 (42,25)
Triglicerídeos (mg/dl)	163,86 (107,84)
PRU	65,83 (12,06)
nPCR (g/dl)	1,55 (5,13)
Cálcio x Fósforo (mg/dl)	46,21 (49,15)
Uréia pré (mg/dl)	116,69 (42,66)

Abreviações: DRC, doença renal crônica; DP, desvio padrão; PTH, paratormônio; nPCR, taxa catabólica de proteína normalizada; PRU, perfil reumatológico.

Sobre os biomarcadores, as médias de cálcio sérico, hemoglobina, hematócrito, albumina sérica e ureia pré-diálise foram abaixo das recomendações para estes pacientes, enquanto o PTH e triglicerídeos foram acima do recomendado e os demais exames, dentro da faixa de normalidade (KDOQI, 2015; Riella, 2011 e 2013).

A Figura 1 mostra a taxa de sobrevida cumulada para todos os pacientes. O número de pacientes que sofreram óbito foi 254 (60,2%); portanto, 39,8% do tempo de sobrevida foi censurado. O tempo médio de sobrevida foi de $6,79 \pm 0,37$ anos (média \pm desvio padrão) e IC 95% de 6,06–7,51. A taxa de sobrevida foi de 82,3% no primeiro ano, 49,1% em 5 anos, 22,5% em 10 anos e 13,3% ao final do seguimento. A mediana do tempo de sobrevida foi de 4,92 (3,91 – 5,92) (mediana \pm intervalo interquartil); isso significa que 50% dos indivíduos sobreviveram por pelo menos 4,92 anos.

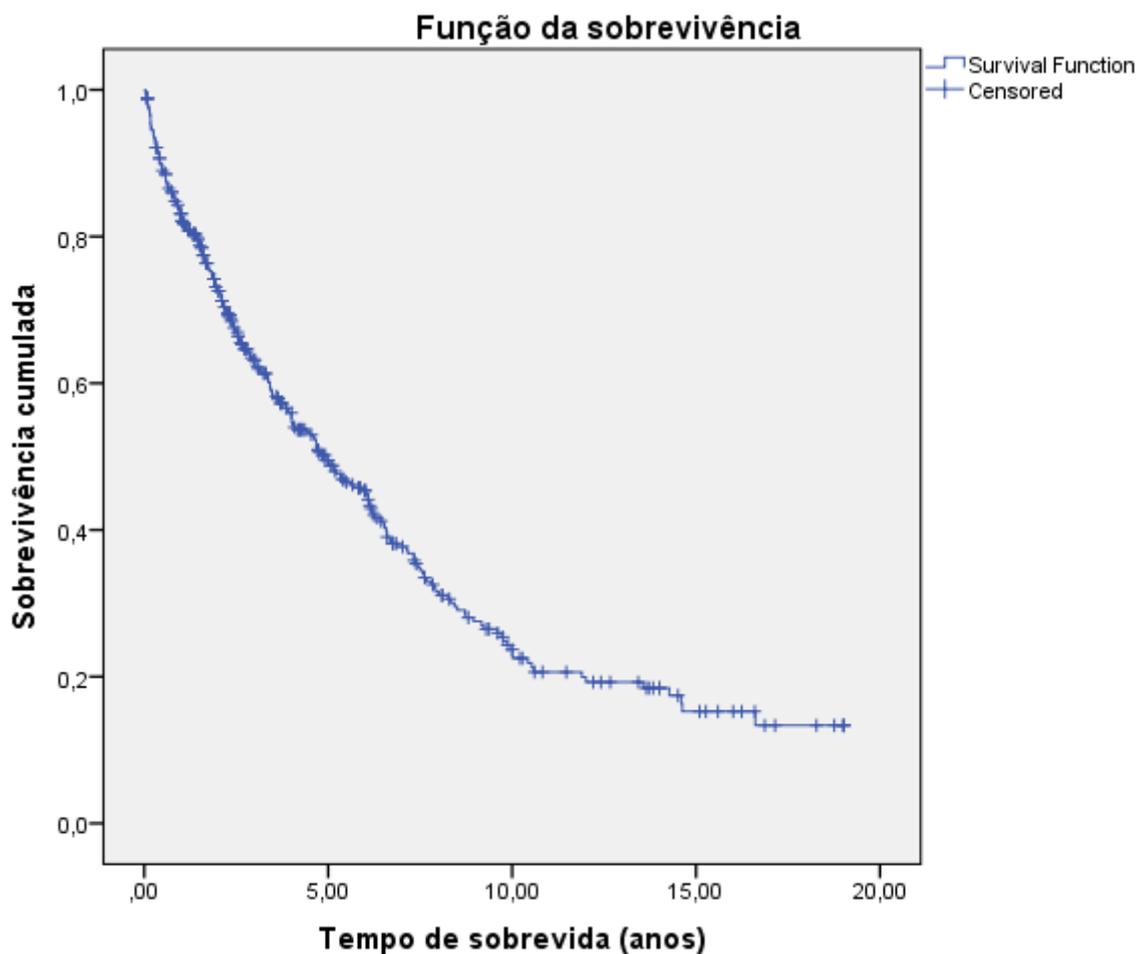


Figura 1 - Kaplan–Meier curva de sobrevida de pacientes submetidos à hemodiálise

A taxa de sobrevida cumulada calculada pelo método Kaplan Meier é exibida de acordo com cada fator e o teste Log-rank, Breslow e Tarone-Ware foram usados para comparar esses fatores por meio da análise univariada (Tabela 2 e 3).

A análise univariada mostrou, entre as variáveis sociodemográficas, há diferença significativa ($p < 0,20$) na idade (< 60 anos e ≥ 60 anos), ocupação, estado civil, causa primária da DRT e estágio da DRT (estágio 3 a 5) segundo a TFG calculada pela fórmula CKI-EPI. Por outro lado, a análise não mostrou diferença estatística entre homens e mulheres.

Tabela 2 – Influência de fatores sociodemográficos e de índice de diálise da linha de base no tempo de sobrevida dos pacientes em hemodiálise

Fatores	Média tempo de sobrevida (anos) (DP)	IC 95% (anos)	p-valor
Idade (anos)			0,048 ^a
< 60	7,506 (0,683)	6,167 – 8,845	0,017 ^b
≥ 60	5,804 (0,399)	5,022 – 6,586	0,070 ^c
Sexo			0,867 ^a
Masculino	6,529 (0,448)	5,651 – 7,406	0,702 ^b
Feminino	6,780 (0,547)	5,708 – 7,853	0,736 ^c
Raça			
Branco	7,021 (0,529)	5,984 – 8,058	0,300 ^a
Negro	5,411 (0,725)	3,990 – 6,833	0,732 ^b
Pardo	6,419 (0,742)	4,964 – 7,874	0,562 ^c
Ocupação			
Aposentado	5,813 (0,528)	4,778 – 6,848	
Do lar	7,058 (0,876)	5,340 – 8,776	0,800 ^a
Trabalho formal	8,234 (1,128)	6,023 – 10,444	0,171 ^b
Trabalho informal	3,616 (0,645)	2,351 – 4,881	0,112 ^c
Trabalho rural	7,136 (0,948)	5,277 – 8,994	
Estudante	5,861 (1,570)	2,784 – 8,938	
Estado civil			
Casado	7,241 (0,523)	6,216 – 8,266	0,115 ^a
Solteiro	5,490 (0,781)	3,958 – 7,021	0,073 ^b
Viúvo	5,303 (0,647)	4,034 – 6,572	0,083 ^c
Separado	7,558 (1,785)	4,061 – 11,056	
Causa primária da doença renal terminal			
Desordem glomerular no DM	7,485 (0,726)	6,062 – 8,909	
Pielonefrite obstrutiva crônica	11,883 (2,896)	6,207 – 17,559	0,135 ^a
Doença renal hipertensiva crônica	8,227 (0,673)	6,907 – 9,547	0,330 ^b
Outros	5,688 (0,946)	3,834 – 7,542	0,196 ^c
Estágio DRC			
Estágio 3	2,179 (1,123)	0,000 – 4,380	0,015 ^a
Estágio 4	4,346 (0,802)	2,774 – 5,919	0,014 ^b
Estágio 5	7,003 (0,480)	6,063 – 7,944	0,014 ^c
Kt/v			0,563 ^a
≤ 1,19	7,015 (0,638)	5,764 – 8,266	0,454 ^b
≥ 1,20	6,723 (0,547)	5,651 – 7,794	0,470 ^c

Notas: ^aLog-rank test; ^bBreslow; ^cTarone-Ware

Abreviações: DRC, doença renal crônica; DM, diabetes mellitus; DP, desvio padrão; IC, intervalo de confiança.

Nos biomarcadores as variáveis com diferença significativas foram: ureia pré-diálise, ureia pós-diálise, creatinina sérica, fósforo sérico, albumina sérica, ferritina, ferro sérico, proteína sérica, PRU, nPCR, relação cálcio x fósforo, cálcio sérico e leucócitos (Tabela 3).

Tabela 3 – Influência dos biomarcadores no tempo de sobrevida dos pacientes em hemodiálise

Fatores	Média tempo de sobrevida (anos) (DP)	IC 95% (anos)	p-valor
Valores laboratoriais			
Ureia pós(mg/dl)			
≤ 29,00	5,411 (0,548)	4,337 – 6,485	0,006 ^a
29,01 – 47,00	7,594 (0,640)	6,339 – 8,849	0,001 ^b
≥ 47,01	7,335 (0,655)	6,051 – 8,618	0,001 ^c
Creatinina (mg/dl)			
≤ 4,80	5,687 (0,649)	4,414 – 6,960	0,030 ^a
4,81 – 7,20	7,008 (0,753)	5,532 – 8,485	0,003 ^b
≥ 7,21	7,672 (0,719)	6,262 – 9,082	0,008 ^c
Cálcio (mg/dl)			
≤ 8,99	6,803 (1,226)	4,399 – 9,206	0,154 ^a
9,00 – 11,00	6,597 (0,598)	5,425 – 7,768	0,343 ^b
≥ 11,01	4,390 (0,896)	2,635 – 6,146	0,224 ^c
Fósforo (meq/lit)			
≤ 4,49	5,676 (0,533)	4,632 – 6,721	0,047 ^a
4,50 – 6,00	7,626 (0,759)	6,138 – 9,114	0,035 ^b
≥ 6,01	7,118 (0,891)	5,371 – 8,865	0,034 ^c
Glicose (mg/dl)			
≤ 99,99	7,155 (0,603)	5,973 – 8,337	0,768 ^a
100,00 – 125,99	6,423 (0,776)	4,903 – 7,944	0,641 ^b
≥ 126,00	6,794 (0,638)	5,545 – 8,044	0,662 ^c
Potássio (meq/lit)			
≤ 4,40	6,263 (0,675)	4,940 – 7,585	0,530 ^a
4,41 – 5,20	6,981 (0,686)	5,636 – 8,326	0,216 ^b
≥ 5,21	6,747 (0,652)	5,469 – 8,025	0,309 ^c
Hemácia (g/dl)			
≤ 3,00	6,173 (0,393)	5,404 – 6,943	0,434 ^a
3,01 – 4,00	6,656 (0,705)	5,273 – 8,038	0,285 ^b
≥ 4,01	6,328 (0,531)	5,287 – 7,369	0,276 ^c
Hemoglobina (g/dl)			
≤ 8,30	6,716 (0,658)	5,427 – 8,004	
8,31 – 9,70	6,458 (0,681)	5,123 – 7,793	0,991 ^a
≥ 9,71	6,288 (0,658)	5,299 – 7,877	0,723 ^b
Hematócrito (%)			0,890 ^c
≤ 25,30	6,792 (0,690)	5,439 – 8,145	
25,31 – 29,80	6,485 (0,698)	5,117 – 7,852	0,896 ^a

≥ 29,81	6,672 (0,645)	5,408 – 7,937	0,410 ^b
Leucócito (µg/l)			0,608 ^c
≤ 5,80	7,455 (0,716)	6,052 – 8,858	
5,81 – 7,70	5,571 (0,497)	4,597 – 6,546	0,059 ^a
≥ 7,71	7,592 (0,708)	6,204 – 8,980	0,288 ^b
Albumina (g/dl)			0,165 ^c
≤ 3,50	6,256 (0,640)	5,002 – 7,510	
3,51 – 4,00	7,921 (0,670)	6,608 – 9,234	0,059 ^a
≥ 4,01	6,500 (0,587)	5,350 – 7,650	0,008 ^b
Ferritina (µg/l)			0,020 ^c
≤ 178,40	5,872 (0,569)	4,757 – 6,986	
178,41 – 494,00	8,265 (0,740)	6,815 – 9,715	0,049 ^a
≥ 494,01	6,050 (0,522)	5,026 – 7,073	0,197 ^b
Ferro sérico (µg/l)			0,124 ^c
≤ 49,99	6,591 (0,630)	5,356 – 7,826	
50,00 – 150,00	7,140 (0,486)	6,187 – 8,093	0,065 ^a
≥ 150,01	3,757 (0,887)	2,019 – 5,495	0,016 ^b
Fosfatase alcalina (U/l)			0,028 ^c
≤ 131,00	6,740 (0,860)	5,055 – 8,425	
131,01 – 221,00	7,437 (0,653)	6,157 – 8,716	0,636 ^a
≥ 221,01	6,275 (0,472)	5,351 – 7,199	0,702 ^b
Proteínas (mg/dl)			0,697 ^c
≤ 6,30	6,865 (0,640)	5,609 – 8,120	
6,31 – 7,00	7,403 (0,673)	6,084 – 8,722	0,122 ^a
≥ 7,01	6,174 (0,550)	5,096 – 7,252	0,082 ^b
Globulina (g/dl)			0,091 ^c
≤ 2,72	6,779 (0,571)	5,660 – 7,898	
2,73 – 3,40	6,280 (0,516)	5,268 – 7,292	0,775 ^a
≥ 3,41	7,345 (0,770)	5,836 – 8,855	0,782 ^b
PTH (pg/ml)			0,865 ^c
≤ 2,72	6,911 (0,649)	5,638 – 8,184	
2,73 – 3,40	7,107 (0,684)	5,766 – 8,448	0,682 ^a
≥ 3,41	6,572 (0,473)	5,644 – 7,500	0,162 ^b
Alumínio (µg/l)			0,276 ^c
≤ 5,90	7,533 (0,774)	6,016 – 9,051	
5,91 – 12,40	8,625 (0,790)	7,078 – 10,173	0,307 ^a
≥ 12,41	7,005 (0,567)	5,893 – 8,116	0,376 ^b
Colesterol (mg/dl)			0,324 ^c
≤ 145,00	7,798 (0,662)	6,501 – 9,095	
146,00 – 179,00	9,229 (0,825)	7,612 – 10,847	0,320 ^a
≥ 180,00	8,179 (0,791)	6,629 – 9,730	0,291 ^b
Triglicéridos (mg/dl)			0,282 ^c
≤ 110,00	7,836 (0,655)	6,553 – 9,120	
110,01 – 170,00	8,797 (0,868)	7,095 – 10,498	0,903 ^a
≥ 170,01	7,859 (0,602)	6,679 – 9,040	0,749 ^b
PRU			0,950 ^c
≤ 62,32	7,514 (0,685)	6,172 – 8,856	
62,33 – 70,97	7,630 (0,634)	6,389 – 8,872	0,076 ^a

≥ 70,98	5,441 (0,517)	4,427 – 6,454	0,079 ^b
nPCR (mg/dl)			0,077 ^c
≤ 0,91	6,959 (0,785)	5,419 – 8,498	
0,92 – 1,33	8,061 (0,634)	6,819 – 9,303	0,043 ^a
≥ 1,34	6,523 (0,596)	5,354 – 7,691	0,014 ^b
Cálcio x Fósforo (mg/dl)			0,013 ^c
≤ 34,24	5,782 (0,578)	4,649 – 6,915	
34,25 – 49,24	7,257 (0,745)	5,797 – 8,718	0,141 ^a
≥ 49,25	7,006 (0,707)	5,619 – 8,392	0,062 ^b
Ureia pré (mg/dl)			0,084 ^c
≤ 95,00	5,796 (0,643)	4,536 – 7,055	
95,01 – 132,00	7,273 (0,777)	5,750 – 8,796	0,121 ^a
≥ 132,01	7,239 (0,690)	5,886 – 8,592	0,041 ^b
			0,065 ^c

Notes: ^aLog-rank test; ^bBreslow; ^cTarone-Ware

Abreviações: DRC, doença renal crônica; DP, desvio padrão; IC, intervalo de confiança; PTH, paratormônio; nPCR, taxa catabólica de proteína normalizada; PRU, perfil reumatológico.

Como pode ser observado na Tabela 4, nessa análise multivariada considera-se que, dentre as variáveis clínicas e demográficas, aquelas que influenciaram significativamente na sobrevida dos pacientes foram: a causa primária da DRT, leucócitos, ferritina, ferro sérico, albumina sérica, proteína sérica, cálcio sérico e fósforo sérico.

Tabela 4 – Fatores que afetam a sobrevida de pacientes em hemodiálise

Fatores	HR (IC 95%)	p – valor*
Causa primária da doença renal terminal		
Desordem glomerular no DM	1,00	
Pielonefrite obstrutiva crônica	0,085 (0,010 – 0,744)	0,026
Doença renal hipertensiva crônica	1,153 (0,589 – 2,260)	0,678
Outros	3,589 (1,577 – 8,166)	0,002
Leucócito (µg/l)		
≤ 5,80	1,00	
5,81 – 7,70	2,665 (1,387 – 5,119)	0,003
≥ 7,71	1,435 (0,687 – 2,997)	0,336
Ferritina (µg/l)		
≤ 178,40	1,00	
178,41 – 494,00	0,350 (0,177 – 0,692)	0,003
≥ 494,01	0,392 (0,192 – 0,799)	0,010
Proteínas sérica (mg/dl)		
≤ 6,30	1,00	
6,31 – 7,00	1,574 (0,694 – 3,574)	0,278
≥ 7,01	4,630 (2,073 – 10,341)	0,001
Cálcio sérico(mg/dl)		
≤ 8,99	1,202 (0,499 – 2,896)	

9,00 – 11,00	4,102 (1,351 – 12,457)	0,682
≥ 11,01		0,013
Fósforo sérico (meq/lit)	1,00	
≤ 4,49	0,873 (0,460 – 1,6570)	
4,50 – 6,00	0,290 (0,138 – 0,609)	0,678
≥ 6,01		0,001
Ferro sérico (µg/l)	1,00	
≤ 49,99	0,602 (0,330 – 1,099)	
50,00 – 150,00	8,396 (2,016 – 34,959)	0,098
≥ 150,01		0,003
Albumina sérica (g/dl)		
≤ 3,50	1,00	
3,51 – 4,00	0,422 (0,182 – 0,979)	
≥ 4,01	0,230 (0,097 – 0,541)	0,044
		0,001

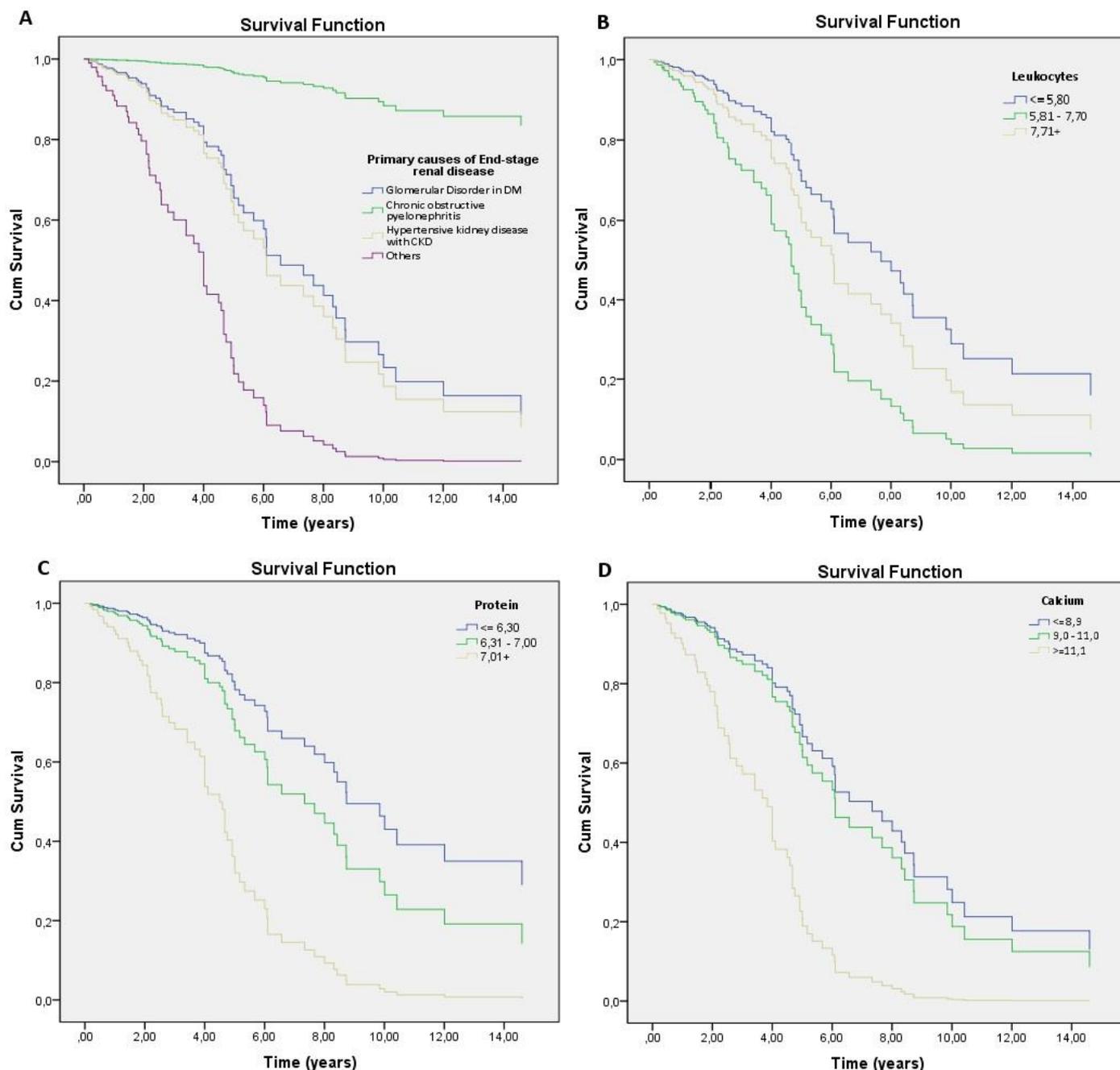
Notas: *Análise multivariada – regressão de Cox

Abreviações: DRC, doença renal crônica; DM, diabetes mellitus; IC, intervalo de confiança

Pacientes que apresentaram pielonefrite obstrutiva crônica como causa de DRT apresentou 11,76 mais risco de óbito quando comparado ao transtorno glomerular no diabetes mellitus (HR = 0,085, IC 95%: 0,010 – 0,744). Já os pacientes com outras causas da doença, como transtornos do trato urinário, nefrosclerose hipertensiva e insuficiência renal crônica não específica, apresentaram 3,59 mais risco de óbito quando comparado ao transtorno glomerular no diabetes mellitus (HR= 3,59, IC 95%: 1,577 – 8,166) (Tabela 4 e Figura 2, A).

Pacientes com valores adequados de ferritina (178,4 µg/l a ≥ 494,0 µg/l) e albumina sérica (≥ 4,01g/dl), tem respectivamente 2,85 (HR=0,392, IC 95%: 0,192 – 0,799) e 4,34 (HR= 0,230, IC 95%: 0,097 – 0,541) menos risco de óbito comparado a valores abaixo da recomendação para paciente em HD (Tabela 4 e Figura 3, A e C).

Figura 2 - Curvas de sobrevivência de regressão de Cox ao longo de 20 anos para os principais fatores de risco; Causa principal da doença renal terminal, leucócito, proteína sérica e cálcio sérico

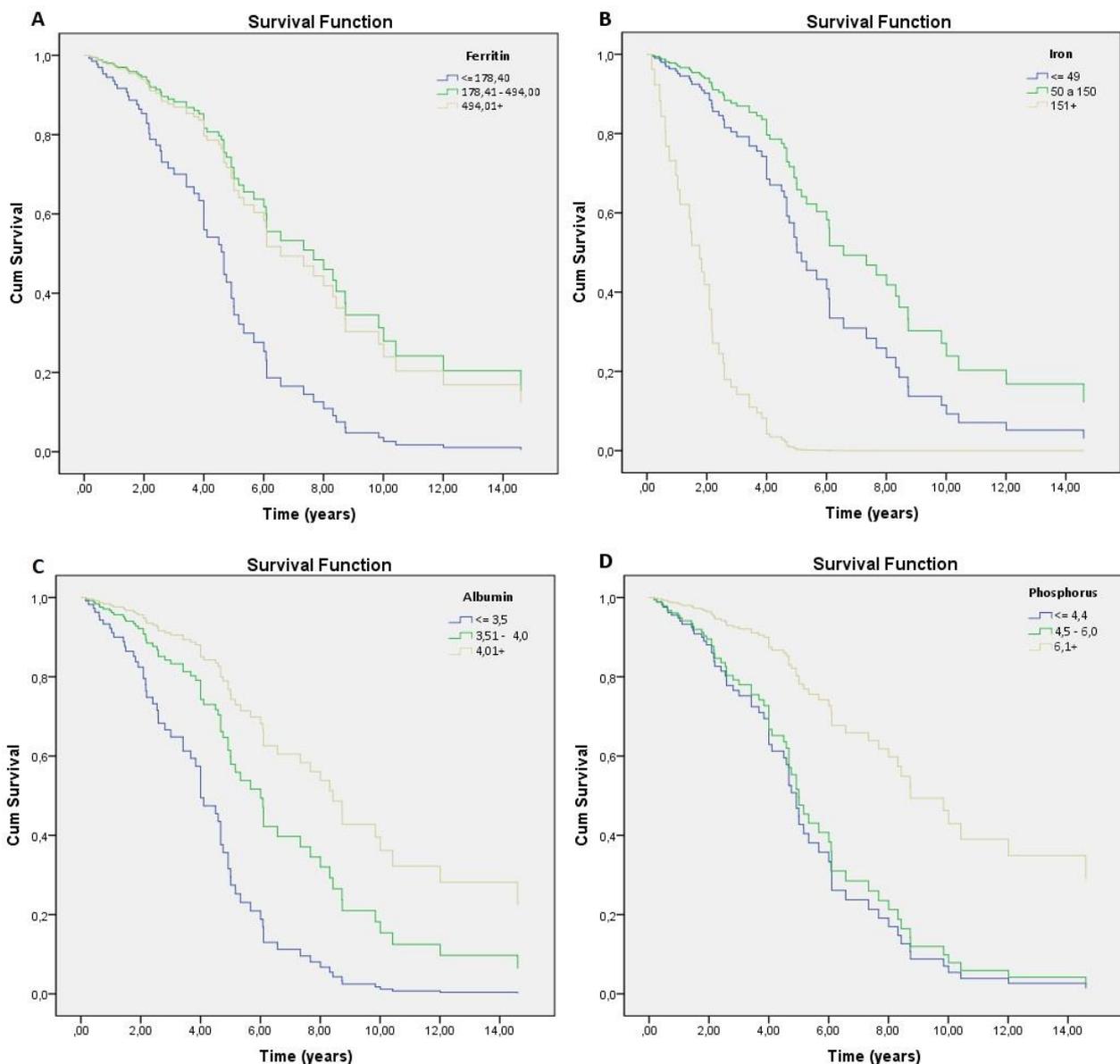


(A) causa principal da DRT; (B) tercís de recomendação de leucócito; (C) proteína sérica recomendada; (D) recomendação de cálcio

Em contrapartida, descobrimos que os pacientes com valores elevados de ferro sérico ($\geq 150,0 \mu\text{g/l}$), proteína sérica ($\geq 7,01 \text{ mg/dl}$) e cálcio sérico ($\geq 11,01 \text{ mg/dl}$)

e valores normais de leucócito (5,81 $\mu\text{g/l}$ a 7,70 $\mu\text{g/l}$), apresentam, respectivamente, um maior risco de óbito de: 8,396 (IC 95%: 2,016 – 10,341), 4,630 (IC 95% 2,073 – 10,341), 4,102 (IC 95% 1,351 – 12,457) e 2,665 (IC 95% 1,387 – 5,119) em comparação aos pacientes com valores abaixo do recomendado (Tabela 4; Figura 2, B, C e D e Figura 3, B). Já os pacientes com fósforo sérico acima do recomendado ($\geq 6,01$ meg/lit) possuem risco de óbito 3,44 menor quando comparado a faixa recomendada para esta população (Tabela 4; Figura 3, D).

Figure 3 - Curvas de sobrevivência de regressão de Cox ao longo de 20 anos para os principais fatores de risco; ferritina, ferro sérico, albumina sérica e fósforo sérico.



(A) Ferritina; (B) ferro sérico; (C) albumina; (D) fósforo.

DISCUSSÃO

Nosso estudo forneceu um conjunto de indicadores sobre a sobrevida no primeiro ano de tratamento e principais fatores que influenciam o óbito desses pacientes ao longo do tempo. Em nossa coorte, os fatores que contribuíram significativamente para o maior ou menor risco de morte dos pacientes em HD foram: a causa básica da DRT, fósforo sérico, cálcio sérico, leucócito, proteína sérica, albumina sérica, ferro sérico e ferritina.

O tempo médio de sobrevida foi de $6,79 \pm 0,37$ anos, sendo que 254 (60,2%) pacientes morreram. Na coorte de Nyuyen et al. (2017) realizada no Vietnã, o tempo de sobrevida foi de $5,27 \pm 0,31$ anos; no estudo de Browne et al. (2014) a taxa de óbito foi de 60%; na coorte de 5 anos de Ebhahimi et al. (2019) realizada com 428 pacientes, a taxa de óbito foi de 52% e na coorte de 2 anos de Chandrashekar et al. (2014) a taxa foi de 19,8%. Esses períodos são relativamente curtos quando se compara aos relatórios dos EUA (Collins et al., 2009; Chandrashekar, 2014). Embora nosso estudo tenha valores parecidos a coortes realizadas em outras regiões, existe variabilidade na taxa de sobrevida dos pacientes em HD em diferentes países.

Em relação a taxa de sobrevida, ela foi de 82,3% no primeiro ano, 49,1% em 5 anos, 22,5% em 10 anos e 13,3% ao final do seguimento. Nyuyen (2017) encontrou em sua coorte 85% de taxa de sobrevida em 1 ano, 58% em 5 anos e 20% em 10 anos. Belino et al. (2017) encontrou uma taxa de 93,4% ao final do segundo ano de tratamento e Teixeira et al., (2015), encontrou taxa de sobrevida no primeiro parecida ao nosso estudo: 84,71%. No estudo de Chandrashekar (2014), dos 19,8% de percentual de óbito, um número significativo dessas mortes ocorreu nos primeiros seis meses de tratamento.

Comparando a sobrevida com a da população normal, ajustando a mortalidade por todas as causas, ela é de 6,1 a 7,8 vezes maior nos pacientes em HD do que os indivíduos normais, especialmente no primeiro ano de tratamento (Magalhães, 2015). A alta taxa de mortalidade no primeiro ano do tratamento pode ser justificada pela falta do acesso vascular para a hemodiálise, idade dos pacientes ao iniciarem o tratamento e a falta do diagnóstico precoce da DRC, quando os primeiros fatores de risco começam a surgir (Mousavi et al., 2015; Magalhães, 2015; Santos, 2018). Além disso, o início não planejado da hemodiálise, requer uso de cateteres como acesso vascular, o que é comprovado como um dos causadores de menor taxa de sobrevida nos pacientes devido

a urgência que esse procedimento requer, impossibilitando o tempo de adaptação adequado pelo paciente (Brodowska-Kania et al., 2015).

É evidenciado a natureza multifatorial e de interrelação entre diversos mecanismos que contribuem para a progressão da DRC, incluindo respostas hemodinâmicas glomerulares à perda de néfrons (Bucharles e Pecoites-filho, 2009). Uma das características clínicas mais importantes do diabetes mellitus é a associação com complicações teciduais crônicas. Um aumento a curto prazo da hiperglicemia não resulta em complicações clínicas graves, entretanto, a duração e a gravidade da hiperglicemia são o principal fator causador no início de danos aos órgãos, principalmente dos rins (Sulaiman, 2019). Atualmente, estima-se que 425 milhões de pessoas no mundo são diagnosticadas com diabetes mellitus e estima-se que mais de 20 e até 40% dos pacientes diabéticos desenvolvam DRC, com um número significativo de pessoas que desenvolvem DRT (Alicic et al., 2017; Papadopoulou-Marketou et al., 2018; Amorim et al., 2019)

Em nosso estudo, a desordem glomerular no diabetes mellitus foi uma das causas de uma menor sobrevida ($p \leq 0,001$), o que nos chama a atenção para o monitoramento desta doença como grande fator de risco para DRC e posteriormente DRT. Nos Estados Unidos, a nefropatia diabética é responsável por 45% da DRT, em oposição à Europa, cujo número é de 20% (Brodowska-Kania, 2015). Cerca de 90% dos portadores de diabetes mellitus desenvolvem complicações micro e macrovasculares, sendo que a DRC é o desfecho clínico mais grave e que acomete de 20 a 40% dos seus portadores, sendo a principal causa de DRT em países desenvolvidos (Pugliese et al., 2019).

Na análise do hemograma dos pacientes, apenas o leucócito teve diferença significativa na sobrevida do paciente, sendo que seus valores normais a elevados, indicaram um risco de óbito de 2,67 (IC 95% 1,39 – 5,12) vezes quando comparado a valores abaixo do recomendado. O estudo de Ebrahimi et al. (2019), confirmou nossos achados ao indicar que a medida que o nível de contagem de leucócitos aumenta, o tempo de sobrevida dos pacientes submetidos à HD diminui. Um estudo realizado em Taiwan, mostrou que a contagem total de leucócitos prediz todas as causas e mortalidade cardiovascular em apenas um ano (Hsu et al., 2016), enquanto em outro estudo realizado nos Estados Unidos, a redução na contagem de linfócitos são fatores de risco para a mortalidade (Reddan et al., 2003).

Esses achados podem se justificar pelo fato de que os pacientes com DRT em HD exibem um estado inflamatório crônico com conseqüente aumento do estresse oxidativo e resposta imune prejudicada (Hauser et al., 2008; Collier e Davenport, 2014; Akchurin e Kaskel, 2015). O próprio procedimento de dialise, contribui fortemente para essas condições adversas devido à exposição a materiais sintéticos contidos nos filtros e tubos de dialise, que favorece um contato repetitivo entre leucócitos circulantes e membranas da dialise e, clinicamente, esta ativação repetitiva das células pode contribuir para o aumento da morbimortalidade associada à HD (Kaupke et al., 1996; Liakopoulos et al. 2018). Portanto, devido ao seu potencial impacto no tempo de sobrevida como um dos principais elementos do hemograma completo, a contagem de leucócitos deve ser considerada na avaliação laboratorial de pacientes em HD.

Essa condição inflamatória predominante dos pacientes em HD também explica os resultados que encontramos em nosso estudo em relação a proteína sérica, em que os pacientes com valores elevados apresentam 4,63 (IC 95%: 2,07 – 10,34) vezes mais risco de vir a óbito comparado com os valores abaixo da recomendação. O catabolismo proteico elevado é comum em pacientes com DRT e sua etiologia subjacente inclui outras complicações, como a acidose metabólica, uremia, inflamação sistêmica, anemia e outros fatores que pioram ainda mais a função renal e proporcionam maiores riscos de mortalidade (Alfonso et al., 2016; Zha e Qian, 2017).

Ainda sobre as proteínas, a albumina sérica é um índice prognóstico independente e poderoso para pacientes em HD, com evidências de que a níveis baixos, prevê também baixa sobrevida na DRT (Ebhahimi et al., 2019). Encontramos diferença significativa nos valores de albumina sérica, sendo que indivíduos em HD com albumina sérica $\geq 4,0$, possuem 4,34 (IC 95%: 0,10 – 0,54) vezes menos risco de mortalidade quando comparada com uma albumina baixa. Muitos estudos demonstraram que a hipoalbuminemia é um bom preditor de mortalidade.

A coorte de 10 anos de Kato, Castro e Natarajan (2013) indicou alto risco de mortalidade também em pacientes em HD com níveis séricos de albumina $\leq 3,8$ g/dl; o de Teixeira et al. (2015) também encontrou que a albumina está relacionada a baixa sobrevida; Msaad et al. (2019) relatou que 77,27% dos pacientes falecidos tinham albumina baixa e Ebhahimi et al. (2019) demonstrou que para cada unidade (em g/dl) de

aumento da albumina sérica, o tempo de sobrevivência para pacientes em HD aumentava em aproximadamente 23%.

Além disso, a hipoalbuminemia é considerada um marcador de desnutrição e um forte preditor de morte nesses pacientes. Entretanto, os níveis séricos de albumina devem ser usados com cautela como marcadores nutricionais para esses pacientes, porque baixos níveis dessa proteína em pacientes em HD também estão associados à desnutrição, inflamação e, conseqüentemente, a outras complicações como anemia secundária à DRT (Alfonso et al., 2015; Shafel e Nour, 2016; Msaad et al., 2019).

Pacientes com DRT, apresentam uma série de anormalidades hematopoiéticas, mais comumente, a anemia, que é uma doença multifatorial que acomete quase todos os pacientes que realizam HD e se relaciona ao risco de morte precoce (Teixeira et al., 2015; Shafel e Nour, 2016; Cases et al., 2018; Diebold e Kistler, 2019). Os pacientes em HD possuem predisposição à deficiência de ferro devido à perda de sangue residual durante o tratamento (Tsukamoto et al., 2016; Fujimaru et al., 2019).

A ferritina sérica também é um marcador estabelecido para detectar a deficiência absoluta de ferro sérico em pacientes em diálise (Diebold e Kistler, 2019). As diretrizes da KDIGO de 2012 para o gerenciamento da anemia recomendam avaliar os estoques de ferro através da medição da ferritina pelo menos a cada três meses, o que foi feito no nosso estudo. Nós encontramos que valores adequados de ferritina tem respectivamente 2,85 (HR= 0,35, IC 95%: 0,18 – 0,70) vezes menos risco de óbito comparado a valores abaixo da recomendação para paciente em HD e que indivíduos com ferro sérico elevado, por sua vez, apresentam 8,39 (IC 95%: 2,02 – 10,34) vezes mais risco de vir a óbito comparado a valores mais baixos de ferro sérico.

Diferente do estudo de Chandrashekar (2014), o nosso estudo apresentou diferença nos resultados de cálcio e fósforo. Embora a relação cálcio x fósforo não tenha se mostrado estatisticamente diferente na análise multivariada, seus componentes isolados, foram diferentes. Em relação ao cálcio, indivíduos com valores elevados ($\geq 11,01$ mg/dl) apresentaram uma HR de 4,102 (IC 95% 1,35 – 12,46). Em contrapartida, pacientes com os valores elevados de fósforo sérico, apresentaram 3,44 menos riscos de óbito quando comparado a faixa recomendada.

Com o dano renal da HD, a excreção do fósforo é reduzida, o que leva a um aumento dos níveis de fósforo no sangue. Quando há um desequilíbrio do fósforo, ocorre uma perda significativa de cálcio e, conseqüentemente, pode desencadear uma doença óssea debilitante (Sulaiman, 2019). Como o manejo da hiperfosfatemia é baseado na combinação entre restrição alimentar de alimentos ricos em fósforo, diálise e uso de ligantes de fosfato, podemos inferir que a alimentação dos pacientes não está adequada ou a diálise não está sendo totalmente efetiva.

Embora nos estágios avançados a maioria dos pacientes apresentem a hiperfosfatemia os estudos evidenciam (Langman and Cannata-Andía, 2010) que a redução do fósforo sérico melhora a sobrevida dos pacientes, o que não foi encontrado em nosso estudo. Isso pode ser explicado pelo fato que a medida que TFG diminui, os níveis séricos de fósforo sanguíneo aumentam, como explicado anteriormente (Inaguma et al., 2017).

Entretanto, um balanço positivo de cálcio surge facilmente porque a absorção intestinal de cálcio é maior do que a capacidade renal de excreção, logo, a excreção deste mineral nos rins diminui (Langman and Cannata-Andía, 2010). Além disso, pelo fato da hipocalcemia ser comum na DRT, existe a suplementação rotineira de cálcio, porém, altos níveis estão associados a efeitos indesejáveis e prejudiciais, como a calcificação vascular, doença cardiovascular e mortalidade (Taniguchi et al., 2013; Lin et al., 2015; Inaguma et al., 2017). Assim como os nossos achados, Inaguma et al. (2017) evidenciou em sua análise multivariada que altos níveis séricos de cálcio é um fator de risco independente para um mau prognóstico de sobrevida.

Uma limitação do nosso estudo foi a impossibilidade de analisar a influência da causa da mortalidade, do uso de medicamentos e do consumo alimentar, variáveis que não estavam disponíveis no conjunto de dados. Não obstante, destacamos algumas descobertas interessantes e pontos fortes deste estudo, como a sua representatividade, o tempo de seguimento, a utilização de marcadores laboratoriais variados e significativos, além dos índices sobre a sessão de HD.

CONCLUSÃO

Nosso estudo mostrou que a dinâmica dos biomarcadores e dos parâmetros clínicos na condição basal (primeiro mês de admissão em HD), são preditores de mortalidade precoce em pacientes incidentes e prevalentes, mesmo depois de 20 anos de seguimento. A avaliação inicial, monitoramento e supervisão desses parâmetros quando o indivíduo inicia a TRS, é crucial para a manutenção da sua sobrevivência ao longo do tempo e auxilia nas correções necessárias das complicações multifatoriais e concomitantes que os pacientes apresentam durante o tratamento.

É altamente recomendado uma intervenção intensiva para reduzir o óbito dos pacientes no primeiro ano do tratamento da TRS, bem como, um atendimento nefrológico ambulatorial na pré-diálise. Além disso, os indivíduos com fatores de risco para a DRT precisam estar preparados para receber a TRS da forma e no tempo adequado. A determinação de fatores de risco modificáveis e o gerenciamento ideal para os pacientes com maior probabilidade de sofrer morte precoce é fundamental para alterar a mortalidade geral.

REFERÊNCIAS

1. Browne OT, Allgar V, Bhandari S. Analysis of factors predicting mortality of new patients commencing renal replacement therapy 10 years of follow-up. *BMC Nephrol* 2014;15(1).
2. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner JA, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet* 2017;390(10105):1888–917.
3. Crews DC, Bello AK, Saadi G. 2019 World Kidney Day Editorial - burden, access, and disparities in kidney disease. *J Bras Nefrol* 2019;41(1):1–9.
4. Ebrahimi V, Khademian MH, Masoumi SJ, Morvaridi MR, Ezzatzadegan Jahromi S. Factors influencing survival time of hemodialysis patients; Time to event analysis using parametric models: A cohort study. *BMC Nephrol* 2019;20(1):1–9.
5. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet [Internet]*. 2018;392(10159):2052–90.
6. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(11):1803–5.
7. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Andrusev AM, Aparicio-Madre MI, et al.

- The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: A summary. *Clin Kidney J.* 2019;12(5):702–20.
8. Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon JR, Martins CT. Brazilian chronic dialysis survey 2017. *Brazilian J Nephrol* [Internet]. 2019 Jun;41(2):208–14.
 9. Alcalde PR, Kirsztajn GM. Expenses of the Brazilian Public Healthcare System with chronic kidney disease. *Brazilian J Nephrol* [Internet]. 2018 Jun 4;40(2):122–9.
 10. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2018 Mar 22;14(3):151–64.
 11. Kainz A, Berner C, Ristl R, Simon A, Stamm T, Zitt E, et al. Sex-specific analysis of haemodialysis prevalence, practices and mortality over time: The Austrian Dialysis Registry from 1965 to 2014. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(6):1026–35.
 12. Liabeuf S, Sajjad A, Kramer A, Bieber B, McCullough K, Pisoni R, et al. Guideline attainment and morbidity/mortality rates in a large cohort of European haemodialysis patients (EURODOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(12):2105–10.
 13. Villa-Bellosta R, Rodriguez-Osorio L, Mas S, Abadi Y, Rubert M, De La Piedra C, et al. A decrease in intact parathyroid hormone (iPTH) levels is associated with higher mortality in prevalent hemodialysis patients. *PLoS One.* 2017;12(3):1–12.
 14. Riella MC, Martins C. *Nutrição e o Rim.* Guanabara 2011.
 15. Riella MC, Martins C. *Nutrição e o Rim.* Guanabara 2013.
 16. Rocco M, Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco M V., et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):884–930.
 17. Fan Y, Jin X, Jiang M, Fang N. Elevated serum alkaline phosphatase and cardiovascular or all-cause mortality risk in dialysis patients: A meta-Analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):1–8.
 18. Kleinbaum DG, Klein M. *Análise de sobrevivência.* Nova Iorque: Springer-Verlag; 2010; 3.
 19. Nguyen B, Fukuuchi F. Survival rates and causes of death in Vietnamese chronic hemodialysis patients. *Ren Replace Ther* [Internet]. 2017 Dec 30;3(1):22.
 20. Chandrashekar A, Ramakrishnan S, Rangarajan D. Survival analysis of patients on maintenance hemodialysis. *Indian Journal of Nephrology.* 2014; 24(4): 206-2013.
 21. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, et al. United States Renal Data System 2008 Annual Data Report Abstract. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2009 Jan;53(1):A6–7.
 22. Portuguese Society of Nephrology. C, Coelho A, Pereira S, Lopes D, Gomes AM, Ventura A. Portuguese journal of nephrology & hypertension. *Port J Nephrol & Hypertens* [Internet]. 2017;31(1):37–41.
 23. Teixeira FIR, Lopes MLH, Silva GA dos S, Santos RF. Survival of hemodialysis patients at a university hospital. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2015;37(1):64–71.
 24. Magalhães LP. *Análise dos fatores preditores de mortalidade em pacientes incidentes em hemodiálise.* 2015;

25. Valavi E, Rekabi F, Mousavi M, Beladi Mousavi S, Hayati F. Comparison of survival in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis versus peritoneal dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transplant* [Internet]. 2015;26(2):392.
26. Santos VFC dos, Borges ZN, Lima SO, Reis FP. Percepções, significados e adaptações à hemodiálise como um espaço liminar: a perspectiva do paciente. *Interface - Comun Saúde, Educ* [Internet]. 2018 Apr 5;22(66):853–63.
27. Brodowska-Kania D, Rymarz A, Gibinski K, Kielczewska J, Smoszna J, Saracyn M, et al. First year survival of patients on maintenance dialysis treatment in Poland. *Nagoya J Med Sci*. 2015;77(4):629–35.
28. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 Dec 7;12(12):2032–45.
29. Papadopoulou-Marketou N, Kanaka-Gantenbein C, Marketos N, Chrousos GP, Papassotiriou I. Biomarkers of diabetic nephropathy: A 2017 update. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2017;54(5):326–42.
30. Amorim RC, Guedes GS, Vasconcelos SML, Santos JCF. Doença Renal do Diabetes: Cross-Linking entre Hiperglicemia, Desequilíbrio Redox e Inflamação. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(5):577-587.
31. Pugliese G, Penno G, Natali A, Barutta F, Di Paolo S, Reboldi G, et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on “The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with. *J Nephrol* [Internet]. 2019;(0123456789).
32. Hsu RK, Chai B, Roy JA, Anderson AH, Bansal N, Feldman HI, et al. Abrupt Decline in Kidney Function Before Initiating Hemodialysis and All-Cause Mortality: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2016 Aug;68(2):193–202.
33. Reddan DN, Klassen PS, Szczech LA, Coladonato JA, O’Shea S, Owen WF, et al. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(6):1167–73.
34. Hauser AB, Stingham AEM, Kato S, Bucharles S, Aita C, Yuzawa Y, et al. Characteristics and causes of immune dysfunction related to uremia and dialysis. *Perit Dial Int* [Internet]. 2008 Jun;28 Suppl 3(SUPP. 3):S183-7.
35. Davenport A. Differences in dialysis center practices in determining hemodialysis patient postdialysis target weight and patient survival and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(3):321–3.
36. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2015; 39(1–3): 84–92.
37. Kaupke CJ, Zhang J, Cesario T, Yousefi S, Akeel N, Vaziri ND. Effect of hemodialysis on leukocyte adhesion receptor expression. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1996 Feb;27(2):244–52.
38. Liakopoulos V, Jeron A, Shah A, Bruder D, Mertens PR, Gorny X. Hemodialysis-related changes in phenotypical features of monocytes. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–12.

39. Alfonso A, Castillo R, Gomez Jimenez F, Negrillo A. Evaluation of Nutritional Biochemical Parameters in Haemodialysis Patients Over a Ten-Year Period. *West Indian Med J.* 2015;64(3):213–7.
40. Zha Y, Qian Q. Protein nutrition and malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients* 2017;9(3):1–19.
41. Kato M, Castro NC, Natarakan R. MicroRNAs: potential mediators and biomarkers of diabetic complications. *Free Radical Biology and Medicine.* 2013; 64: 85–94.
42. Msaad R, Essadik R, Mohtadi K, Meftah H, Lebrazi H, Taki H, et al. Predictors of mortality in hemodialysis patients. *Pan Afr Med J.* 2019;33:1–14.
43. Kamal Al shafei N, Nour A. CBC, Serum Proteins, and Immunoglobulins in Chronic Hemodialysis Patients with or without Pruritus in Egypt. *Biochem Anal Biochem.* 2016;05(01):1–7.
44. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL, et al. Anemia of chronic kidney disease: Protocol of study, management and referral to Nephrology. *Nefrologia* 2018;38(1):8–12.
45. Diebold M, Kistler AD. Evaluation of iron stores in hemodialysis patients on maintenance ferric Carboxymaltose dosing. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):1–9.
46. Tsukamoto T, Matsubara T, Akashi Y, Kondo M, Yanagita M. Annual Iron Loss Associated with Hemodialysis. *Am J Nephrol* [Internet]. 2016;43(1):32–8.
47. Son R, Fujimaru T, Kimura T, Taki F, Futatsuyama M, Nagahama M, et al. Association between serum ferritin levels and clinical outcomes in maintenance hemodialysis patients: a retrospective single-center cohort study. *Ren Replace Ther.* 2019;5(1):1–8.
48. Sulaiman MK. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2019 Dec 23;11(1):7.
49. Langman CB, Cannata-Andía JB. Calcium in Chronic Kidney Disease: Myths and Realities. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2010 Jan;5(Supplement 1):S1–2.
50. Inaguma D, Koide S, Takahashi K, Hayashi H et al. Relationship between serum calcium level at dialysis initiation and subsequent prognosis. *Renal Replacement Therapy.* 2017; 3:2.
51. Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, Hamano T, Shoji T, Yokoyama K, et al. Serum Phosphate and Calcium Should Be Primarily and Consistently Controlled in Prevalent Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial.* 2013;17(2):221–8.
52. Lee SW, Lee NR, Son SK, Kim J, Sul AR, Kim Y, et al. Comparative study of peritoneal dialysis versus hemodialysis on the clinical outcomes in Korea: a population-based approach. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 11;9(1):5905.

ARTIGO ORIGINAL 2

COMPARAÇÃO DA SOBREVIDA E FATORES ASSOCIADOS DE PACIENTES SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES A TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA: UMA COORTE DE 20 ANOS

RESUMO

Introdução: o paciente em HD exibe um constante estado inflamatório, que inibe o apetite e causa aumento do catabolismo proteico e do gasto energético (resposta catabólica inflamatória). O objetivo é avaliar a influência de marcadores inflamatórios e catabólicos entre pacientes sobreviventes e não sobreviventes à HD. **Método:** coorte retrospectiva dinâmica de 20 anos (de janeiro de 1998 e dezembro de 2018) que avaliou os dados de 422 pacientes em HD. Os dados foram extraídos dos prontuários médicos e do sistema computadorizado do Serviço de Nefrologia de Viçosa, Brasil. Os pacientes foram categorizados de acordo com seu status ao final do seguimento do estudo (censura ou óbito). As diferenças entre os grupos foram analisadas pelo teste de Mann Whitney para dados não normais e numéricos ou o teste Qui-quadrado de Pearson para dados categóricos. A análise de regressão logística multivariada foi realizada para identificar preditores independentes de mortalidade e a força de associação testada pela Odds Ratio (OR). A sobrevida cumulada foi feita a partir do modelo de risco proporcional de Kaplan-Meier com posterior teste log-rank. O intervalo de confiança (IC) adotado foi de 95% e um $p < 0,05$ foi utilizado para significância estatística. **Resultados:** o número de pacientes que vieram a óbito no período estudado foi 254 (60,18%). O tempo de tratamento no grupo dos pacientes falecidos foi de 2,4 (IQR 0,9 – 5,3) anos, enquanto no grupo de sobreviventes foi de 3,94 (IQR 1,8 – 7,2) anos. A ureia pré-diálise aumentada e o tempo de tratamento foram protetores para o óbito, enquanto o aumentar da idade na entrada da HD, do número de contagens de hemácia, da fosfatase alcalina e do nPCR, são fatores que aumentam a chance de óbito. **Conclusão:** nosso estudo reforça a importância de se avaliar a sobrevida e os fatores que a afetam, principalmente as complicações relacionadas à anemia, desnutrição e inflamação entre os sobreviventes e não sobreviventes.

Palavras-chave: Hemodiálise, inflamação, catabolismo proteico, terapia renal substitutiva, doença renal terminal.

INTRODUÇÃO

Indivíduos com Doença Renal Terminal (DRT) apresentam uma taxa de mortalidade maior que a da população geral, e possuem uma expectativa de vida reduzida comparado com seus pares sem doença renal, o que coloca a DRT como uma prioridade de saúde pública global (Sameira-Faria et al., 2013; Browne, Allgar and Bhandari et al., 2014; Levin et al., 2017; USRD, 2018; Crews, Bello and Saadi et al., 2019; Ebrahimi, 2019). Mundialmente o número total de indivíduos com lesão renal aguda, doença renal crônica (DRC) e Terapia Renal Substitutiva (TRS) excede 850 milhões (Jager et al., 2019).

Sendo assim, para estes indivíduos é necessário que seja realizada a TRS, que pode ser a diálise peritoneal, a hemodiálise (HD) ou o transplante renal. Atualmente, a HD é a modalidade de tratamento mais utilizada em todo o mundo, entretanto, apesar dos avanços dessa modalidade de tratamento, a sobrevivência dos pacientes submetidos à ela ainda é baixa, sobretudo no primeiro ano de terapia, podendo ser mais alta no segundo mês, principalmente se o indivíduo tiver 60 anos ou mais (Sameira-Faria et al., 2013; Genovesi et al., 2017; USRDS, 2018; Bernard and Gimenez, 2018; Kainz, 2018; Ebrahimi, 2019).

Apesar de estar bem estabelecido que uma dialise inadequada contribui para diminuir a sobrevivência global, outros fatores também contribuem para a progressão negativa na DRT e em maiores riscos para um óbito precoce, como a uremia, anemia, hiperfosfatemia e acidose metabólica (Sameira-Faria et al., 2013; USRDS, 2018).

Durante o procedimento de HD, o plasma urêmico do paciente entra em contato com o líquido da dialise (dialisato). Nesse contato, ocorre a troca de solutos acumulados, água e materiais sintéticos contidos no filtro e tubos de diálise, o que cursa com a perda de nutrientes, subsequente prejuízo do estado nutricional e agravamento do prognóstico do paciente (Fernandes et al., 2013; Liakopoulos et al. 2018). Também devido a este

contato, o paciente em HD exibe um constante estado inflamatório, que inibe o apetite e causa aumento do catabolismo proteico e do gasto energético (resposta catabólica inflamatória), impactando negativamente no estado nutricional desses pacientes (Sampaio, 2017). A depleção proteica-energética ocasiona grande piora da função renal, dificultando o fluxo da circulação renal, por isso é comum que esses pacientes apresentem um quadro de desnutrição (Akchurin e Kaskel, 2015; Alfonso et al., 2016; Zha e Qian, 2017).

Os parâmetros associados à mortalidade nesse contexto, podem fornecer biomarcadores para serem utilizados no cenário clínico do tratamento desses pacientes e melhorar a qualidade de vida, a efetividade do tratamento e amenizar esse perfil catabólico e inflamatório.

Há uma escassez de estudos na literatura que investiga padrões de inflamação e catabolismo na mortalidade precoce em uma população que teve desfechos diferentes (óbito ou vida), porém foram submetidas ao mesmo tipo de intervenção (HD). Portanto o objetivo do nosso estudo foi avaliar a influência de marcadores inflamatórios e catabólicos entre pacientes sobreviventes e não sobreviventes à HD.

MÉTODOS

Desenho e população do estudo

Trata-se de uma coorte retrospectiva dinâmica de 20 anos realizada com uma amostra de 422 pacientes prevalentes e incidentes com DRT submetidos à HD entre janeiro de 1998 (início do seguimento) a dezembro de 2018 (final do seguimento).

Os critérios de inclusão foram: ser paciente de DRT, tempo mínimo de tratamento de um mês, idade ≥ 18 anos e com todos os dados de base disponíveis. Já os critérios de exclusão forma: pacientes cujos dados secundários estavam inacessíveis e aqueles com insuficiência renal aguda submetidos a outras formas de terapia renal substitutiva, como a dialise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD).

Os dados da pesquisa foram obtidos de prontuários médicos dos pacientes em tratamento e do sistema de registro computadorizado do Serviço de Nefrologia do município de Viçosa, Brasil. O Serviço de Nefrologia funciona com um total de três sessões de HD diárias com média de 4 horas cada uma.

Os pacientes foram diagnosticados com DRT se tivessem um declínio irreversível na função renal, ou seja, uma TFG ≤ 15 ml/min/1,73m² estimada pela fórmula de CKD-EPI por mais de um mês. O diagnóstico de doença renal subjacente foi baseado em características clínicas, laboratoriais e radiológicas.

Dados demográficos e clínicos dos pacientes do estudo

Os dados demográficos de linha de base (um mês após o início da HD) coletados foram: sexo, idade, raça, escolaridade, ocupação, estado civil, tempo de dialise, etiologia subjacente da DRT e biomarcadores.

Após o início do tratamento (linha de base), os resultados laboratoriais dos biomarcadores foram medidos mensalmente em todos os pacientes em HD, contendo: ureia pré e pós-diálise(mg/dl), creatinina sérica(mg/dl), cálcio sérico(mg/dl), fósforo sérico(meq/lit), glicose(mg/dl), potássio sérico(meq/dl), hemoglobina(g/dl), hematócrito(%), hemácia(g/dl), leucócito(μ g/l), albumina sérica(g/dl), saturação de transferrina(%), ferritina(μ g/l), ferro sérico(μ g/l), fosfatase alcalina(U/l), proteína sérica(g/dl), globulina(g/dl), paratormônio (PTH)(pg/ml), alumínio(μ g/l), colesterol(mg/dl), triglicerídeos(mg/dl), relação cálcio x fósforo(mg/dl), PRU (perfil reumatológico) e nPCR (taxa de catabolismo proteico normalizado)(g/dl).

Os pontos de corte para cada parâmetro bioquímico foram definidos em tercís e acordo com as recomendações para pacientes submetidos à HD (KDOQI, 2015; Riella, 2011 e 2013).

A confirmação do óbito, o nosso desfecho principal, foi determinada pela revisão dos registros médicos da clínica e do atestado de óbito externos, quando disponíveis e autorizados pela Secretaria de Saúde e Serviço de Nefrologia.

Todos os pacientes foram acompanhados retrospectivamente até a morte ou censura (final do acompanhamento, perda de seguimento, transferência ou transplante renal). O fim do acompanhamento foi em 31 de dezembro de 2018.

Detalhes da hemodiálise

Todos os pacientes foram dialisados a partir da hemodiálise padrão de bicarbonato, realizada três vezes por semana com duração média por sessão de 4 horas.

Máquinas de diálise de proporção individual foram usadas com água tratada por osmose reversa. O controle volumétrico de ultrafiltração estava disponível em todas as máquinas. A taxa de fluxo de dialisato padrão foi de 500 ml/min e as taxas de fluxo sanguíneo foram direcionadas conforme a necessidade do paciente. A reutilização do dialisador foi realizada de maneira uniforme usando métodos automatizados.

A adequação da diálise foi determinada usando o pool único Kt/V (spKt/V) obtido pela máquina de HD Fresenius 4008S (Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg, Alemanha) equipadas com monitor de *clearance on-line*, no mesmo dia da coleta do sangue. Com base nas diretrizes da Iniciativa de Qualidade de Resultados da Doença Renal (KDOQI) de 2015 em HD, considera-se um Kt/V $\geq 1,2$ como dose mínima de diálise para três vezes por semana. Por tanto, o ponto de corte Kt/V de 1,2 foi usado no estudo do efeito de doses variadas de diálise na sobrevida para este estudo.

Análise estatística

A porcentagem, média \pm desvio padrão (DP), ou mediana e intervalo interquartil (IQ) foram utilizadas para descrever e resumir os dados basais.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para testar a normalidade das distribuições das variáveis. Os pacientes foram categorizados de acordo com seu status ao final do seguimento do estudo (sobreviventes ou não sobreviventes). As diferenças entre os grupos foram analisadas pelo teste de Mann Whitney para dados não distribuídos normalmente ou o teste Qui-quadrado de Pearson para dados categóricos. A análise de regressão logística multivariada foi realizada para identificar preditores independentes de mortalidade ou sobrevida e a força de associação foi testada pela OR. A seleção das variáveis foi baseada na evidencia científica, na importância clínica e no resultado da análise univariada, de modo que variáveis com valor de $p \leq 0,20$ foram determinados como significativos e incluídas no modelo de regressão multivariada.

A análise de sobrevida para cálculo da sobrevida cumulada foi feita considerando os riscos concorrentes a partir do modelo de risco proporcional de Kaplan-Meier com posterior teste log-rank. O intervalo de confiança (IC) foi de 95% e um $p < 0,05$ foi utilizado para significância estatística. Todas as análises foram realizadas com o Software IBM SPSS Statistics 23.0.

Declaração de ética

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Universidade Federal de Viçosa sob o parecer de número 2.459.555. A pesquisa seguiu os princípios da Declaração de Helsinque e da Lei Espanhola.

RESULTADOS

Um total de 422 pacientes em tratamento de HD atenderam aos critérios de inclusão. A tabela 1 mostra as características da população estudada, 223 (52,8%) são do sexo masculino, 246 (65,1%) com idade superior a 60 anos e 207 (55,5%) são brancos. A principal causa de DRT foi a doença renal hipertensiva crônica (48,8%) seguida pela desordem glomerular no diabetes mellitus (33,9%). A sobrevida mediana foi de 2,4 anos (IQR 0,9-5,3) em pacientes não sobreviventes e 3,94 anos (IQR 1,8-7,2) em pacientes sobreviventes (Tabela 1).

Quando comparamos o tempo de tratamento em HD e os dados bioquímicos entre pacientes sobreviventes e não sobreviventes, percebemos que, a maioria dos que faleceram permaneceram fazendo a HD por menos tempo quando comparado com aqueles que sobreviveram (2,4 anos vs 3,9 anos, $p \leq 0,001$) e possuem uma mediana de cálcio sérico (8,9 vs 8,7 mg/dl), hemácias (4,0 vs 3,0 g/dl), albumina sérica (3,8 vs 3,6 g/dl), ferritina (342,2 vs 279,5 $\mu\text{g/l}$), saturação de transferrina (28,0 vs 25,5 %), fosfatase alcalina (190,0 vs 141,0 U/l), alumínio sérico (9,8 vs 8,0 $\mu\text{g/l}$) e nPCR (1,2 vs 0,9 mg/dl) maiores do que os sobreviventes, sendo que esta diferença foi significativa na análise univariada (Tabela 1).

Tabela 1 – Comparação univariada de variáveis demográficas e bioquímicas entre pacientes sobreviventes e não sobreviventes em hemodiálise.

Variáveis	População total	Hemodiálise		p-valor
		Vivos (n = 168)	Mortos (n = 254)	
Idade (anos) (mediana/IQR)	66 (53 – 76)	63 (50 – 75)	68 (56 – 76)	
< 60 (n/%)	132 (34,9)	56 (14,8)	76 (20,1)	0,091 ^a
≥ 60 (n/%)	246 (65,1)	83 (22,0)	163 (43,1)	0,095 ^b
Sexo (n/%)				

Masculino	223 (52,8)	89 (21,1)	134 (31,8)	
Feminino	199 (47,2)	79 (18,7)	120 (28,4)	0,965 ^b
Raça (n/%)				
Branca	207 (55,5)	78 (20,9)	129 (34,6)	
Preto	78 (20,9)	26 (7,0)	52 (13,9)	
Pardo	88 (23,6)	36 (9,7)	52 (13,9)	0,602 ^b
Ocupação (n/%)				
Aposentado	127 (35,3)	43 (11,9)	84 (23,3)	
Do lar	85 (23,6)	34 (9,4)	51 (14,2)	
Trabalho formal	58 (16,1)	29 (8,1)	29 (8,1)	
Trabalho informal	29 (8,1)	9 (2,5)	20 (5,6)	0,256 ^b
Trabalhador rural	54 (15,0)	19 (5,3)	35 (9,7)	
Estudante	7 (1,9)	4 (1,1)	3 (0,8)	
Estado civil (n/%)				
Casado	211 (56,6)	86 (23,1)	125 (33,5)	
Solteiro	57 (15,3)	20 (5,4)	37 (9,9)	
Viúvo	85 (22,8)	24 (6,4)	61 (16,4)	0,196 ^b
Separado	20 (5,4)	9 (2,4)	11 (2,9)	
Causa primária da DRT (n/%)				
Desordem glomerular no DM	98 (33,9)	48 (16,6)	50 (17,3)	
Pielonefrite obstrutiva crônica	8 (2,8)	5 (1,7)	3 (1,0)	0,150 ^b
Doença renal hipertensiva crônica	141 (48,8)	68 (23,5)	73 (25,3)	
Outros	42 (14,5)	13 (4,5)	29 (10,0)	
Estágio DRC (n/%)				
Estágio 3	282 (84,4)	115 (34,4)	167 (50,0)	
Estágio 4	48 (14,4)	18 (5,4)	30 (9,0)	0,752 ^b
Estágio 5	4 (1,2)	1 (0,3)	3 (0,9)	
Índice de sessão de HD				
Kt/v (mediana/IQR)	1,34 (1,0 – 1,6)	1,36 (1,1 – 1,6)	1,32 (1,0 – 1,6)	
≤ 1,19 (n/%)	141 (37,3)	53 (14,0)	88 (23,3)	0,243 ^a
≥ 1,20 (n/%)	237 (62,7)	102 (27,0)	135 (62,7)	0,298 ^b
Tempo de HD (anos)(mediana/IQR)	2,93(1,2 – 6,1)	3,94 (1,8 – 7,2)	2,4 (0,9 – 5,3)	0,000 ^a
TFG (mediana/IQR)	8,5 (5,7 – 12,3)	8,6 (5,6 – 11,3)	8,4 (6,0 – 12,7)	0,271 ^a
Valores bioquímicos (mediana/IQR)				
Uréia pós (mg/dl)	37,0 (24,0 – 52,0)	39,0 (27,0 – 55,5)	35,0 (22,0 – 50,0)	0,102 ^a
Creatinina (mg/dl)	6,0 (4,3 – 8,0)	6,2 (4,5 – 8,3)	5,8 (4,2 – 7,9)	0,184 ^a
Calcio (mg/dl)	8,8 (8,0 – 9,6)	8,7 (7,9 – 9,2)	8,9 (8,0 – 9,9)	0,005 ^a
Fósforo (meq/lit)	4,7 (3,6 – 6,0)	5,1 (4,0 – 6,4)	4,5 (3,4 – 5,8)	0,003 ^a
Glicose (mg/dl)	106,0 (87,5 – 142,0)	118,0 (88,5 – 152,0)	103,0 (87,0 – 135,0)	0,056 ^a
Potássio (meq/lit)	4,8 (4,1 – 5,4)	4,7 (4,1 – 5,3)	4,9 (4,2 – 5,4)	0,293 ^a
Hemácia (g/dl)	3,0 (3,0 – 270,5)	3,0 (3,0 – 4,0)	4,0 (3,0 – 304,0)	0,000 ^a
Hemoglobina (g/dl)	8,9 (7,8 – 10,0)	8,8 (7,6 – 9,8)	9,0 (8,0 – 10,3)	0,075 ^a
Hematócrito (%)	27,6 (24,0 – 31,0)	27,2 (23,8 – 30,7)	27,7 (24,3 – 31,2)	0,318 ^a
Leucócito (µg/l)	6,7 (5,3 – 8,4)	6,4 (5,1 – 8,8)	7,0 (5,6 – 8,2)	0,192 ^a
Albumina (g/dl)	3,7 (3,3 – 4,1)	3,6 (3,2 – 3,9)	3,8 (3,3 – 4,3)	0,002 ^a
Saturação de transferrina (%)	27,0 (18,2 – 37,1)	25,5 (17,4 – 36,3)	28,0 (20,0 – 39,5)	0,051 ^a

Ferritina (µg/l)	306,0 (144,5 – 657,4)	279,5 (134,1 – 489,8)	342,2 (153,0 – 753,0)	0,026 ^a
Ferro sérico (µg/l)	62,0 (43,0 – 83,0)	64,6 (41,7 – 85,0)	59,4 (44,0 – 82,0)	0,982 ^a
Fosfatase alcalina (U/l)	167,0 (106,5 – 249,5)	141,0 (81,0 – 213,0)	190,0 (131,0 – 273,0)	0,000 ^a
Proteínas (mg/dl)	6,7 (6,1 – 7,3)	6,7 (6,1 – 7,0)	6,7 (6,1 – 7,5)	0,106 ^a
Globulina (g/dl)	3,0 (2,6 – 3,5)	3,1 (2,6 – 3,6)	3,0 (2,6 – 3,5)	0,544 ^a
PTH (pg/ml)	148,0 (61,0 – 284,3)	183,9 (80,2 – 280,0)	130,0 (44,9 – 288,0)	0,043 ^a
Alumínio (µg/l)	8,7 (4,5 – 14,8)	8,0 (3,7 – 12,5)	9,8 (5,4 – 16,2)	0,005 ^a
Colesterol (mg/dl)	161,0 (135,0 – 190,0)	156,0 (135,0 – 182,0)	136,0 (165,5 – 194,0)	0,153 ^a
Triglicérides (mg/dl)	132,5 (95,2 – 204,5)	125,0 (90,0 – 200,0)	137,0 (100,0 – 206,0)	0,183 ^a
PRU	66,7 (59,5 – 73,2)	67,2 (61,1 – 75,4)	66,4 (57,9 – 72,7)	0,253 ^a
nPCR (mg/dl)	1,0 (0,8 – 1,5)	0,9 (0,8 – 1,2)	1,2 (0,8 – 1,6)	0,001 ^a
Cálcio x Fósforo (mg/dl)	41,4 (30,3 – 54,1)	43,0 (34,0 – 54,7)	39,1 (28,9 – 54,0)	0,036 ^a
Ureia pré (mg/dl)	112,0 (85,0 – 143,5)	118,0 (90,0 – 151,0)	109,0 (83,0 – 140,0)	0,098 ^a

a p-value statistically significant by the Mann–Whitney U-test.; **b** statistically significant p-value by Pearson’s Chi-square test

Abreviações: DRC, doença renal crônica; IQR, intervalo interquartil; DP, desvio padrão; PTH, paratormônio; nPCR, taxa catabólica de proteína normalizada; PRU, perfil reumatológico; DM, diabetes mellitus; TFG, taxa de filtração glomerular; HD, hemodiálise.

A Figura 1 mostra a taxa de sobrevida cumulada para todos os pacientes. O número de pacientes que vieram a óbito foi 254 (60,18%); portanto, 39,8% dos sobreviventes foram censurados. A média de sobrevida dos pacientes foi de $6,79 \pm 0,371$ anos (95% CI: 6,063 – 7,518).

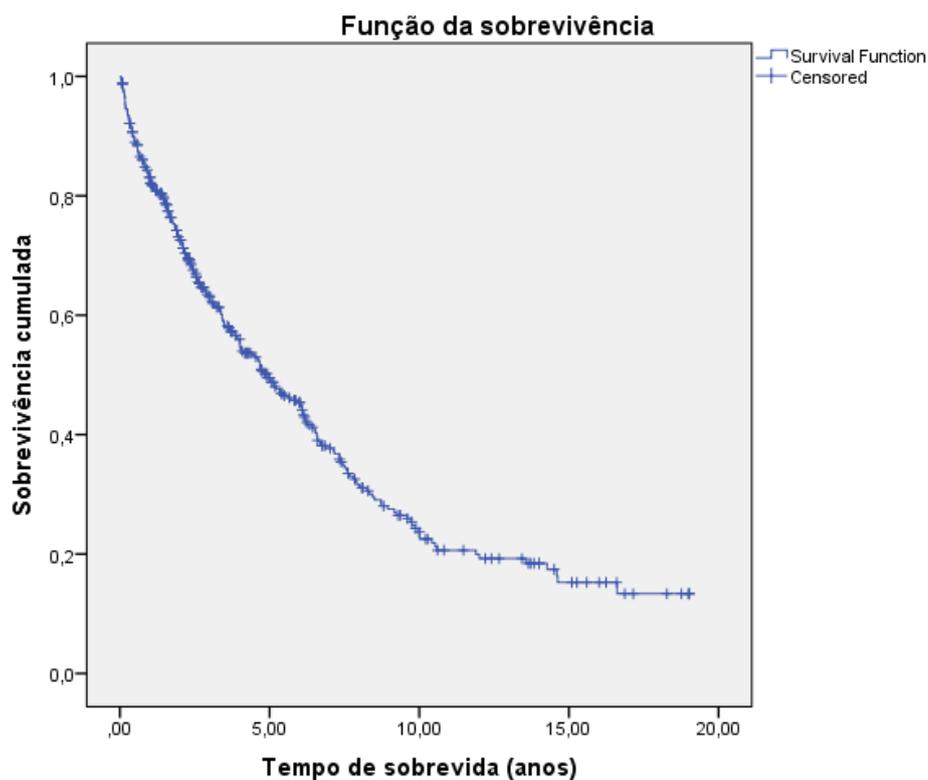


Figura 1 - Kaplan–Meier curva de sobrevida de pacientes submetidos à hemodiálise

A tabela 2 mostra a razão de chances entre sobrevivida e óbito de acordo com cada variável que diferiu entre esses grupos. Os preditores significativamente associados ao óbito foram a hemácia (OR=1,01, IC 95%: 1,01 – 1,02, $p \leq 0,001$), a fosfatase alcalina (OR=1,00, IC 95% 1,00 – 1,01, $p \leq 0,001$), o nPCR (OR=3,08, IC 95%: 1,27 – 7,46, $p = 0,013$) e a idade (OR=1,04, IC 95% 1,02 – 1,06, $p \leq 0,001$).

A cada 1 ano a mais na idade dos pacientes, aumenta sua chance em 4% de vir a óbito. Em contrapartida, 1 ano a mais de tratamento do paciente diminui em 34% vezes a chance de óbito (IC 95%: 0,58 – 0,73) (Tabela 2). A ureia pré-diálise também foi um fator de proteção contra o óbito, sendo que o seu aumento em 1mg/dl diminui em 1,3% a chance de óbito (OR=0,98, IC 95%: 0,98 – 0,99, $p \leq 0,001$).

Tabela 2 - Regressão logística multivariada da comparação de fatores entre pacientes sobreviventes e não sobreviventes em hemodiálise

Variáveis	OR	IC 95%	p-valor ^a
Idade (anos)	1,040	1,018 – 1,062	$\leq 0,001$
Índice de sessão da HD			
Tempo de HD em anos	0,653	0,581 – 0,734	$\leq 0,001$
Exames bioquímicos			
Hemácia (g/dl)	1,012	1,008 – 1,016	$\leq 0,001$
Fosfatase alcalina (U/l)	1,007	1,003 – 1,010	$\leq 0,001$
nPCR (mg/dl)	3,080	1,271 – 7,464	0,013
Ureia pré (mg/dl)	0,987	0,980 – 0,995	0,001

^ap-values calculated by logistic regression

Abreviações: OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança; HD, hemodiálise; nPCR, taxa de catabolismo proteico normalizada

DISCUSSÃO

Este estudo mostra que, em uma população de indivíduos com DRT submetidos à HD, existem diferenças entre importantes marcadores bioquímicos no início da diálise ao comparar os sobreviventes e não sobreviventes. O número de pacientes que sofreram óbito foi 254 (60,18%), sendo que o tempo de tratamento no grupo dos pacientes falecidos foi de 2,4 anos (IQR 0,9 - 5,3), enquanto no grupo de sobreviventes foi de 3,94 anos (IQR 1,8 – 7,2).

A análise de regressão logística mostrou que a idade, tempo de tratamento, ureia pré diálise, hemácia, fosfatase alcalina e nPCR foram significativamente associados ao óbito. O aumento da ureia pré-diálise e do tempo de tratamento são protetores para o óbito, enquanto a idade avançada no início da dialise, o aumento do número de contagens da hemácia, da fosfatase alcalina e do nPCR, são fatores que aumentam a chance de óbito.

O aumento da taxa de mortalidade entre os pacientes com idade superior a 60 anos já é esperado. Isso pode ser explicado pela menor expectativa de vida da população mais velha (Hanafusa, Nitta and Tsuchiya, 2017). Em nosso estudo, o aumento da idade foi proporcional ao aumento da taxa de óbito, sendo que a chance de óbito com o avançar da idade foi de 4% (IC 95%: 1,02 – 1,06) quando comparado aos sobreviventes. Um em cada dois pacientes que iniciam a HD acima dos 65 anos de idade tem uma mortalidade substancialmente mais alta quando comparado com a população geral (USRDS, 2018). As pessoas nessa faixa etária compreendem o segmento de crescimento mais rápido da população com insuficiência renal, sendo que as pessoas com mais de 80 anos correm um risco ainda maior de DRT, com consequente óbito precoce (USRDS, 2015; Harford et al., 2016).

Outros estudos já relataram que a mortalidade na DRT está estreitamente relacionada a fatores como a idade e que diretamente ligada a idade estão as comorbidades e complicações nessa população (Winter et al., 2016; Genovesi et al., 2017; Ebhahimi, 2019). Além disso, com o avançar da idade e a progressão da doença, o paciente pode apresentar dificuldades físicas, sarcopenia e catabolismo com perda energético-proteica, o que se associa a piores condições clínicas (Oliveira et al., 2016; Harford et al., 2016). Ainda devido a este fator, algumas intervenções clínicas não são indicadas e podem não ser tão benéficas, por isso, manter a qualidade de vida pode superar a sobrevida em relação ao objetivo do manejo de pacientes em HD por muitos anos (Hanafusa, Nitta and Tsuchiya, 2017).

Estudos prospectivos demonstram melhora nos escores de qualidade de vida ao longo do tempo de tratamento, sendo que os pacientes com mais de 5 anos de HD possuem melhores escores de qualidade de vida quando comparados aos pacientes com menor tempo de tratamento, embora essa melhora não ocorra de modo progressivo (Ramirez et al., 2012; Oliveira et al., 2016). Além disso, Tentori et al., (2012) e Fotheringham et al.,

(2019) comprovaram em seus estudos que um tempo mais longo de tratamento estão associados com melhor controle da pressão arterial, parâmetros metabólicos e reduzem a taxa de movimento de líquidos e potássio, o que pode reduzir a mortalidade.

Apesar disso, Riella e Martins (2013) relatam que o tempo prolongado do tratamento pode afetar negativamente o estado nutricional dos pacientes, principalmente dos idosos, visto que a desnutrição contribui para o elevado risco de morbimortalidade de pacientes idosos em HD.

A DRT e a TRS estão intimamente associadas à inflamação crônica, desequilíbrio metabólico, diminuição da ingestão alimentar e distúrbios nutricionais, como a desnutrição proteico-energética, que está associada a maior morbidade, mortalidade, comprometimento da qualidade de vida e, em alguns casos, a uma diálise inadequada (Riella e Martins, 2013, USRDS, 2013; Liu et al., 2016; Figueiredo, 2016; Silva et al., 2019; Salomao et al., 2020).

Um dos índices de determinação do estado nutricional é a nPCR, que também pode refletir, quando associado a outros marcadores, a ingestão diária de proteínas na dieta. Em nosso estudo, a diminuição de 1mg/dl nos valores de nPCR implicaram em uma chance de óbito de 3,080 maior (95% CI: 1,27 – 7,46). Fein et al. (2015) relataram que pacientes com valores de nPCR maiores do que 0,8g/kg experimentaram uma sobrevida cumulativa de 11 anos a mais do que aqueles com valores menores. Na coorte de 7 anos com 1282 pacientes em diálise, Chandna et al. (2005) encontraram que uma redução significativa do nPCR ocorre tardiamente na insuficiência renal progressiva e prevê a necessidade de diálise. Além disso, quando a níveis baixos, prevê níveis futuros de nPCR e mortalidade em HD.

Em nosso estudo, a mediana do valor do nPCR foi menor em pacientes sobreviventes do que no grupo de pacientes falecidos. Isso pode ser explicado pelo fato de que entre os sobreviventes, a função renal é levemente melhor do que entre os pacientes que faleceram. Esse estado pressupõe que toda a ureia produzida é excretada pelo rim e nenhuma é retida no organismo, ou seja, a ureia no sangue é estável (Chandna et al., 2005). Isso pode subestimar os valores de nPCR, o que pode ter acontecido no nosso estudo. Por isso, apesar de comprovado que uma nPCR baixa está relacionado a pior estado nutricional e aumento do risco de mortalidade, é um índice que deve ser

utilizado com outros parâmetros e critérios para diagnóstico preciso do estado nutricional dos pacientes.

Além do nPCR, a ureia pré-dialise também pode ser utilizada para indicar a ingestão proteica, uma vez que um baixo consumo proteico diminui os seus níveis séricos, da mesma forma que uma ingestão excessiva de proteínas contribui para um aumento dos níveis de ureia (Figueiredo, 2016). Além disso, ela está intimamente relacionada ao Kt/v, que mede a eficiência da dialise. Em nosso estudo, quanto maior os níveis de ureia pré-dialise, menor o risco de óbito (OR= 0,99, IC 95%: 0,98 – 0,99).

Os efeitos da ureia na mortalidade ainda são controversos na literatura. Alguns estudos experimentais apontam para a toxicidade da ureia devido a um efeito direto ou indireto na geração de cianato e amônia, além da indução de alterações moleculares relacionadas à resistência à insulina, produção de radicais livres e apoptose (Vanholder, Glorieux and Elliot, 2015; Vanholder, Gryp and Glorieux, 2017; Lau and Vaziri, 2017). Entretanto, pacientes com DRT são frequentemente hipercatabólicos e com saldo líquido negativo de nitrogênio, podendo ter taxas de ureia que não são constantes ao longo do tempo (Liang, Zhang and Palevsky, 2019).

Outro importante achado do nosso estudo, refere-se à fosfatase alcalina, que em seus níveis mais elevados aumentou a chance de óbito nos indivíduos em HD (OR= 1,007, IC 95%: 1,003 – 1,010). Outros estudos também encontraram essa relação com a mortalidade (Kalantar-Zadeh et al., 2006; Liu et al., 2014; Fan et al., 2017; Jin et al., 2018). A fosfatase alcalina é uma enzima hidrolítica responsável por remover o fosfato das proteínas e nucleotídeos e é expressa em concentrações maiores nos ossos, fígado e rins. Por isso, em pacientes com DRT, ela é um importante marcador do metabolismo ósseo e um fator patogênico associado a mortalidade (Liu et al., 2014).

Geralmente um nível sérico elevado de fosfatase alcalina indica doença óssea e maior risco de mortalidade por todas as causas (Liu et al., 2014). O aumento dessa enzima está ligado à calcificação vascular, e quando seus níveis alcançam valores acima de 120 U/l, pode calcificar a artéria coronária e causar a doença cardiovascular, que é uma das principais causadoras do óbito em pacientes com DRT (Shantouf et al., 2015; Zhu et al., 2016; Fan et al., 2017). A mediana no grupo de não sobreviventes do nosso estudo, foi de 190 U/l.

Em relação aos níveis de hemácias, em nosso estudo encontramos que o aumento de 1 g/dl de seus níveis contribui com uma chance de 0,7% (IC 95% 1,008 – 1,016) de óbito. Embora não significativos na análise multivariada, as medianas da hemoglobina e ferritina foram maiores no grupo dos não sobreviventes quando comparado aos sobreviventes. Como a anemia é uma das complicações mais frequentes na DRT e acelera sua progressão, esses pacientes fazem constantemente uma administração de ferro e agentes estimuladores da eritropoietina (Cases et al., 2018; Son et al., 2019).

Uma limitação do nosso estudo foi a impossibilidade de analisar a influência da causa da mortalidade, porque ela não estava disponível no conjunto de dados. Não obstante, destacamos algumas descobertas interessantes e pontos fortes deste estudo, como a sua representatividade, o tempo de seguimento, a utilização de marcadores laboratoriais variados e significativos, além dos índices sobre a sessão de HD.

CONCLUSÃO

No nosso estudo, dentre os marcadores utilizados, aqueles com relação entre inflamação, desnutrição e catabolismo foi a albumina sérica, a saturação de transferrina, ferritina e nPCR, sendo que, entre os pacientes que falecidos, esses marcadores se associaram positivamente. Isso sugere o impacto de indicadores nutricionais na sobrevida dos pacientes em HD e do desenvolvimento da anemia e catabolismo proteico.

Avaliar a associação entre inflamação e catabolismo e o perfil bioquímico entre pacientes sobreviventes e não sobreviventes em HD auxilia no melhor cuidado e manejo desses indivíduos, além de aumentar o tempo de sobrevida.

Nosso estudo reforça a importante aplicabilidade de avaliar a resposta catabólica e inflamatória, uma vez que inflamação e desnutrição coexistem em pacientes que fazem HD e devem ser consideradas no prognóstico nutricional e associação de morte nesta população.

REFERÊNCIAS

1. Sameiro-Faria M Do, Ribeiro S, Costa E, Mendonça D, Teixeira L, Rocha-Pereira P, et al. Risk factors for mortality in hemodialysis patients: Two-year follow-up study. *Dis Markers* 2013;35(6):791–8.
2. Browne OT, Allgar V, Bhandari S. Analysis of factors predicting mortality of new patients commencing renal replacement therapy 10 years of follow-up. *BMC Nephrol* 2014;15(1).
3. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner JA, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet* 2017;390(10105):1888–917.
4. Hd F, States U, Services M, Procurement O, Network T, Annual U, et al. USRDS 2018 Annual Data Report - Chapter 5 : Mortality. United States Ren Data Syst 2018 USRDS Annu data Rep Epidemiol kidney Dis United States Natl Institutes Heal Natl Inst Diabetes Dig Kidney Dis Bethesda, MD, 2018 [Internet]. 2018;2:411–26.
5. Crews DC, Bello AK, Saadi G. 2019 World Kidney Day Editorial - burden, access, and disparities in kidney disease. *J Bras Nefrol* 2019;41(1):1–9.
6. Ebrahimi V, Khademian MH, Masoumi SJ, Morvaridi MR, Ezzatzadegan Jahromi S. Factors influencing survival time of hemodialysis patients; Time to event analysis using parametric models: A cohort study. *BMC Nephrol* 2019;20(1):1–9.
7. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(11):1803–5.
8. Genovesi S, Porcu L, Luise MC, Riva H, Nava E, Contaldo G, et al. Sudden Death in End Stage Renal Disease: Comparing Hemodialysis versus Peritoneal Dialysis. *Blood Purif* 2017;44(1):77–88.
9. Bernardo MF, Santos EM, Cavalcanti MCF, Lima DSC. Estado nutricional e qualidade de vida de pacientes em hemodiálise. *Med (Ribeirao Preto Online)* 2019;52(2):128–35.
10. Kainz A, Berner C, Ristl R, Simon A, Stamm T, Zitt E, et al. Sex-specific analysis of haemodialysis prevalence, practices and mortality over time: The Austrian Dialysis Registry from 1965 to 2014. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(6):1026–35.

11. Fernandes BRM and Marshall NG. Avaliação nutricional de pacientes em hemodiálise: concordância entre métodos. *Com. Ciências Saúde* 2013; 24 (1): 39-50.
12. Liakopoulos V, Jeron A, Shah A, Bruder D, Mertens PR, Gorny X. Hemodialysis-related changes in phenotypical features of monocytes. *Sci Rep [Internet]*. 2018;8(1):1–12.
13. Sampaio GC, Brito ACD, Barros A de JF, Hortegal EV, Dias RSC. Inflamação e associação com parâmetros clínicos e nutricionais de pacientes em hemodiálise. *Ciência & Saúde* 2017;10(2):71.
14. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2015; 39(1–3): 84–92.
15. Alfonso A, Castillo R, Gomez Jimenez F, Negrillo A. Evaluation of Nutritional Biochemical Parameters in Haemodialysis Patients Over a Ten-Year Period. *West Indian Med J*. 2015;64(3):213–7.
16. Zha Y, Qian Q. Protein nutrition and malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients* 2017;9(3):1–19.
17. Rocco M, Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco M V., et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *Am J Kidney Dis* 2015;66(5):884–930.
18. Riella MC, Martins C. *Nutrição e o Rim*. Guanabara 2011.
19. Riella MC, Martins C. *Nutrição e o Rim*. Guanabara 2013.
20. Hanafusa N, Nitta K, Tsuchiya K. The characteristics of the older dialysis population—heterogeneity and another type of altered risk factor patterns. *Ren Replace Ther* 2017;3(1):1–8.
21. Harford R, Clark MJ o., Norris KC, Yan G. Relationship Between Age and Pre-End Stage Renal Disease Care in Elderly Patients Treated with Maintenance Hemodialysis. *Nephrol Nurs J* 2016;43(2):101–8.
22. Winter DEA, Alves AG, Guido RCM, Gama MCFLR, Teixeira TP, Milagres M V. Sobrevida e fatores de risco de mortalidade em pacientes sob hemodiálise. *HU Rev* 2016;42(4):267–75.

23. Oliveira APB, Schmidt DB, Amatneeks TM, Santos JC Dos, Cavallet LHR, Michel RB. Quality of life in hemodialysis patients and the relationship with mortality, hospitalizations and poor treatment adherence. *J Bras Nefrol* 2016;38(4):411–20.
24. Ramirez SP, Macêdo DS, Sales PMG, Figueiredo SM, Daher EF, Araújo SM, et al. The relationship between religious coping, psychological distress and quality of life in hemodialysis patients. *J Psychosom Res [Internet]* 2012;72(2):129–35.
25. Tentori F, Zhang J, Li Y, Karaboyas A, Kerr P, Saran R, et al. Longer dialysis session length is associated with better intermediate outcomes and survival among patients on in-center three times per week hemodialysis: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(11):4180–8.
26. Fotheringham J, Sajjad A, Stel VS, McCullough K, Karaboyas A, Wilkie M, et al. The association between longer haemodialysis treatment times and hospitalization and mortality after the two-day break in individuals receiving three times a week haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(9):1577–84.
27. Liu X, Guo Q, Feng X, Wang J, Wu J, Mao H, et al. Alkaline phosphatase and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(4):771–8.
28. Figueiredo CRSL. Avaliação do Estado Nutricional de doentes em Hemodiálise no Hospital Amato Lusitano. Dissertação de Mestrado. 2016.
29. Silva RE, Simões-E-Silva AC, Miranda AS, Justino PBI, Brigagão MRPL, Moraes GOI, et al. Potential role of nutrient intake and malnutrition as predictors of uremic oxidative toxicity in patients with end-stage renal disease. *Oxid Med Cell Longev* 2019.
30. Salomão JO, Siqueira VS, Matos GX, Almada MORV. Estado Nutricional E Qualidade De Vida De Renais Crônicos. *Rev. Enferm* 2020; 14.
31. Fein PA, Weiss S, Avram MM, Ramos F, Singh P, See SY i., et al. Relationship of Normalized Protein Catabolic Rate with Nutrition Status and Long-Term Survival in Peritoneal Dialysis Patients. *Adv Perit Dial* 2015;31:45–8.
32. Chandna SM, Kulinskaya E, Farrington K. A dramatic reduction of normalized protein catabolic rate occurs late in the course of progressive renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(10):2130–8.
33. Vanholder R, Glorieux G, Eloot S. Once upon a time in dialysis: The last days of Kt/V? *Kidney Int [Internet]* 2015;88(3):460–5.

34. Vanholder R, Gryp T, Glorieux G. Urea and chronic kidney disease: The comeback of the century? (in uraemia research). *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(1):4–12.
35. Lau WL, Vaziri ND. Urea, a true uremic toxin: The empire strikes back. *Clin Sci*. 2017;131(1):3–12.
36. Liang K V., Zhang JH, Palevsky PM. Urea reduction ratio may be a simpler approach for measurement of adequacy of intermittent hemodialysis in acute kidney injury. *BMC Nephrol* 2019;20(1):1–7.
37. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int [Internet]*. 2006;70(4):771–80.
38. Fan Y, Jin X, Jiang M, Fang N. Elevated serum alkaline phosphatase and cardiovascular or all-cause mortality risk in dialysis patients: A meta-Analysis. *Sci Rep [Internet]* 2017;7(1):1–8.
39. Shantouf R, Kovesdy CP, Kim Y, Ahmadi N, Luna A, Luna C, et al. Association of serum alkaline phosphatase with coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(6):1106–14.
40. Zhu JG, Cheng BC, Lee WC, Li LC, Lee CH, Long G, et al. Serum alkaline phosphatase levels are not associated with increased death risk in prevalent hemodialysis patients: 5-year experience in a single hemodialysis center. *Kidney Blood Press Res* 2016;41(4):498–506.
41. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL, et al. Anemia of chronic kidney disease: Protocol of study, management and referral to Nephrology. *Nefrologia* 2018;38(1):8–12.
42. Son R, Fujimaru T, Kimura T, Taki F, Futatsuyama M, Nagahama M, et al. Association between serum ferritin levels and clinical outcomes in maintenance hemodialysis patients: a retrospective single-center cohort study. *Ren Replace The*. 2019;5(1):1–8.

CONCLUSÕES GERAIS

1. O tempo médio de sobrevivência dos pacientes do nosso estudo foi de $6,79 \pm 0,37$ anos (média \pm desvio padrão) e IC 95% de 6,06 – 7,51). Desta forma, observa-se que em diferentes populações, a mortalidade no primeiro ano de tratamento é alta, o que pode ser explicada pelo fato do tratamento se iniciar tardiamente e pela forma de manejo do mesmo.
2. Encontrou-se maior risco da ocorrência do desfecho (óbito) nos pacientes que apresentaram alterações na contagem de leucócitos, ferro sérico, cálcio sérico e proteína sérica, sendo que pacientes com valores de ferro sérico superior a 150 $\mu\text{g/l}$, valores de cálcio sérico superior a 11 mg/dl , proteína sérica acima de 7 mg/dl e leucócitos na faixa da normalidade, apresentam respectivamente, 8.396, 4.630, 4.102 e 2.665 mais risco de óbito quando comparado a faixas inferiores desses parâmetros.
3. O fósforo sérico baixo e a ferritina e albumina sérica adequados ou acima da recomendação, foram fatores de proteção para o óbito, com riscos de 3.44, 2.85 e 4.34, respectivamente.
4. No grupo dos pacientes que sobreviveram durante o tempo de seguimento do estudo, observou-se que o tempo de tratamento foi maior (3,94 anos), sendo que 1 ano a mais de tratamento do paciente diminui em 34% a chance de óbito. A ureia pré diálise também foi um indicativo de proteção contra o óbito, sendo que o aumento 1 mg/dl diminui em 1,3% a chance de óbito.
5. Em contrapartida, a idade avançada no início da dialise, o aumento do número de contagens da hemácia, da fosfatase alcalina e do nPCR, são fatores que aumentam a chance de óbito. Sobre a idade, a cada 1 ano a mais na idade dos pacientes, aumenta sua chance em 4% de vir a óbito.
6. Os pacientes em HD apresentam um estado inflamatório e catabólico, o que sugere que mesmo que eles não apresentem sintomas, eles estão com grandes chances de

desenvolver a desnutrição devido à desordem dos marcadores bioquímicos. Esses fatores são proporcionais ao risco de óbito precoce.

7. Destaca-se a importância da determinação das complicações associadas à DRT, principalmente no início do tratamento, para o rastreamento, manutenção e melhor desempenho da HD em tempo oportuno para modificações e melhor prognóstico da progressão da doença.
8. A avaliação inicial, monitoramento e supervisão dos parâmetros bioquímicos abordados neste estudo quando o indivíduo inicia a TRS, é crucial para a manutenção da sua sobrevivência ao longo do tempo e auxilia nas correções necessárias das complicações multifatoriais e concomitantes que os pacientes apresentam durante o tratamento.
9. Os achados deste estudo ratificam ainda a necessidade da continuidade e aprofundamento dos estudos relacionados aos biomarcadores e complicações de pacientes submetidos à HD, a fim de evitar a ocorrência de eventos indesejáveis e a piora da qualidade de vida dos pacientes.

IMPACTO DA PESQUISA NO MUNICÍPIO, SETOR SAÚDE E SOCIEDADE

Este projeto de pesquisa, propiciou o estabelecimento de parcerias entre a universidade, o setor saúde (equipe interprofissional da atenção terciária e gestores do município) e a comunidade. Beneficiará também, pacientes e profissionais de saúde, tanto do Serviço de Nefrologia quanto das oito cidades da microrregião de saúde de Viçosa, a identificarem em tempo oportuno as complicações e acompanhar os principais biomarcadores nutricionais.

Outro benefício importante decorrente de nosso estudo foi ter apontado evidências para que os gestores implementem políticas e ações de acompanhamento rotineiro e

sistemático dos indivíduos que apresentam os principais fatores de risco para a DRC, já que foi demonstrado que o tempo da enfermidade associado a forma de entrada do paciente em HD é imprescindível para adequado manejo do tratamento, influenciando também no risco de óbito.

Referente ao sistema de informação de dados dos pacientes, constatamos importantes falhas, o que culminou com a perda de dados. A existência de um sistema de informação completo e constantemente atualizado é chave para uma gestão eficiente e eficaz.

Como forma de retorno, os resultados encontrados nesta pesquisa, serão apresentados aos coordenadores e médicos do Serviço de Nefrologia, dando ciência aos achados de que, alguns parâmetros bioquímicos e fatores associados, desconhecidos até então, podem acarretar a uma piora da qualidade de vida e até mesmo levar ao óbito precoce dos pacientes em tratamento de HD.

Destarte, constatamos que a sobrevida no primeiro ano de tratamento é baixa, principalmente se o indivíduo desconhecia ter a doença. Desta forma, os achados deste estudo serão apresentados também para os gestores e profissionais de saúde dos níveis de média complexidade, e especialmente para os da APS, por constituir-se talvez, no nível de atenção à saúde de maior importância, pois é o responsável pelo rastreamento dos indivíduos com diagnóstico de hipertensão e diabetes mellitus (principais grupos de risco).

Com isso, ressaltamos a relevância desse trabalho para a identificação precoce do diagnóstico da DRC, no fortalecimento e na implementação, a longo prazo, de políticas públicas com foco na prevenção dos agravos e no tratamento adequado desta doença, visto que há grande necessidade em controlar a qualidade e os custos dos tratamentos dialíticos, uma vez que é notável e comprovado o grande desbalanço entre o descompasso do crescimento do diagnóstico de DRC e o acelerado crescimento das atividades de diálise, associado ainda, a um baixo desenvolvimento do transplante e à falta de educação permanente de profissionais. Este ciclo ou parte dele são passíveis de análise pelas pesquisas no campo disciplinar de políticas públicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKCHURIN, Oleh M.; KASKEL, Frederick, Update on inflammation in chronic kidney disease, **Blood Purification**, v. 39, n. 1–3, p. 84–92, 2015;

ALCALDE, Paulo Roberto; KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni, Expenses of the Brazilian Public Healthcare System with chronic kidney disease, **Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 40, n. 2, p. 122–129, 2018;

ALFONSO, AIQ *et al*, Evaluation of Nutritional Biochemical Parameters in Haemodialysis Patients Over a Ten-Year Period, **West Indian Medical Journal**, v. 64, n. 3, p. 213–217, 2015;

ALICIC, Radica Z.; ROONEY, Michele T.; TUTTLE, Katherine R. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 12, n. 12, p. 2032–2045, 2017.

BARROS, Francisca; NETO, Ricardo; VAZ, Raquel; PESTANA, Manuel – Anemia na Doença Renal Crônica. Da Evidencia à Prática Clínica. *Acta Médica Portuguesa*. Vol.24, nº S4 (2011), p. 869-874;

BELADI MOUSAVI, Seyed S.eifollah *et al*, Comparison of survival in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis versus peritoneal dialysis, **Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia**, v. 26, n. 2, p. 392–397, 2015;

BORGES, LD. Fenótipo cintura hipertrigliceridêmica em indivíduos com diagnóstico de hipertensão. [Dissertação de mestrado]. Universidade Federal de Viçosa, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Vigitel Brasil 2011: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 132 p.: il.

BROWNE, Oliver T.; ALLGAR, Victoria; BHANDARI, Sunil, Analysis of factors predicting mortality of new patients commencing renal replacement therapy 10 years of follow-up, **BMC Nephrology**, v. 15, n. 1, 2014;

- CABRAL, Poliana Coelho; DINIZ, Alcides da Silva; ARRUDA, Ilma Kruze Grande de. Avaliação nutricional de pacientes em hemodiálise. *Revista de Nutrição*, v. 18, n. 1, p. 29–40, 2005.
- CARRERO, Juan Jesus *et al*, Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease, **Nature Reviews Nephrology**, v. 14, n. 3, p. 151–164, 2018;
- COMINI LO; et al. Individual and Combined Components of Metabolic Syndrome with Chronic Kidney Disease in Individuals with Hypertension and/or Diabetes Mellitus Accompanied by Primary Health Care. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, n. 13, p. 71-80 2020.
- COMINI, LO. Síndrome metabólica e a doença renal crônica em indivíduos com hipertensão e, ou diabetes mellitus acompanhados pela atenção primária à saúde de Viçosa – MG. [Dissertação de mestrado]. Universidade Federal de Viçosa, 2019.
- COTTA, et al. Políticas de Saúde: Desenhos modelos e paradigmas. Editora UFV/ABRASCO. 2013.
- COTTA, R.M.M., BATISTA, K.C.S, REIS, R.S. Perfil socio-sanitário e estilo de vida de hipertensos e/ou diabéticos, usuários do Programa de Saúde da Família – Município de Teixeira - MG. *Ciênc Saúde Coletiva*, 2009, v. 14, n. 4, p. 1251-1260.
- COTTA, RMM; et al. Hábitos e práticas alimentares de hipertensos e diabéticos: repensando o cuidado a partir da atenção primária. *Rev. Nutr.*, Campinas, v. 22, n. 6, dez. 2009a.
- COTTA, RMM; et al. Perfil socio-sanitário e estilo de vida de hipertensos e/ou diabéticos, usuários do Programa de Saúde da Família no município de Teixeira, MG. *Ciênc. Saúde Colet*, Rio de Janeiro, v. 14, n. 4, ago. 2009b.
- CREWS, Deidra C.; BELLO, Aminu K.; SAADI, Gamal, 2019 World Kidney Day Editorial - burden, access, and disparities in kidney disease, **Jornal brasileiro de nefrologia: orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 41, n. 1, p. 1–9, 2019;
- SABA, P. et al. Association of Kidney Function with Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease Not Yet on Dialysis: A Historical Prospective Cohort Study. *Advances in Chronic Kidney Disease*, Vol 13, No 2 (April), 2006: pp 183-188
- DIEBOLD, Matthias; KISTLER, Andreas D., Evaluation of iron stores in hemodialysis patients on maintenance ferric Carboxymaltose dosing, **BMC Nephrology**, v. 20, n. 1, p. 1–9, 2019;

EBRAHIMI, Vahid *et al*, Factors influencing survival time of hemodialysis patients; Time to event analysis using parametric models: A cohort study, **BMC Nephrology**, v. 20, n. 1, p. 1–9, 2019;

FEIN, Paul A. *et al*, Relationship of Normalized Protein Catabolic Rate with Nutrition Status and Long-Term Survival in Peritoneal Dialysis Patients, **Advances in peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis**, v. 31, p. 45–48, 2015;

FOREMAN, Kyle J. *et al*, Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories, **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 2052–2090, 2018;

GOUVEIA, Denise Sbrissia E.Silva *et al*, Analysis of economic impact between the modality of renal replacement therapy, **Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 39, n. 2, p. 162–171, 2017;

HEMKE, A.C., et al. Survival prognosis after the start of a renal replacement therapy in the Netherlands: a retrospective cohort study. **BMC Nephrology** 2013 14 : 258.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades. Minas Gerais. Viçosa. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/vicosa/panorama>. Acessado em 08 de fevereiro de 2020;

JAGER, Kitty J. *et al*, A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases, **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 34, n. 11, p. 1803–1805, 2019;

JANSZ, Thijs T *et al*, Survival of patients treated with extended-hours haemodialysis in Europe: an analysis of the ERA-EDTA Registry, **Nephrology Dialysis Transplantation**, p. 1–8, 2019;

JHA, V., GARCIA, GG., ISEKI, K., et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. **Lancet**. 2013; 382(9888):260-72. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687).

KAINZ, Alexander *et al*, Sex-specific analysis of haemodialysis prevalence, practices and mortality over time: The Austrian Dialysis Registry from 1965 to 2014, **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 34, n. 6, p. 1026–1035, 2019;

KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update, **American Journal of Kidney Diseases**, v. 66, n. 5, p. 884–930, 2015;

KIRSZTAJN, Gianna M.astroianni *et al*, Fast reading of the KDIGO 2012: guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice, **Jornal**

brasileiro de nefrologia: órgão oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia, v. 36, n. 1, p. 63–73, 2014;

LEVEY, A.S. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089-100. PMID:15882252.

LEVIN, Adeera *et al*, Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy, **The Lancet**, v. 390, n. 10105, p. 1888–1917, 2017; CASES, Aleix *et al*, Anemia of chronic kidney disease: Protocol of study, management and referral to Nephrology, **Nefrologia**, v. 38, n. 1, p. 8–12, 2018;

LIABEU, Sophie *et al*, Guideline attainment and morbidity/mortality rates in a large cohort of European haemodialysis patients (EURODOPPS), **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 34, n. 12, p. 2105–2110, 2019; VERBEKE, Francis *et al*, A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Non-dialysis-dependent Chronic Kidney Disease: An endorsement with some caveats for real-life application, **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 29, n. 3, p. 490–496, 2014;

LIAKOPOULOS, Vassilios *et al*, Hemodialysis-related changes in phenotypical features of monocytes, **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–12, 2018;

LIU, Xinhui *et al*, Alkaline phosphatase and mortality in patients on peritoneal dialysis, **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 9, n. 4, p. 771–778, 2014;

MAGALHÃES, Luciene Pereira, Análise dos fatores preditores de mortalidade em pacientes incidentes em hemodiálise, 2015;

MARINHO, Ana Wanda Guerra Barreto; PENHA, Anderson da Paz; SILVA, Marcus Tolentino; et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cadernos Saúde Coletiva*, v. 25, n. 3, p. 379–388, 2017.

MARTINS, Cristina e RIELLA, Miguel Carlos. *Nutrição e o Rim*. 2a. 2013. 396 p.

MATOS, A.C.C., et al. Índice de doenças coexistentes e idade avançada como preditores de sobrevida em pacientes em diálise. *Einstein (São Paulo)* 2007;5:239-45.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Agência da Saúde. Saúde investe R\$ 7,9 milhões para tratamentos nefrológicos. Brasília (DF); 2017.

OKUDA, Yusuke; SOOHOO, Melissa; TANG, Ying; et al. Estimated GFR at Dialysis Initiation and Mortality in Children and Adolescents. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 73, n. 6, p. 797–805, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.12.038>>.

OLIVEIRA, LC. Risco Cardiovascular e Doença Renal Crônica em indivíduos com Hipertensão Arterial e, ou Diabetes Mellitus, acompanhados na Atenção Primária à Saúde. [Dissertação de mestrado]. Universidade Federal de Viçosa, 2019.

REZENDE, Luiza Raksa *et al*, Metabolic acidosis in hemodialysis patients: a review, **Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 39, n. 3, p. 305–311, 2017;

RIBEIRO AG; COTTA RMM; RIBEIRO SMR. A promoção da saúde e a prevenção integrada dos fatores de risco para doenças cardiovasculares. *Ciênc. Saúde Colet*, v. 17, n. 1, p. 7-17, 2012

RIBEIRO AG; *et al*. Non pharmacological treatment of hypertension in primary health care: A comparative clinical trial of two education strategies in health and nutrition. *BMC Public Health*, v. 11, p. 637, 2011b.

RIBEIRO AG; *et al*. Representações sociais de mulheres portadoras de hipertensão arterial sobre sua enfermidade: desatando os nós da lacuna da adesão ao tratamento na agenda da Saúde da Família. *Physis Revista de Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 21, n.1, p. 87-112, 2011a.

SAMPAIO, Gilvan Campos; BRITO, Antônia Caroline Diniz; BARROS, Andreia de Jesus Ferreira; *et al*. Inflamação e associação com parâmetros clínicos e nutricionais de pacientes em hemodiálise. *Ciência & Saúde*, v. 10, n. 2, p. 71, 2017. KAMAL AL SHAFEI, Nabaa; NOUR, Abdelfattah. CBC, Serum Proteins, and Immunoglobulins in Chronic Hemodialysis Patients with or without Pruritus in Egypt. *Biochemistry & Analytical Biochemistry*, v. 05, n. 01, p. 1–7, 2016.

SANTOS, Viviane Fernandes Conceição *et al*, Perceptions, meanings and adaptations to hemodialysis as a liminal space: The patient perspective, **Interface: Communication, Health, Education**, v. 22, n. 66, p. 853–863, 2018;

SARMENTO, Luana Rodrigues; FERNANDES, Paula Frassinetti Castelo Branco Camurça; PONTES, Marcelo Ximenes; *et al*. Prevalence of clinically validated primary causes of end-stage renal disease (ESRD) in a State Capital in Northeastern Brazil. *Jornal brasileiro de nefrologia: 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*, v. 40, n. 2, p. 130–135, 2018.

SBN. Sociedade Brasileira De Nefrologia. Tratamento conservador, 2013. Disponível em: < <http://sbn.org.br/publico/tratamentos/tratamento-conservador/>>.

SESSO, RC, *et al*. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2013 - Análise das tendências entre 2011 e 2013. *J. Bras. Nefrol.* 2014b, vol.36, n.4, pp. 476-481.

SHIBIRU, Tamiru; GUDINA, Esayas Kebede; HABTE, Belete; *et al*. Survival patterns of patients on maintenance hemodialysis for end stage renal disease in Ethiopia: Summary of 91 cases. *BMC Nephrology*, v. 14, n. 1, 2013.

SILVA LS. Diagnóstico e prevalência oculta da doença renal crônica em portadores de hipertensão arterial: o papel estratégico da atenção primária à saúde na prevenção de agravos e enfermidades. [Dissertação de mestrado]. Universidade Federal de Viçosa, 2013.

SILVA LS; et al. A problemática da adesão ao tratamento da hipertensão no contexto da Saúde da Família. *Rev O Mundo da Saúde*, v. 38, n. 4, p. 375-383, 2014.

SILVA LS; et al. Assessment of different detection methods of chronic kidney disease and their importance for an early diagnosis. *J Public Health*, v. 23, p. 223-229, 2015.

SILVA LS; et al. Diagnostic accuracy of different methods of early detection of chronic kidney disease. *J Public Health*, v. 25, p. 401 – 407, 2017.

SILVA LS; et al. Hidden prevalence of chronic kidney disease in hypertensive patients: the strategic role of primary health care. *Public Health*, v. 140, p. 250-257, 2016.

SIVIERO, Pamila Cristina Lima; MACHADO, Carla Jorge; CHERCHIGLIA, Mariangela Leal, Insuficiência renal crônica no Brasil segundo enfoque de causas múltiplas de morte, **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 22, n. 1, p. 75–85, 2014;

SNYDER, J.J., FOLEY, R.N., COLLINS, A.J. Prevalence of CKD in the United States: A Sensitivity Analysis Using the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2006; 53:218-228.

SON, Raku *et al*, Association between serum ferritin levels and clinical outcomes in maintenance hemodialysis patients: a retrospective single-center cohort study, **Renal Replacement Therapy**, v. 5, n. 1, p. 1–8, 2019;

SON, Raku; FUJIMARU, Takuya; KIMURA, Takeshi; et al. Association between serum ferritin levels and clinical outcomes in maintenance hemodialysis patients: a retrospective single-center cohort study. *Renal Replacement Therapy*, v. 5, n. 1, p. 1–8, 2019.

SZUSTER, D.A.C. et al. Sobrevida de pacientes em diálise no SUS no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2012; 28 (3): 415-424.

TEIXEIRA, Fernanda Ismaela Rolim *et al*, Survival of hemodialysis patients at a university hospital, **Jornal brasileiro de nefrologia : orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 37, n. 1, p. 64–71, 2015; TSUKAMOTO, Tatsuo *et al*, Annual iron loss associated with hemodialysis, **American Journal of Nephrology**, v. 43, n. 1, p. 32–38, 2016;

THOMÉ, Fernando Saldanha *et al*, Brazilian chronic dialysis survey 2017, **Jornal brasileiro de nefrologia : orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 41, n. 2, p. 208–214, 2019;

TSAI, et al. Longitudinal change in estimated GFR among CKD patients: A 10-year follow-up study of in integrated kidney disease care program in Taiwan. *PLoS ONE* | 2017.

USRDS 2018 Annual Date Report - Chapter 5 : Mortality, **United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2018.**, v. 2, p. 411–426, 2018;

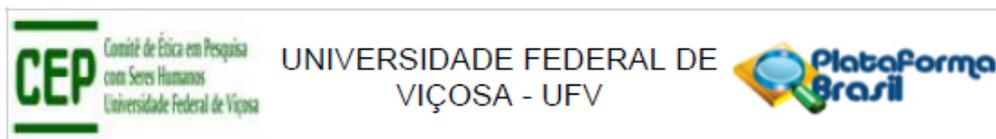
WEBSTER, Angela C. *et al*, Chronic Kidney Disease, **The Lancet**, v. 389, n. 10075, p. 1238–1252, 2017;

WINTER, D. E. A. *et al*, Sobrevida e fatores de risco de mortalidade em pacientes sob hemodiálise, **HU Revista**, v. 42, n. 4, p. 267–275, 2016;

ZHA, Yan; QIAN, Qi, Protein nutrition and malnutrition in CKD and ESRD, **Nutrients**, v. 9, n. 3, p. 1–19, 2017; LAU, Wei Ling; VAZIRI, Nosratola D., Urea, a true uremic toxin: The empire strikes back, **Clinical Science**, v. 131, n. 1, p. 3–12, 2017

ANEXOS

Anexo I: Aprovação do Comitê de Ética de Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa - UFV.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A TRAJETÓRIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA NO DESENVOLVIMENTO DE COMPLICAÇÕES E NA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Pesquisador: Rosângela Minardi Mitre Cotta

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 78513417.5.0000.5153

Instituição Proponente: Departamento de Nutrição e Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.459.555

Apresentação do Projeto:

Conforme resumo apresentado no formulário online da Plataforma trata-se de estudo do tipo longitudinal, de coorte retrospectivo, de natureza descritiva, a ser realizado de 2018 a 2020 com os pacientes do Serviço de Nefrologia da microrregião de saúde de Viçosa, MG.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com os pesquisadores, o objetivo geral é "Analisar e avaliar a trajetória da DRC, com ênfase na evolução da TFG, no desenvolvimento de complicações e na análise de sobrevivência de pacientes em hemodiálise da microrregião de saúde de Viçosa, MG" e os específicos são "Descrever o perfil sócio demográfico, hábitos de vida e cuidados de saúde dos portadores de DRC em HD; Investigar fatores associados (clínicos, antropométricos, bioquímicos e hábitos de vida) a DRC nos participantes do estudo; Avaliar a evolução do estadiamento da TFG ao longo do tempo de HD; Identificar as complicações decorrentes da DRC: anemia, distúrbio mineral e ósseo, acidose metabólica e eventos

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 36.570-900
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br

Continuação do Parecer: 2.459.555

cardiovasculares;

Conhecer e analisar a sobrevida dos pacientes em HD; Avaliar o efeito de outras variáveis do estudo com a sobrevida dos pacientes."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores apresentam no formulário online da Plataforma os seguintes Riscos: Não haverá contato direto com os pacientes no processo de coleta de dados, já que os dados desta pesquisa serão secundários advindos dos prontuários médicos. Destaca-se que a coleta de dados ocorrerá em uma sala individual, fechada e com o envolvimento de apenas um pesquisador para não expor os participantes do estudo.

E os seguintes Benefícios: o pesquisador relata que a pesquisa "servirá de subsídio para os gestores de saúde e profissionais de saúde na tomada de decisões mais acertadas, otimizando assim a utilização dos recursos humanos, financeiros e operacionais destes serviços, bem como a melhoria da qualidade e tempo de vida dos pacientes. Além disso, também é fundamental a criação e a manutenção a longo prazo de um sistema nacional de informações com registro, análise e divulgação de dados epidemiológicos de pacientes com DRC, para que seja possível melhor planejamento da assistência e melhor efetividade do tratamento, o que vai ao encontro dos objetivos desse estudo"

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo pretende coletar dados dos prontuários médicos, com registros de controle de HD e do registro de óbitos do serviço, a fim de realizar a análise de sobrevida. Serão obtidos os dados socioeconômicos, demográficos, de sobrevida, exames bioquímicos, dados clínicos (tempo de tratamento hemodialítico, presença de hipertensão (HA) e/ou diabetes e outras comorbidades) e antropométricos. A eficiência da diálise será estimada por meio do cálculo do kt/V_{sp} (que corresponde à depuração fracionada de ureia). Desta forma o pesquisador relata " Não será necessário o Termo de Consentimento Livre

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes
Bairro: Campus Universitário CEP: 36.570-900
UF: MG Município: VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 E-mail: cep@ufv.br

Continuação do Parecer: 2.459.555

e

Esclarecido (TCLE), visto que a pesquisa não envolverá contato direto com os pacientes, mas somente com os dados dos prontuários dos mesmos”.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos apresentados em acordo com CNS 466/2012

Recomendações:

Quando da coleta de dados, o TCLE deve ser elaborado em duas vias, rubricado em todas as suas páginas e assinado, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa ou responsável legal, bem como pelo pesquisador responsável, ou pessoa(s) por ele delegada(s), devendo todas as assinaturas constar na mesma folha.

Não é necessário apresentar os TCLEs assinados ao CEP/UFV. Uma via deve ser mantida em arquivo pelo pesquisador e a outra é do participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Ao término da pesquisa é necessário apresentar, via notificação, o Relatório Final (modelo disponível no site www.cep.ufv.br). Após ser emitido o Parecer Consubstanciado de aprovação do Relatório Final, deve ser encaminhado, via notificação, o Comunicado de Término dos Estudos para encerramento de todo o protocolo na Plataforma Brasil.

Projeto aprovado autorizando o início da coleta de dados com os seres humanos a partir da data de emissão deste parecer.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1005793.pdf	08/12/2017 20:02:01		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_modificado.pdf	08/12/2017 20:01:11	Emily de Souza Ferreira	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_2375534.pdf	08/12/2017 20:00:07	Emily de Souza Ferreira	Aceito

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 36.570-900
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br

Continuação do Parecer: 2.459.555

Outros	Carta_resposta.pdf	08/12/2017 19:59:09	Emily de Souza Ferreira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_compromisso_utilizacao_dados_TCUD.pdf	08/12/2017 19:58:14	Emily de Souza Ferreira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_autorizacao_uso_informacoes.pdf	08/12/2017 19:57:16	Emily de Souza Ferreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Solicitacao_dispensa_TCLE.pdf	08/12/2017 19:52:33	Emily de Souza Ferreira	Aceito
Orçamento	Orcamento_detalhado_modificado.pdf	08/12/2017 19:51:41	Emily de Souza Ferreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacao_servico.pdf	08/12/2017 19:51:18	Emily de Souza Ferreira	Aceito
Cronograma	Cronograma_modificado.pdf	08/12/2017 19:49:33	Emily de Souza Ferreira	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_modificado.pdf	08/12/2017 19:48:47	Emily de Souza Ferreira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VICOSA, 03 de Janeiro de 2018

Assinado por:
HELEN HERMANA MIRANDA HERMSDORFF
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes
Bairro: Campus Universitário CEP: 36.570-900
UF: MG Município: VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 E-mail: cep@ufv.br

Anexo II: Aprovação do Serviço de Nefrologia do HSJB para o desenvolvimento do projeto de pesquisa

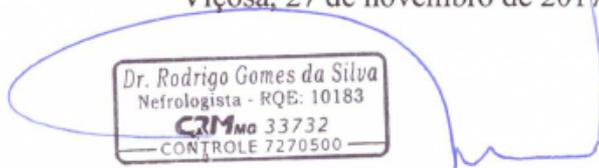


FUNDAÇÃO ASSISTENCIAL VIÇOSENSE – FAV
HOSPITAL SÃO JOÃO BATISTA
Entidade Filantrópica de Utilidade Pública
CNPJ 17.989.187/0001-09

Viçosa, 27 de novembro de 2017

Eu, Dr. Rodrigo Gomes da Silva, CPF: 006.629.366-98 na qualidade de responsável pelo Serviço de Hemodiálise do Hospital São João Batista de Viçosa- MG, autorizo a realização do projeto de pesquisa intitulado: *“A progressão da doença renal terminal no desenvolvimento de complicações e na sobrevida de pacientes submetidos à terapia renal substitutiva: uma coorte de 20 anos”*, a ser conduzida sob responsabilidade da Profa. Dra. Rosângela Minardi Mitre Cotta e da mestrandia Emily de Souza Ferreira. Declaro ainda, que esta Instituição apresenta infraestrutura necessária à realização da referida pesquisa. Autorizo o acesso a qualquer local e dados que não sejam públicos, como por exemplo, os prontuários médicos e demais dados necessários, já que a equipe pesquisadora se compromete a garantir o sigilo e confidencialidade dos dados dos pacientes. Esta autorização só é válida no caso de haver parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa para a referida pesquisa.

Viçosa, 27 de novembro de 2017



Dr. Rodrigo Gomes da Silva
Nefrologista - RQE: 10183
CRM^{MG} 33732
CONTROLE 7270500

Rodrigo Gomes da Silva

VIÇOSA
NOVEMBRO/2017

Rua Senhor dos Passos, nº 1000 – Fone: (31) 3891-3688
CEP 36570-000 – Viçosa – Minas Gerais



FUNDAÇÃO ASSISTENCIAL VIÇOSENSE – FAV
HOSPITAL SÃO JOÃO BATISTA
Entidade Filantrópica de Utilidade Pública
CNPJ 17.989.187/0001-09

Viçosa, 27 de novembro de 2017

Termo Autorização e Compromisso para Uso de Informações

Eu, Dr. Rodrigo Gomes da Silva, médico Nefrologista no Serviço de Hemodiálise do Hospital São João Batista de Viçosa – MG após ter tomado conhecimento do projeto de pesquisa intitulado: *“A progressão da doença renal terminal no desenvolvimento de complicações e na sobrevida de pacientes submetidos à terapia renal substitutiva: uma coorte de 20 anos”*, que tem como objetivo - *“Analisar e avaliar a trajetória da doença renal crônica, com ênfase na evolução da taxa de filtração glomerular, no desenvolvimento de complicações e na análise de sobrevivência de pacientes em hemodiálise da microrregião de saúde de Viçosa, MG”*, e, para tanto, necessita coletar as informações dos prontuários dos pacientes selecionados para esse estudo: dados socioeconômicos, demográficos, de sobrevida, exames bioquímicos, dados clínicos (tempo de tratamento hemodialítico, presença de hipertensão (HA) e/ou diabetes e outras comorbidades e antropométricos, **autorizo** os pesquisadores Profa. Dra. Rosângela Minardi Mitre Cotta, Emily de Souza Ferreira (estudante de mestrado da UFV) e Matheus Augusto Soares de Resende (estudante de graduação em Medicina da UFV) a terem acesso às informações dos pacientes desta Instituição para a referida pesquisa.

Esta autorização está sendo concedida desde que as seguintes premissas sejam respeitadas: as informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do presente projeto; os pesquisadores se comprometem a preservar as informações constantes nos prontuários, garantindo o sigilo e a privacidade dos pacientes.

Viçosa, 27 de novembro de 2017



Assinatura e carimbo do responsável legal pelos prontuários
Médico Nefrologista do Serviço de Hemodiálise

Rua Senhor dos Passos, nº 1000 – Fone: (31) 3891-3688
CEP 36570-000 – Viçosa – Minas Gerais