



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

GABRIELA DE CARVALHO BEDUSCH

**DIÁLISE PERITONEAL AMBULATORIAL CONTÍNUA
VERSUS DIÁLISE PERITONEAL AUTOMATIZADA:
ANÁLISE DOS DADOS DO ESTUDO MULTICÊNTRICO
BRASILEIRO DE DIÁLISE PERITONEAL (BRAZ- PD)**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Dr Pasqual Barretti
Co-Orientador: Dr Thyago Proença de Moraes

Botucatu
2017

GABRIELA DE CARVALHO BEDUSCHI

**DIÁLISE PERITONEAL AMBULATORIAL CONTÍNUA VERSUS
DIÁLISE PERITONEAL AUTOMATIZADA: ANÁLISE DOS DADOS DO
ESTUDO MULTICÊNTRICO BRASILEIRO DE DIÁLISE PERITONEAL
(BRAZ- PD)**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Dr Pasqual Barretti
Co-Orientador: Dr Thyago Proença de Moraes

**Botucatu
2017**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Beduschi, Gabriela de Carvalho.

Diálise peritoneal ambulatorial contínua versus diálise peritoneal automatizada : análise dos dados do estudo multicêntrico brasileiro de diálise peritoneal (BRAZ- PD) / Gabriela de Carvalho Beduschi. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Pasqual Barretti

Coorientador: Thyago Proença de Moraes

Capes: 40101002

1. Dialise peritoneal. 2. Diálise peritoneal ambulatorial contínua. 3. Peritonite. 4. Sobrevida. 5. Insuficiência renal crônica.

Palavras-chave: ADP(diálise peritoneal automatizada); CAPD (Diálise peritoneal ambulatorial contínua); Falência da técnica; Peritonite; Sobrevida.

Dedicatória e Agradecimentos

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Francisco e Edith, que me mostraram o caminho a seguir e proporcionaram os meios necessários para minha formação. É por vocês que tudo isso faz sentido.

A minha irmã, cunhado e sobrinha, Carolina, Fabrício e Betina que foram sempre o meu apoio, minha direção e o meu refúgio. Vocês são responsáveis pela realização desta conquista.

Aos meus avós paternos e maternos por todas as oportunidades.

Ao meu namorado Cristiano, pelo amor, compreensão e paciência dedicados durante toda a realização deste trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Pasqual Barretti, pela oportunidade, confiança e apoio. Minha eterna gratidão pela valiosa orientação que tornou real a realização de um sonho. Muito obrigada pela maravilhosa orientação acadêmica e profissional.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin,
por sua intensa dedicação à pesquisa, tendo-me brindado com
importante colaboração na discussão do trabalho, dosando as
críticas com comentários de incentivo.

A Prof. Dra. Jacqueline Costa Teixeira Caramori,
minha admiração por você vai além do trabalho, uma mulher,
esposa, mãe, médica, pesquisadora e administradora
competente e perseverante. Obrigada por todos os ensinamentos.

AO meu coorientador Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes pela confiança, dedicação e
oportunidade,

A Enfermeira Edna, por toda sua colaboração prestada em minha qualificação e ensinamentos.

A secretária Cecília e Rose
pela sua solicitude, carinho e eficiência.

A todos da Unidade de Diálise,
enfermeiras, auxiliares de enfermagem e a equipe da
secretaria, pelo carinho e apoio.

A todos os meus amigos,
pelo carinho, apoio e amizade.

A equipe do Departamento de Clínica Médica e equipe de pós-graduação,
pelo carinho e presteza.

Aos pacientes do estudo,
sem os quais seria impossível a realização deste estudo.

Aos membros da banca da Defesa da Tese, que dedicaram seu tempo e conhecimento para aprimorar
este trabalho.

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para meu aprendizado e para a realização
deste trabalho

“Eu pensava que nós seguíamos caminhos já feitos, mas parece que não os há. O nosso ir faz o caminho.”

(C.S. Lewis)

Resumo e Abstract

RESUMO

Diálise peritoneal ambulatorial contínua versus diálise peritoneal automatizada: Análise dos dados do estudo multicêntrico brasileiro de diálise peritoneal (Braz-PD).

Introdução: A terapia renal substitutiva por diálise peritoneal (DP) na doença renal crônica pode ser realizada manualmente pela DP ambulatorial contínua (CAPD) ou pela utilização de cicladoras automatizadas (APD). O impacto da modalidade de DP nos resultados clínicos, sobrevida do paciente, da técnica de diálise e risco de peritonite não foi avaliado por ensaios clínicos randomizados com alto número de pacientes. Estudos observacionais não mostraram de modo consistente, superioridade de um desses métodos. **Objetivos:** Comparar os resultados e desfechos clínicos do tratamento por CAPD e APD, em coorte de pacientes incidentes adultos e incluídos no Estudo Multicêntrico Brasileiro de Diálise Peritoneal (BRAZ-PD). **Métodos:** Estudo nacional de coorte prospectivo multicêntrico no qual foi incluídos pacientes incidentes com pelo menos 90 dias em DP. Os pacientes foram alocados em dois grupos, tratados exclusivamente por CAPD ou APD, utilizando-se o escore de propensão para pareamento dos mesmos, de acordo com as variáveis: idade, etnia, sexo, diabetes mellitus, índice de massa corporal, experiência do centro, biênio de início da DP, doença arterial coronária, doença arterial periférica, hipertensão arterial, presença de neoplasia maligna, tempo de escolaridade, renda familiar, tempo de acompanhamento pré-diálise e hemodiálise prévia. Os desfechos clínicos foram avaliados utilizando o modelo de risco proporcional de Cox e análise para riscos competitivos de Fine e Gray. A evolução dos dados bioquímicos, hemoglobina e pressão arterial foi comparada pelo teste t ou teste de Wilcoxon. **Resultados:** Após o pareamento, 1445 pacientes incidentes foram incluídos em cada grupo. O risco de morte por todas as causas (SHR1.44 CI95%1.21-1.71) e por causa cardiovascular (SHR1.34 CI95%1.03-1.73) foi maior nos pacientes em CAPD, mas não observamos diferença na sobrevida da técnica e tempo para o primeiro episódio de peritonite. As médias de concentração sérica de potássio e de fósforo foram menores nos pacientes em CAPD na maioria das avaliações, não se observando diferenças no controle pressórico e das demais variáveis. **Conclusão:** Com base em um grande estudo de coorte, randomizado e prospectivo, não foram encontradas diferenças na falência da técnica e tempo para o primeiro episódio de peritonite entre a CAPD e APD. Por outro lado, a APD se associou a maior sobrevida do paciente em comparação com CAPD. Esses achados podem influenciar a escolha da modalidade e estimular uma mais ampla utilização da APD.

Palavras Chave: diálise peritoneal ambulatorial contínua, diálise peritoneal automatizada, sobrevida, peritonite, falência da técnica.

ABSTRACT

Continuous ambulatory peritoneal dialysis versus automated peritoneal dialysis: Data analysis of the Brazilian multicenter peritoneal dialysis study (Braz-PD).

Introduction: Renal substitutive therapy by peritoneal dialysis (PD) in chronic kidney disease patients can be performed manually by continuous ambulatory PD (CAPD) or using automated cyclers (APD). The impact of PD modality on patient survival, technique failure and peritonitis rates is not fully understood, and no large-scale randomized clinical trial is available. Observational studies have failed to show superiority of one of PD modalities. **Objective:** The aim of this study is to compare the clinical results and endpoints between CAPD and APD, in a large nation-wide PD cohort, BRAZ-PD. **Methods:** This is a prospective cohort study that included all incident PD patients with at least 90 days of PD recruited in the BRAZ-PD study. All patients who were treated exclusively with either CAPD or APD were matched for different covariates (age, diabetes, BMI, center-experience, coronary artery disease, cancer, literacy, hypertension, race, previous hemodialysis, gender, pre-dialysis care, family income, peripheral artery disease and year of starting PD) using a propensity score calculated with the nearest neighbor method. Clinical outcomes analyzed were overall mortality, technique failure and time to first peritonitis. For all analysis we also adjusted the curves for the presence of competing risks with the Fine and Gray analysis. Biochemical data, blood pressure and hemoglobin levels were compared by test or Wilcoxon test. **Results:** After the matching procedure, 1,445 patients were included in each group. General (SHR1.44 CI95%1.21-1.71) and cardiovascular mortality risk (SHR1.34 CI95%1.03-1.73) were higher in CAPD patients, but no difference was observed for technique failure nor for time till the first peritonitis episode. The mean of serum and phosphorus concentration were lower in CAPD group in the majority of measurements. **Conclusion:** In the first large PD cohort study with groups balanced for several covariates using propensity score matching, PD modality was not associated with differences in neither time to first peritonitis nor in technique failure. Nevertheless, patient survival was significantly better in APD patients. These findings can influence the PD modality choice and encourage a greater APD utilization.

Keywords: ambulatory peritoneal dialysis continues, automated peritoneal dialysis, survival, peritonitis, technique failure.

Lista de Tabelas e Figuras

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas dos pacientes dos grupos CAPD e APD, após pareamento.	30
Tabela 2 – Preditores de mortalidade por todas as causas	32
Tabela 3 – Preditores da mortalidade por causa cardiovascular.....	33
Tabela 4 – Preditores da falência da técnica	36
Tabela 5 – Preditores do primeiro episódio de peritonite	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – População estudada.....	29
Figura 2 – Curvas de sobrevida ajustadas para os grupos CAPD e APD, considerando os desfechos: A=mortalidade geral, B=mortalidade cardiovascular, C= Falência da técnica e D=Tempo até o primeiro episódio de peritonite.	34
Figura 3 – Evolução do fósforo sérico (mensal) dos pacientes tratados por CAPD e por APD.....	39
Figura 4 – Evolução do potássio sérico (mensal) dos pacientes tratados por CAPD e por APD.....	40

Sumário

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	OBJETIVOS	20
	2.1 Objetivo Geral	21
	2.2 Objetivos Específicos	21
3	MÉTODOS.....	22
	3.1 Pacientes.....	23
	3.2 Grupos de estudo	24
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	25
5	RESULTADOS	27
	5.1 População estudada e características basais.....	28
	5.2 Sobrevida do paciente	31
	5.3 Sobrevida da técnica.....	35
	5.4 Risco de peritonite	36
	5.5 Análise de sensibilidade	38
	5.6 Controle metabólico	38
	5.7 Controle da anemia	40
	5.8 Controle da pressão arterial.....	40
6	DISCUSSÃO.....	42
	REFERÊNCIAS.....	47
	ANEXOS	52

Introdução

1 INTRODUÇÃO

A diálise peritoneal (DP) contínua foi introduzida como método de substituição da função renal, em pacientes cronicamente urêmicos, por Popovich e Moncrief, entre 1976 e 1978^{1,2}, aproximadamente 15 anos após a hemodiálise (HD) ser considerada uma terapia viável e segura para a doença renal crônica (DRC) em estágio final e cerca de 50 anos após a primeira tentativa de uso do peritônio com o objetivo de se remover toxinas presentes na corrente circulatória, realizada por Ganter, um pesquisador alemão, em 1923³. Alguns marcos históricos tornaram possível a consolidação da DP na rotina clínica, destacando-se a técnica de inserção do cateter peritoneal com trocar por Maxwell e cols em 1969⁴, o cateter de Tenckoff, em 1968⁴, a substituição de frascos de vidros por bolsas plásticas por Oreopoulos, em 1978⁴ e o sistema em Y, por Buoncristiani, em 1983⁴.

A primeira modalidade descrita e amplamente utilizada até os dias atuais foi a diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD)², seguida pela diálise peritoneal automatizada (APD) proposta por Dias-Buxo e cols⁵, no início dos anos 80. O grande desenvolvimento tecnológico relacionado aos materiais utilizados, dispositivos de conexão e equipamentos, ao lado dos avanços na profilaxia antimicrobiana, aumentou substancialmente a segurança das técnicas de DP, sendo que essa modalidade passou a ser empregada rotineiramente nos pacientes cronicamente dialisados. Sua prevalência varia conforme a região, sendo de 7,2% no Brasil⁵, 10% nos USA, 19% no Canadá, 20% na Austrália, 31% na Nova Zelândia, 47% no México e 72% em Hong-Kong⁷. Cerca de 1/4 da população mundial em DP está na América Latina⁷.

Vários estudos ao longo das últimas duas décadas mostraram que os resultados clínicos e a sobrevida dos pacientes em DP são semelhante aos tratados por HD^{9,10}. Dados recentes mostram que a sobrevida do paciente e da técnica de DP vêm aumentando nos últimos anos¹⁰⁻¹².

Na CAPD, o procedimento é realizado manualmente, sendo que o paciente ou cuidador realizam quatro a cinco trocas de diálise diariamente, a intervalos de cerca de seis horas. Na APD, uma máquina (cicladora) é programada para realizar a infusão e drenagem da solução de diálise, sendo que a maior parte do procedimento é realizado no período noturno¹³. Sob a denominação APD agrupam-se diferentes técnicas, sendo a mais comum a CCPD (diálise peritoneal cíclica contínua), na qual

são realizadas três ou mais trocas noturnas e o paciente permanece com solução de diálise na cavidade peritoneal durante o dia; a CCPD com um ciclo adicional diurno, na qual na metade do intervalo diurno o paciente realiza uma troca manual de diálise e a NIPD (diálise peritoneal intermitente noturna) na qual os ciclos ocorrem apenas no período noturno, permanecendo a cavidade peritoneal sem solução de diálise durante o dia. As indicações destas técnicas decorrem da necessidade clínica e das características de transporte peritoneal dos pacientes. De um modo geral, a NIPD é reservada para os pacientes alto-transportadores de pequenos solutos, pacientes esses que têm rápida difusão desses solutos do plasma para o dialisato e de glicose na direção oposta, reduzindo a capacidade de ultrafiltração da diálise, o que se agrava com ciclos dialíticos mais duradouros, em particular ocorrendo absorção de fluido no período de maior permanência, como o ciclo diurno. De modo inverso, os métodos contínuos como a CCPD e a CCPD com ciclo diurno adicional são os indicados em pacientes baixo-transportadores, com difusão lenta de solutos e que necessitam de maior tempo de permanência da solução de diálise na cavidade peritoneal. Estes métodos são também empregados na maior parte dos pacientes, naqueles com características intermediárias de transporte peritoneal, como os médio-alto e médio baixo transportadores¹⁴.

Uma vez que a APD libera o paciente para a maioria, ou todas as suas horas de vigília, esta tem se tornado a DP desejável para a maior parte dos indivíduos, o que determina estímulo ao paciente para a escolha dessa modalidade. Como resultado, a utilização da APD tem aumentado nos últimos anos, tanto nos países desenvolvidos, como nos em desenvolvimento, superando o uso da CAPD. Nos Estados Unidos, mais de 70% dos pacientes em DP são tratados com as submodalidades da APD e no Canadá, a proporção de pacientes em DP tratados com APD é maior que 60%¹⁵. Dados nacionais mostraram prevalência de 49,3% de utilização da APD, em coorte de 2032 pacientes adultos incidentes entre 2004 e 2007¹⁶, sendo que um aumento de cerca de 30% foi observado na utilização da APD como modalidade inicial, entre 2007 e 2011¹².

As potenciais vantagens da APD seriam menor risco de peritonite, pelo menor número de desconexões do sistema de diálise, possibilidade maior de ajustes na prescrição dialítica, em particular pelo uso de maiores volumes de solução nas trocas de diálise com aumento da depuração de solutos e pela alternativa da NIPD em pacientes alto-transportadores, ao lado de menor incidência de hérnias. Também

se enfatiza melhor qualidade de vida, relacionada com maior independência do paciente durante o dia, o que é particularmente importante para trabalhadores, estudantes e cuidadores¹⁶. Entre as principais vantagens da CAPD estariam melhor preservação da função renal residual, pela velocidade mais lenta de ultrafiltração e menor possibilidade de alterações hemodinâmicas, melhor depuração de sódio pelo maior tempo do ciclo de diálise¹⁷ e menor custo, considerando-se que no Brasil, o custo da APD para o sistema público de saúde é cerca de 70 % maior que o da CAPD (Fonte: Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Sistema APAC).

Alguns estudos, até o momento, compararam os resultados clínicos entre as modalidades de DP, sendo que apenas três estudos prospectivos controlados unicêntricos e com reduzido número de pacientes foram publicados¹⁸⁻²⁰. O único estudo de revisão sistemática disponível até aqui, incluindo tais estudos, mostrou que a APD foi associada com menor incidência de peritonite e de hospitalizações²¹. Entretanto, esse trabalho teve como limitação principal, além da inclusão de apenas três estudos, o número reduzido de pacientes, de somente 139 no total.

Estudos de coorte observacionais realizados na Holanda, Estados Unidos e Austrália, delineados com objetivo de comparar a sobrevida dos pacientes, falência da técnica de diálise e outros aspectos, entre CAPD e APD não mostraram diferenças entre essas técnicas²²⁻²⁴. Ressalta-se que conforme dados do *United States Renal Data System*, pacientes em CAPD apresentaram menor risco de peritonites em relação aos tratados por APD²⁵. Em estudo recente, analisando uma coorte brasileira de pacientes incidentes, a modalidade de DP não se associou ao risco de peritonite¹⁶.

Recentemente, Bieber e cols¹⁵, em elegante revisão narrativa, analisaram comparativamente as modalidades CAPD e APD, com base nos artigos disponíveis publicados na base PubMed, considerando os resultados acerca da função renal residual, peritonites, manejo de volume, sobrevida da técnica de diálise, mortalidade e qualidade de vida.

Em relação à função renal residual, em 16 estudos analisados, três mostraram declínio mais rápido na APD, um na CAPD, sem diferença nos demais, concluindo os autores não haver dados suficientes para se assumir que haja diferença entre as modalidades.

Os resultados relativos às peritonites, analisados em sete estudos mostraram menor incidência nos pacientes em APD, em três; menor incidência em CAPD em um, e sem diferenças em três. Os autores apontam a dificuldade de se analisar dados publicados em épocas distintas, enfatizando a influência da evolução tecnológica, em particular dos sistemas de desconexão nos resultados encontrados e concluem que considerando a seguranças dos sistemas atuais tanto de CAPD, como de APD, a modalidade de DP tem pouca influência no risco de peritonites.

Quanto ao manejo de volume, avaliado em 10 publicações, ainda que a maior parte delas mostre melhor depuração de sódio na CAPD que na APD, os resultados clínicos são de difícil interpretação. Os autores ressaltam a variabilidade das medidas de avaliação de volume e pressão arterial, assim como a heterogeneidade da prescrição das submodalidades da APD e a influência das características de transporte na escolha da modalidade, não havendo evidências para se assumir que haja pior controle volêmico nos pacientes em APD.

A comparação da sobrevida da técnica de diálise da mortalidade tomou por base nove estudos disponíveis. O único estudo prospectivo controlado não mostrou diferenças, ainda que este resultado possa ser decorrente do pequeno tamanho amostral. Um estudo utilizando dados da Baxter Healthcare® mostrou vantagem para a APD, assim como três estudos unicêntricos com pequeno número de pacientes. Por sua vez, em quatro coortes com número representativo de pacientes, duas da Austrália e Nova Zelândia, uma dos Estados Unidos e uma da Holanda não se observaram diferenças entre as modalidades. Em relação à mortalidade não se observaram diferenças de modo geral, no entanto, um estudo unicêntrico mostrou menor risco de óbito em pacientes com idade menor que 65 anos, tratados por APD, uma publicação mexicana mostrou menor mortalidade em pacientes em APD no primeiro ano de diálise e um estudo de coorte AnzData mostrou menor risco de óbito para pacientes alto transportadores tratados por APD e maior risco para os baixo transportadores, quando comparados à CAPD.

Finalmente, em relação à qualidade de vida, avaliada em seis publicações, em apenas duas se observaram diferenças. Um estudo prospectivo com pequeno número de pacientes mostrou maior disponibilidade para o trabalho, atividades sociais e convívio familiar em pacientes em APD, ainda que estes mostrassem maior prevalência de distúrbios do sono. Em outro estudo, parâmetros de saúde mental

foram melhores na APD e maior incidência de ansiedade foi observada nos pacientes em CAPD.

O conjunto de resultados mencionados torna aparente a falta de evidências sobre a superioridade de uma das modalidades de DP, sendo importante que estudos com grande número de pacientes e metodologicamente adequados sejam realizados para melhor se comparar e avaliar os resultados clínicos entre a CAPD e a APD.

Na realidade, a realização de um grande estudo prospectivo randomizado e controlado (RCT) comparando os resultados clínicos e desfechos das modalidades de DP é improvável em um futuro próximo, por várias razões, incluindo o fato de que a decisão médica e a opção pela modalidade são geralmente conduzidas pelas características da membrana peritoneal e a preferência do doente. Na ausência desse RCT, o uso de um procedimento avançado de pareamento, para reduzir o viés de seleção em grandes estudos de coorte, pode ser alternativa adequada para a análise comparativa entre as modalidades de DP.

Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Comparar os resultados clínicos do tratamento por CAPD e APD, em coorte de pacientes incidentes adultos e incluídos no Estudo Multicêntrico Brasileiro de Diálise Peritoneal (BRAZ-PD).

2.2 Objetivos Específicos

Comparar a CAPD e a APD quanto à (ao):

- Sobrevida do paciente.
 - Sobrevida da técnica de diálise.
 - Risco de peritonite.
 - Controle metabólico, da anemia e pressão arterial.
-

Métodos

3 MÉTODOS

3.1 Pacientes

BRAZ-PD é um estudo nacional de coorte prospectivo multicêntrico, no qual foram incluídos todos os pacientes incidentes com idade maior ou igual que 18 anos e com pelo menos 90 dias de tratamento por DP, sendo excluídos aqueles que mudaram de modalidade dialítica, a qualquer momento durante o período de acompanhamento. Os pacientes foram recrutados em 122 centros em todo o país e os dados foram coletados entre dezembro de 2004 e janeiro de 2011. Mensalmente, os dados obtidos foram registrados, utilizando um programa especificamente desenvolvido para tal fim e transferidos para uma base de dados central, na Pontifícia Universidade Católica de Curitiba-PR. O estudo foi patrocinado pela empresa Baxter® Hospitalar Ltda e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP em 02/05/2005, tendo os pacientes incluídos assinado termo de consentimento livre esclarecido.

Os pacientes foram avaliados, ao início do tratamento e mensalmente pela equipe médica e de enfermagem de cada centro. Foram coletados dados basais sobre: sexo, etnia, modalidade de DP (CAPD e APD), doença renal de base, idade (anos), biênio do início da DP (2005-2006; 2007-2008 e 2009-2010), índice de massa corporal (IMC) (kg/m^2), presença de neoplasia maligna, experiência do centro (paciente-ano), presença de doença arterial coronária (DAC), escore de Davies (0-1, 2-3), presença de diabetes mellitus (DM), tempo de escolaridade (0-4; >4 anos), renda familiar mensal em salários mínimos (<2- \geq 2), presença de hipertensão arterial, presença de doença arterial periférica, acidente vascular cerebral prévio e tempo de acompanhamento pré-diálise (meses).

Ao início do seguimento e mensalmente foram obtidos: pressão arterial (mmHg), hemoglobina (g/dl), glicemia (mg/dl), ureia sérica (mg/dl), fósforo sérico (mg/dl), volume urinário (ml), uso de diuréticos, ocorrência de peritonite, segundo critérios da International Society for Peritoneal Dialysis²⁶, outras infecções, mudança de método dialítico e causa, óbito e causa do óbito.

3.2 Grupos de estudo

De acordo com a modalidade de DP inicial, os pacientes foram alocados em dois grupos: CAPD e APD. Para minimizar os efeitos das características demográficas, clínicas e morbidades sobre os resultados entre os grupos foi utilizada a técnica de pareamento, utilizando o escore de propensão para as seguintes covariáveis: doença renal de base, idade, biênio do início da DP, IMC, presença de neoplasia maligna, experiência do centro, presença de DAC, Escore de Davies, presença de DM e tempo de escolaridade. O escore de propensão foi calculado através de regressão logística, como proposto por Fine e Gray²⁷ e os pacientes em CAPD foram pareados com controles em APD utilizando a técnica *nearest neighbor*. Os grupos foram combinados numa razão de 1:1. Este procedimento foi realizado usando o programa R²⁷.

Análise Estatística

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram expressas em média \pm desvio padrão ou mediana e variação interquartilica, enquanto que as variáveis categóricas foram expressas em frequências ou porcentagens. Os dados foram analisados utilizando o teste do Qui-quadrado para variáveis categóricas e teste t de Student, Wilcoxon ou ANOVA para a comparação de variáveis contínuas. A normalidade foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

Os desfechos clínicos foram analisados utilizando tanto o modelo tradicional de Cox para riscos proporcionais, quanto o modelo ajustado para a presença de riscos competitivos, como proposto por Fine e Gray²⁷. Para a sobrevida do paciente, o evento de interesse foi óbito por qualquer causa, para a sobrevida da técnica, o evento de interesse foi definido como interrupção da DP por qualquer causa e para o risco de peritonite, o tempo até o primeiro episódio. Riscos competitivos foram assim definidos: para a mortalidade, qualquer causa de abandono da terapia exceto óbito, para a falência da técnica, qualquer causa de abandono da terapia exceto mudança da DP para HD e para o risco de peritonite, qualquer causa de abandono que ocorreu antes do primeiro episódio de peritonite.

Modelos de risco proporcional de Cox foram estimados usando o programa SPSS 20.0 e a análise de riscos competitivos foi calculada com a função CRR disponível no programa CMPSK para R. Para inclusão no modelo multivariado, a covariável deve ter um valor de p inferior a 0,20 na análise univariada. Colinearidade foi verificada para todas as covariáveis potenciais para serem incluídas em um modelo.

Foi realizada uma análise de sensibilidade com o objetivo de reduzir o impacto da falta de dados sobre a função renal residual (FRR). A população foi categorizada em dois grupos: grupo I que compreende pacientes com FRR presumido e grupo II com FRR não presumida. Para ser alocado no grupo I, o paciente deveria ter pelo menos volume urinário medido $> 100\text{ml}/24$ horas ao longo do estudo ou estar em uso de diuréticos, assumindo que os diuréticos são apenas prescritos a doentes com FRR.

Significância estatística foi estabelecida ao nível de $p < 0,05$.

Resultados

5 RESULTADOS

5.1 População estudada e características basais

Entre dezembro de 2004 e janeiro de 2011, 9.905 pacientes adultos de 122 centros foram recrutados na coorte BRAZ-PD. Para o presente estudo, foram excluídos todos os pacientes prevalentes e aqueles com menos de 90 dias de tratamento por DP. Dos 5.707 pacientes restantes, foram excluídos 1.247 que mudaram de modalidades de DP, durante o seguimento e 199 com dados incompletos, de modo que foram incluídos 4261 pacientes incidentes, 1745 foram tratados exclusivamente por CAPD e 2516 por APD. A média de idade foi de $59,4 \pm 16,0$ anos, 52% eram do sexo feminino, 44% eram diabéticos e 36% tinham antecedentes de HD prévia. Depois do procedimento de pareamento, 2.890 pacientes foram incluídos: 1445 em CAPD e 1445 em APD (figura 1), sendo que todas as variáveis foram equilibradas pelo procedimento de pareamento (tabela 1).

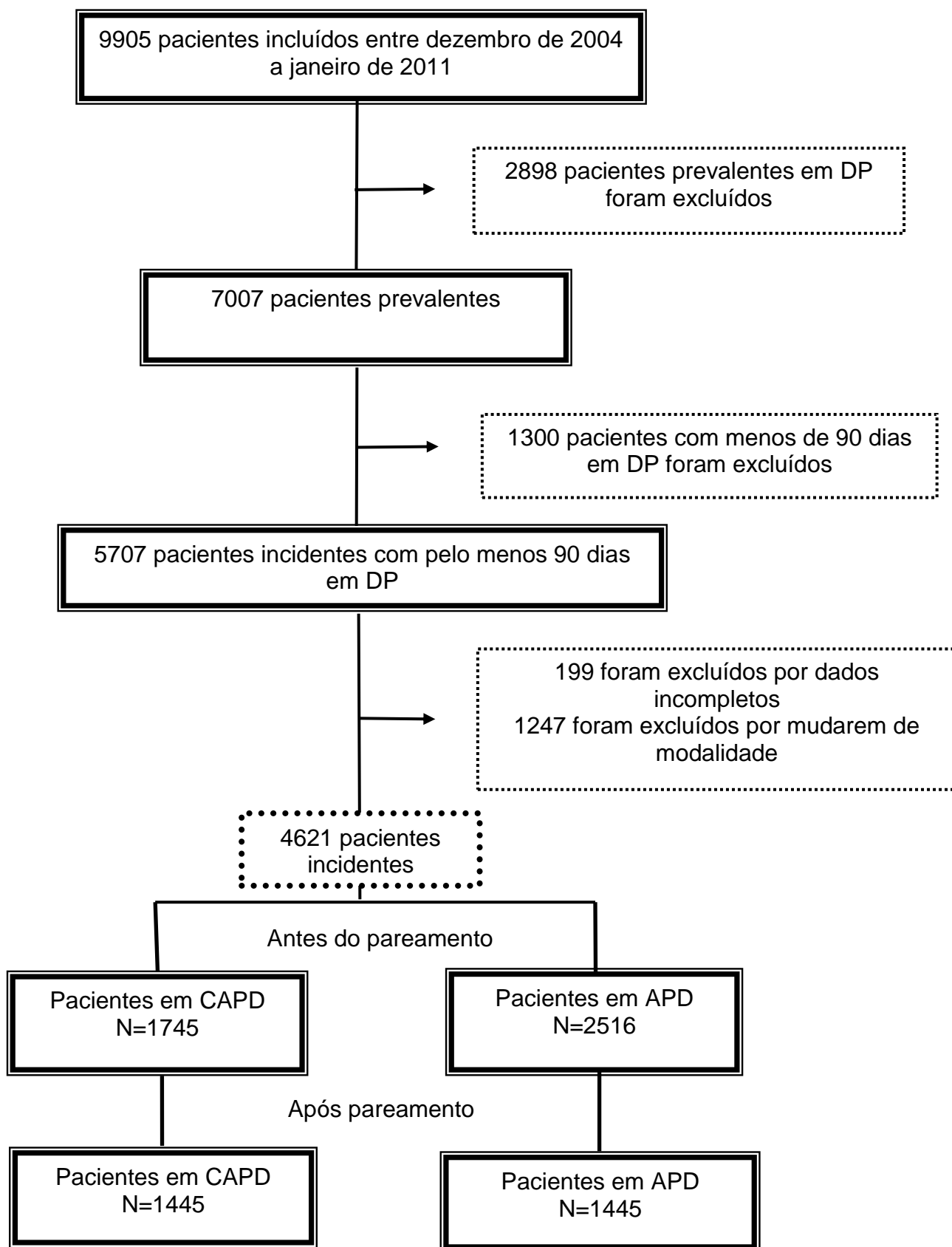


Figura 1 – População estudada

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas dos pacientes dos grupos CAPD e APD, após pareamento.

Variável	CAPD (n=1445)	APD (n=1445)	P
Doença renal de base (%)			0,08
Hipertensão arterial	17,6	18,1	
Diabetes mellitus	35,7	37,8	
Glomerulopatias	9,5	9,4	
Outras	18,9	17,3	
Indeterminadas	18,3	17,4	
Idade (anos)	59,0±15,8	59,3±16,2	0,7
Biênio (%)			0,9
2005/2006	27,4	26,6	
2007/2008	39,7	40,6	
2009/2010	32,9	32,8	
Índice de massa corporal (kg/m ²)			0,1
< 18,5	5,2	8,4	
18,5-25	52,7	51,1	
> 25	42,1	40,5	
Neoplasia maligna (sim) (%)	3,1	2,2	0,1
Experiência do centro (paciente/ano)	41,13±23,54	39,91±23,5	0,2
Doença arterial coronária (sim) (%)	20,8	22,5	0,3
Escore de Davies (%)			0,6
0-1	79,1	77,7	
2-3	20,9	22,3	
Diabetes mellitus (sim) (%)	43,0	43,3	0,9
Tempo de escolaridade (anos) (%)			1,0
0-4	30,0	30,0	
>4	70,0	70,0	
Renda familiar (<2 salários mínimos) (%)	64,5	64,6	0,9
Sexo (feminino) (%)	46,0	44,8	0,6
Hipertensão arterial (sim) (%)	77,0	77,1	0,9
Doença arterial periférica (sim) (%)	20,9	21,2	0,9
Etnia (Branca) (%)	50,3	49,7	0,7
Acidente vascular cerebral (sim) (%)	1,0	1,2	0,3
Tempo de acompanhamento pré-diálise (meses)	18,05±30,1	17,29±29,7	0,5

IC: Intervalo de Confiança, HD: Hemodiálise; CAPD: Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua; DAC: Doença Arterial Coronária.

^a Referência: pacientes que iniciaram diálise em 2005/2006.

^b Referência > 18,5 a 25 Kg/m².

^c Expresso em paciente-ano.

^d Referência: menos que 4 anos.

5.2 Sobrevida do paciente

Houve 550 óbitos durante o período do estudo, 305 no grupo CAPD e 245 no grupo APD. A doença cardiovascular (DCV) foi a principal causa de morte em ambos os grupos, com 137 eventos para o grupo CAPD (49%) e 110 no grupo APD (45%), seguido por infecções não relacionada à DP (n = 104 na CAPD e n = 85 na APD), outras causas (n = 38 na CAPD e n = 27 na APD) e peritonite (n = 19 na CAPD e n = 20 na APD). Na análise múltipla de Cox, pacientes em CAPD tiveram risco mais elevado para mortalidade geral (HR=1,47; IC=95% 1,24-1,75) (tabela 2) e cardiovascular (HR=1,41; IC=95% 1,09-1,82) (tabela 3). Os resultados foram semelhantes quando se considerou a presença de riscos competitivos (SHR= 1,44; IC95% 1,21-1,71 e SHR 1,34; IC95% 1,03-1,73), respectivamente, para mortalidade geral e cardiovascular). Para ambas as análises, as variáveis incluídas no modelo foram: idade, sexo, etnia, biênio de início de DP, a experiência centro, tempo de escolaridade, tempo de acompanhamento pré-diálise, hipertensão, IMC, DM. Idade, biênio de início da DP, menor IMC, DM e modalidade CAPD foram preditores independentes da mortalidade por todas as causas (tabela 2). Para mortalidade por causa cardiovascular foram preditores independentes idade, biênio de início da DP, presença neoplasia maligna, DM e modalidade CAPD (tabela 3). As curvas de sobrevida ajustadas pela regressão de Cox são representadas na figura 2 (A e B).

Tabela 2 – Preditores de mortalidade por todas as causas

	Cox			Risco competitivo		
	Hazard ratio	IC95%	P	Sub-Hazard	IC95%	P
Idade (anos)	1,04	1,03-1,05	<0,01	1,04	1,03-1,05	<0,01
Biênio ^a						
2007/2008	0,96	0,80-1,15	0,7	0,89	0,74-1,07	0,2
2009/2010	0,66	0,50-0,89	<0,01	0,57	0,43-0,76	<0,01
Índice de massa corporal ^b						
< 18,5 Kg/m ²	1,42	1,05-1,92	0,02	1,42	1,04-1,94	0,03
> 25 Kg/m ²	0,89	0,74-1,06	0,2	0,87	0,73-1,05	0,1
Experiência do centro ^c	0,994	0,990-0,997	<0,01	0,997	0,993-1,000	0,08
DAC (sim)	1,13	0,93-1,36	0,2	1,14	0,95-1,38	0,1
Neoplasia maligna (sim)	1,20	0,76-1,88	0,4	1,20	0,78-1,85	0,4
Diabetes (sim)	1,49	1,25-1,77	<0,01	1,46	1,22-1,73	<0,01
Tempo de escolaridade ^d	0,93	0,76-1,15	0,5	0,91	0,74-1,12	0,4
Sexo (feminino)	0,91	0,77-1,09	0,3	0,90	0,76-1,07	0,2
Hipertensão (sim)	0,98	0,80-1,20	0,9	0,99	0,81-1,22	0,9
Modalidade (CAPD)	1,47	1,24-1,75	<0,01	1,44	1,21-1,71	<0,01
Etnia (Branca)	1,11	0,93-1,33	0,2	1,17	0,97-1,39	0,09
Tempo de acompanhamento pré-diálise (meses)	0,997	0,994-1,000	0,06	0,998	0,994-1,001	0,1

IC: Intervalo de Confiança; HD: Hemodiálise; CAPD: Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua; DAC: Doença Arterial Coronária.

^a Referência: pacientes que iniciaram diálise em 2005/2006.

^b Referência: 18,5 a 25 Kg/m².

^c Expresso em paciente-ano.

^d Referência: menos que 4 anos

Tabela 3 – Preditores da mortalidade por causa cardiovascular

	Cox			Risco competitivo		
	Hazard ratio	IC95%	P	Sub-Hazard	IC95%	P
Idade (anos)	1,04	1,03-1,05	<0,01	1,036	1,026-1,047	<0,01
Biênio ^a						
2007/2008	0,91	0,69-1,20	0,5	0,85	0,65-1,12	0,2
2009/2010	0,59	0,38-0,91	0,02	0,50	0,33-0,77	<0,01
Índice de massa corporal ^b						
< 18,5 Kg/m ²	1,04	0,62-1,74	0,9	0,98	0,58-1,66	0,1
> 25 Kg/m ²	0,97	0,74-1,26	0,8	0,99	0,76-1,29	0,1
Experiência do centro ^c						
DAC (sim)	0,994	0,988-1,000	0,05	0,997	0,991-1,002	0,2
Neoplasia maligna (sim)	1,56	1,19-2,03	<0,01	1,62	1,23-2,14	<0,01
Diabetes (sim)	1,44	1,11-1,87	<0,01	1,43	1,11-1,85	<0,01
Tempo de escolaridade ^d						
Sexo (feminino)	0,98	0,76-1,27	0,9	1,02	0,79-1,31	0,9
Hipertensão (sim)	0,99	0,73-1,35	0,1	1,04	0,76-1,42	0,8
Modalidade (CAPD)	1,41	1,09-1,82	<0,01	1,34	1,03-1,73	0,03
Etnia (Branca)	1,10	0,84-1,44	0,5	1,08	0,82-1,41	0,6
Doença arterial periférica						
Tempo de acompanhamento pré-díalise (meses)	0,995	0,990-1,000	0,05	0,996	0,991-1,001	0,1

IC: Intervalo de Confiança; HD: Hemodiálise; CAPD: Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua; DAC: Doença Arterial Coronária.

^a Referência: pacientes que iniciaram diálise em 2005/2006.

^b Referência: 18,5 a 25 Kg/m².

^c Expresso em paciente-ano.

^d Referência: menos que 4 anos.

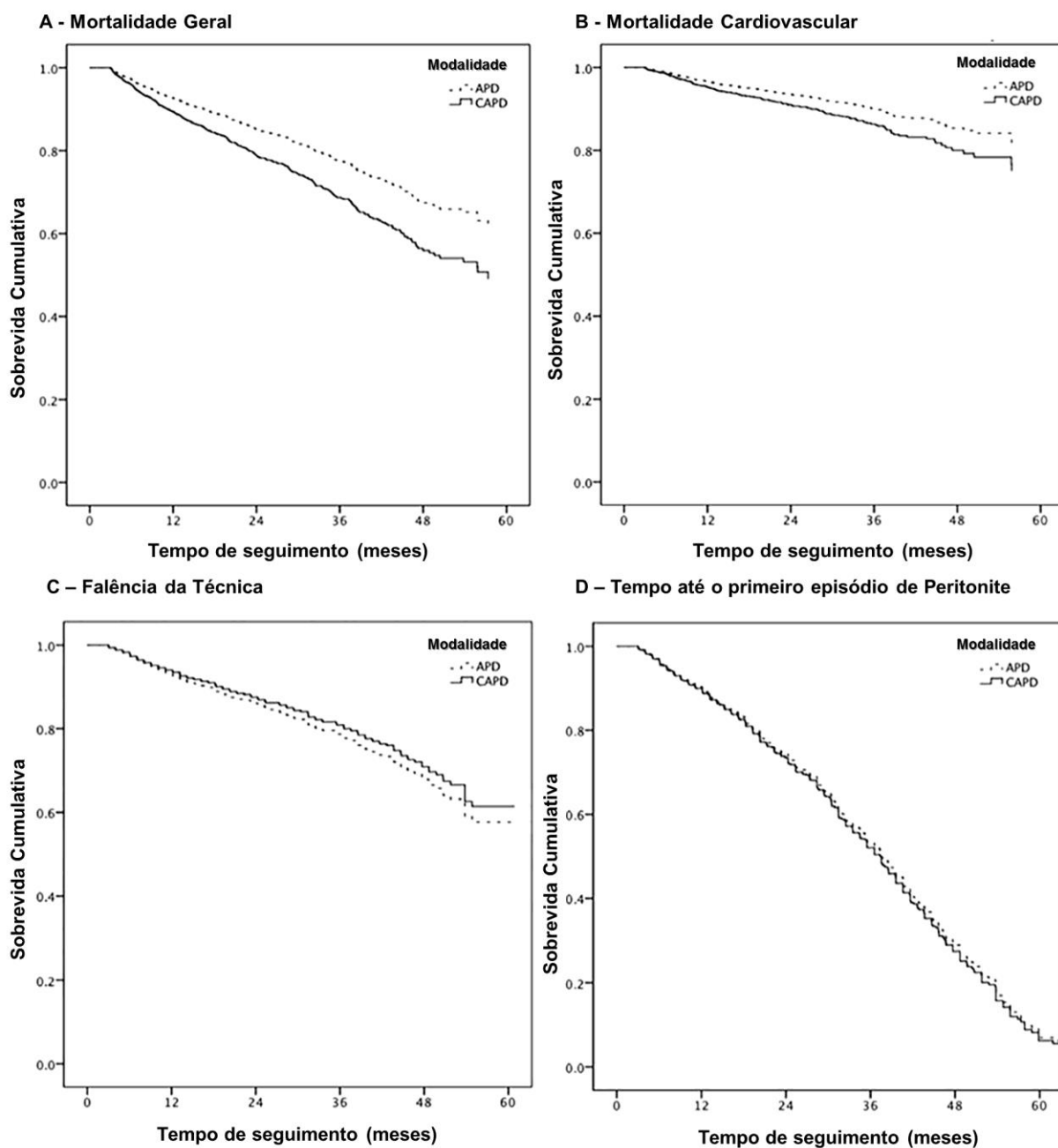


Figura 2 – Curvas de sobrevida ajustadas para os grupos CAPD e APD, considerando os desfechos: A=mortalidade geral, B=mortalidade cardiovascular, C= Falência da técnica e D=Tempo até o primeiro episódio de peritonite.

5.3 Sobrevida da técnica

Houve 344 desfechos 153 no grupo CAPD e 191 no grupo APD. Peritonite foi a principal causa de falência técnica em ambos os grupos o que representa 69,3% (n = 106) e 55% (n = 105), respectivamente, para CAPD e APD. Falência de ultrafiltração ocorreu em apenas 2,4% de todos os pacientes (n = 70), o que representou 24% (n = 47) das falências no grupo APD e 15% (n = 23) no grupo de CAPD.

Na análise múltipla de Cox, não houve diferença significativa entre os grupos (HR= 0,89; IC95% 0,71-1,10), como representado na figura 2 (C). Após ajustes para a presença de riscos competitivos, a ausência de diferenças entre os grupos não se alterou (SHR=0,83; IC95% 0,69-1,02). As covariáveis incluídas neste modelo foram: idade, sexo, etnia, biênio de início da DP, a experiência do centro, tempo de escolaridade, modalidade de DP, tempo de acompanhamento pré-diálise, IMC, DM. Foram encontrados três preditores independentes para a falência da técnica: menor idade, menor experiência centro e etnia não branca (tabela 4).

Tabela 4 – Preditores da falência da técnica

	Cox			Risco competitivo		
	Hazard ratio	IC95%	P	Sub-Hazard	IC95%	P
Idade (anos)	0,991	0,984-0,999	0,02	0,986	0,978-0,993	<0,01
Biênio ^a						
2007/2008	1,02	0,79-1,30	0,9	0,91	0,72-1,15	0,4
2009/2010	1,04	0,74-1,45	0,8	0,89	0,64-1,22	0,4
Índice de massa corporal ^b						
< 18,5 Kg/m ²	0,97	0,62-1,52	0,9	0,87	0,55-1,36	0,5
> 25 Kg/m ²	1,16	0,93-1,45	0,2	1,18	0,94-1,47	0,1
Experiência do centro ^c	0,987	0,982-0,992	<0,01	0,990	0,984-0,995	<0,01
Diabetes (sim)	1,11	0,88-1,38	0,4	1,02	0,82-1,27	0,8
Tempo de escolaridade ^d	0,86	0,67-1,10	0,2	0,87	0,68-1,12	0,3
Sexo (feminino)	1,05	0,85-1,31	0,6	1,06	0,86-1,32	0,6
Modalidade (CAPD)	0,89	0,71-1,10	0,3	0,83	0,69-1,02	0,08
Etnia (Branca)	0,79	0,63-0,98	0,03	0,78	0,63-0,97	0,02
Tempo de acompanhamento pré-diálise (meses)	0,996	0,992-1,000	0,05	0,997	0,993-1,001	0,1

IC: Intervalo de Confiança; HD: Hemodiálise; CAPD: Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua; DAC: Doença Arterial Coronária.

^a Referência: pacientes que iniciaram diálise em 2005/2006/cc.

^b Referência: 18,5 a 25 Kg/m².

^c Expresso em paciente-ano.

^d Referência: menos que 4 anos.

5.4 Risco de peritonite

No grupo CAPD, 368 pacientes apresentavam pelo menos um episódio de peritonite, enquanto no grupo de APD este número foi de 391. Não houve diferença no tempo para o primeiro episódio de peritonite entre os grupos em ambas as análises de regressão de Cox (HR 1,04; IC95% 0,90-1,20) e também tendo-se em conta a presença de riscos competitivos (SHR 0,96; IC95% 0,93-1,11) (tabela 5). Para este modelo foram incluídas as seguintes covariáveis: idade, sexo, etnia, biênio de início da DP, IMC, presença neoplasia maligna, a experiência centro, presença de

DAC, presença de DM, tempo de escolaridade, hipertensão, modalidade de DP, doença arterial periférica e coronária e tempo de acompanhamento pré-diálise. Houve quatro preditores independentes para tempo até o primeiro episódio de peritonite: biênio de início da DP, presença neoplasia maligna, a experiência centro e tempo de escolaridade, sendo os dois primeiros associados a maior risco e os últimos a menor risco (tabela 5). Foram também analisadas as taxas de incidência peritonite em ambos os grupos; para CAPD houve 0,23 episódios por paciente por ano e para APD 0,26 episódios por paciente por ano.

Tabela 5 – Preditores do primeiro episódio de peritonite

	Cox			Risco competitivo		
	Hazard ratio	IC95%	p	Sub-Hazard	IC95%	P
Idade (anos)	1,004	0,999-1,009	0,1	0,998	0,993-1,003	0,4
Biênio ^a						
2007/2008	1,37	1,15-1,64	<0,01	1,04	0,89-1,22	0,6
2009/2010	2,44	1,93-3,07	<0,01	1,46	1,19-1,79	<0,01
Índice de massa corporal ^b						
< 18,5 Kg/m ²	1,09	0,81-1,45	0,6	0,92	0,69-1,23	0,5
> 25 Kg/m ²	1,03	0,88-1,20	0,7	1,04	0,90-1,21	0,5
Experiência do centro ^c	0,991	0,988-0,995	<0,01	0,994	0,991-0,997	<0,01
DAC (sim)	0,97	0,81-1,16	0,8	0,96	0,80-1,14	0,6
Neoplasia maligna (sim)	1,78	1,24-2,54	<0,01	1,67	1,14-2,44	<0,01
Diabetes (sim)	1,08	0,93-1,26	0,3	0,98	0,95-1,13	0,8
Tempo de escolaridade ^d	0,79	0,67-0,94	<0,01	0,75	0,64-0,89	<0,01
Sexo (feminino)	0,97	0,84-1,12	0,6	0,95	0,83-1,10	0,5
Hipertensão (sim)	0,94	0,79-1,12	0,5	0,96	0,81-1,15	0,7
Modalidade (CAPD)	1,04	0,90-1,20	0,6	0,96	0,93-1,11	0,6
Etnia (Branca)	0,94	0,81-1,09	0,5	0,91	0,78-1,05	0,2
Doença arterial periférica	1,09	0,91-1,30	0,3	0,98	0,81-1,15	0,8
Tempo de acompanhamento pré-diálise (meses)	0,997	0,995-0,999	0,03	0,999	0,996-1,001	0,3

IC: Intervalo de Confiança; HD: Hemodiálise; CAPD: Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua; DAC: Doença Arterial Coronária.

^a Referência: pacientes que iniciaram diálise em 2005/2006.

^b Referência > 18,5 a 25 Kg/m².

^c Expresso em paciente-ano.

^d Referência: menos que 4 anos na escola.

5.5 Análise de sensibilidade

O grupo de pacientes sem FRR apresentou risco significativamente maior para a mortalidade, na análise de regressão de Cox univariada (HR=1,71; IC95% 1,44-2,03). Este subgrupo também apresentou maior risco para a falência da técnica (HR=1,32; IC95% 1,06-1,65) e para o tempo até o primeiro episódio de peritonite (HR=1,32; IC95% 1,13-1,53).

Após a inclusão desta covariável na análise múltipla com riscos competitivos, pacientes em CAPD permaneceram com maior risco de morte por todas as causas (SHR=1,38; IC95% 1,16-1,64) e para a mortalidade cardiovascular (SHR=1,31; IC95% 1,01-1,69). No entanto, não foram observadas alterações quanto à falência da técnica (SHR= 0,82; IC95% 0,66-1,02) e tempo para a primeira peritonite (SHR=0,96; IC95% 0,83-1,10).

5.6 Controle metabólico

Glicemia

Os valores da glicemia variaram de 89,4±21,6 mg/dl a 135±77,3 mg/dl no grupo CAPD a 97,7±25,6 mg/dl a 129,3±75,3 mg/dl no grupo APD. Estes valores não diferiram entre os grupos CAPD e APD na imensa maioria das avaliações mensais, sendo que em apenas três (5%) de 60 avaliações a média da glicemia foi significativamente maior no grupo CAPD.

Fósforo

As médias concentrações de fósforo variaram de 4,12±0,88 mg/dl a 5,4±1,76 mg/dl nos pacientes em CAPD e entre 4,98±1,57 mg/dl a 6,37±2,25 mg/dl naqueles em APD. Estas concentrações foram significativamente inferiores em 43 (71,6%) das 60 avaliações no grupo CAPD, em relação à APD e não diferiram entre os grupos nas demais avaliações (figura 3).

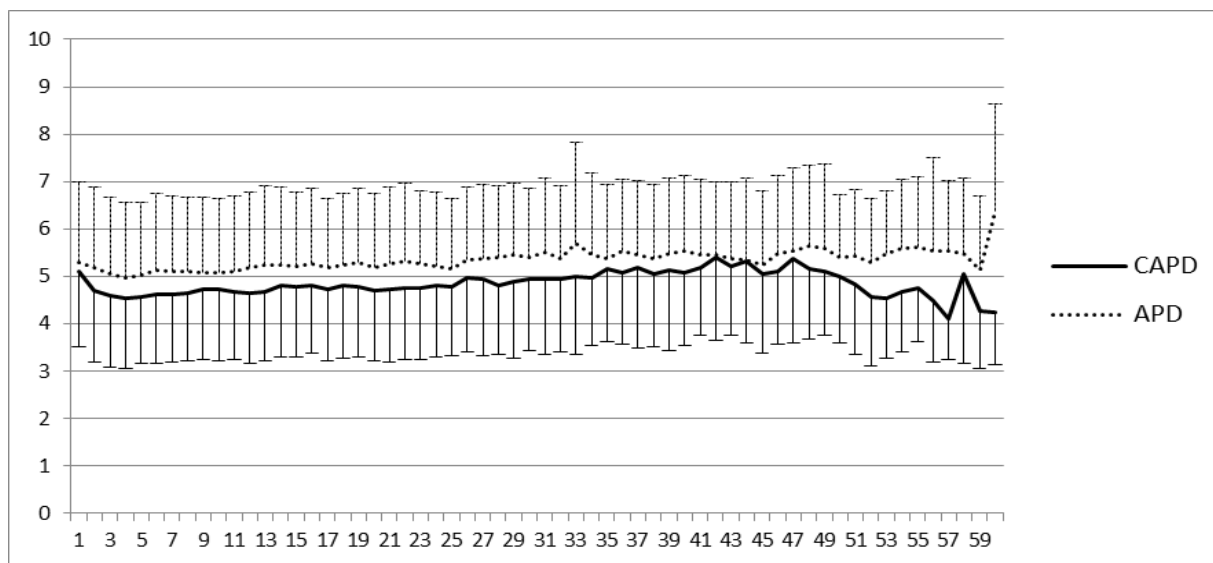


Figura 3 – Evolução do fósforo sérico (mensal) dos pacientes tratados por CAPD e por APD

Ureia

As concentrações de ureia variaram de $80,5 \pm 26,8$ mg/dl a $122,3 \pm 48,2$ mg/dl no grupo CAPD e de $85,9 \pm 29,9$ mg/dl a $134,8 \pm 55,2$ mg/dl no grupo APD. Estes valores não diferiram entre os grupos CAPD e APD na maioria das avaliações mensais, sendo que em nove (15%) de 60 avaliações a média da ureia foi significativamente maior no grupo APD.

Potássio

As concentrações séricas de potássio variaram de $3,9 \pm 0,96$ mEq/l a $4,6 \pm 0,93$ mEq/l no grupo CAPD e de $4,1 \pm 0,7$ mEq/l a $4,8 \pm 0,98$ mEq/l no grupo APD. Estes valores diferiram entre os grupos CAPD e APD, sendo que em 40 (66,6%) de 60 avaliações a média do potássio sérico foi significativamente maior no grupo APD (figura 4).

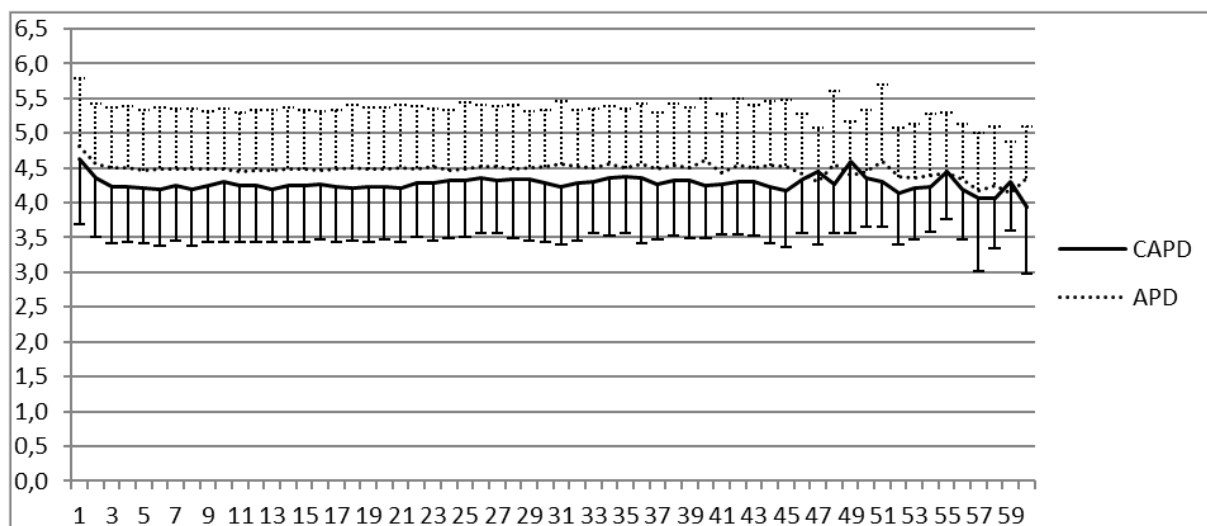


Figura 4 – Evolução do potássio sérico (mensual) dos pacientes tratados por CAPD e por APD

5.7 Controle da anemia

As concentrações de hemoglobina variaram de $10,4 \pm 1,9$ g/dl a $13,4 \pm 2,4$ g/dl no grupo CAPD e de $10,5 \pm 2,02$ g/dl a $12,1 \pm 1,33$ g/dl no grupo APD. Em 58 das 60 avaliações mensais realizadas as médias das concentrações de hemoglobina não diferiram estatisticamente.

5.8 Controle da pressão arterial

Pressão arterial sistólica

Os valores da pressão arterial sistólica (PAS) variaram de $125 \pm 17,3$ mmHg a $145,85 \pm 26,9$ mmHg no grupo CAPD e de $126,5 \pm 21,8$ mmHg a $143,5 \pm 21,99$ mmHg no grupo APD. Estes valores não diferiram entre os grupos CAPD e APD na maioria das avaliações mensais, sendo que em sete (11,6 %) das 60 avaliações a média da PAS foi significativamente maior no grupo APD.

Pressão arterial diastólica

Os valores da pressão arterial sistólica (PAD) variaram de $75 \pm 5,77$ mmHg a $87,5 \pm 9,57$ mmHg no grupo CAPD e de $77,4 \pm 10,7$ mmHg a $87,14 \pm 7,56$ mmHg no grupo APD. Estes valores não diferiram entre os grupos CAPD e APD na maioria das avaliações mensais, sendo que em sete (13,3 %) das 60 avaliações a média da PAD foi significativamente maior no grupo APD.

Discussão

6 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo de coorte com grande número de pacientes realizado para comparar os resultados clínicos entre as modalidades CAPD e APD, usando um método de pareamento (escore de propensão) para minimizar o efeito de covariáveis não equilibradas e considerando a presença de riscos competitivos. As principais conclusões do estudo foram que falência da técnica de DP e tempo até a primeira peritonite foram semelhantes entre as modalidades, enquanto a sobrevida do paciente foi maior para os indivíduos que permaneceram todo o tempo de tratamento em APD, em comparação com aqueles tratados apenas por CAPD.

A peritonite, como esperado, foi a principal causa de falência da técnica de DP²⁶ e ambos os grupos apresentaram tempo semelhante até o primeiro episódio de peritonite. É importante mencionar que o sistema de conexão usado por todos os pacientes não se alterou ao longo do período de acompanhamento, informação que é normalmente ausente em publicações anteriores. O sistema de bolsas duplas (gêmeas) foi o padrão para todos os pacientes em CAPD, enquanto que foram utilizados conectores tipo *spike* na APD, desde que outras conexões não estão disponíveis no Brasil.

Apesar do maior número de desconexões necessárias para pacientes em CAPD, o tempo até o primeiro episódio de peritonite foi semelhante entre os grupos. Este resultado está de acordo com publicações anteriores de grandes e representativos estudos de coorte de pacientes que iniciaram DP a partir dos anos 2000^{22, 24, 29}, e confirma uma tendência que pode ser em parte atribuída a melhorias nos sistemas de conexão e, talvez, à melhoria da prática clínica ao longo dos anos^{10, 12}. Semelhante aos nossos resultados, Lan e cols³⁰ mostraram recentemente taxas de peritonite semelhantes entre CAPD e APD.

A modalidade de DP não influenciou a taxa de transferência de pacientes para hemodiálise nesta coorte. Esta constatação não é surpreendente em uma população cuja principal causa de falência da técnica foi semelhante entre os grupos. Este cenário poderia ter sido diferente em uma situação hipotética, com maior prevalência de pacientes anúricos e/ou com perfil de membrana alto transportador. Falência de ultrafiltração ocorreu em apenas 2,4% dos pacientes, o que é de algum modo esperado, uma vez que o uso da APD como a terapia inicial deste subgrupo foi provavelmente determinado por outros fatores além do perfil de

transporte da membrana peritoneal. Por outro lado, os pacientes que mudaram de CAPD para APD (e excluídos deste estudo) eram provavelmente mais propensos a maior prevalência de alto transportadores, com controle de volume mais difícil. No entanto, informações sobre o perfil da membrana que não disponíveis neste estudo seriam úteis para melhor interpretação dos resultados obtidos.

Quanto à falência da técnica e risco de peritonites, o presente estudo confirma resultados anteriores que mostraram que centros com maior número de pacientes têm menor risco dessas complicações¹⁷. Esta constatação pode, entre outros fatores, estar associada à experiência adquirida pela equipe de diálise no tratamento desses pacientes, merecendo destaque o papel da equipe de enfermagem. Resultados oriundos desta coorte, previamente publicados, mostraram que o maior tempo de treinamento dos pacientes se associa a menor risco de peritonite³¹. Estudo chinês mostrou que pacientes treinados por enfermeiros com maior experiência e especializados em DP tiveram menor risco para o primeiro episódio de peritonite por bactérias Gram positivas³²

Nas últimas décadas há relatos oriundos de diferentes regiões acerca da comparação da sobrevida dos pacientes entre as modalidades de DP^{22, 23, 29, 33,34}. O presente estudo é um dos maiores em número de pacientes, comparando essas modalidades. De acordo com nosso conhecimento, apenas dois estudos unicêntricos e um estudo de registo encontraram benefício para os pacientes tratados pela APD^{33, 35, 36}. Neste estudo, pareamos os grupos para diversas variáveis que poderiam ter influenciado os resultados, incluindo a idade, a experiência centro, escore de Davies, diabetes, sexo, tempo de escolaridade, DAC no início do estudo, HD anterior e etc, o que reforça a validade dos resultados obtidos. É importante mencionar que os dados da FRR, importante determinante da sobrevida de pacientes em DP não foram disponíveis. No entanto, a prevalência semelhante de HD anterior e exclusão de pacientes prevalentes tornou menos provável que houvesse diferença importante na FRR entre os grupos. Além disso, a análise de sensibilidade ajustada para pacientes com FRR presumida mostrou que os pacientes em APD tiveram maiores taxas de sobrevivência.

Dadas às características de qualquer estudo observacional, é difícil esclarecer os mecanismos que podem explicar o benefício da APD em comparação com a CAPD no presente coorte. Melhor controle de volume poderia ser uma explicação, uma vez que a remoção de fluido é geralmente melhor alcançada na APD, em

particular em altos transportadores. Johnson e cols³⁵ relataram que o tratamento por APD se associou com sobrevida significativamente maior em altos transportadores comparando-se com a CAPD. No entanto, a análise do comportamento da pressão arterial entre os grupos argumenta contra essa possibilidade, uma vez que durante a maioria do tempo não foram encontradas diferenças significantes na PAS e PAD entre os grupos. Ressalta-se que a icodextrina não estava disponível no país durante o período do estudo.

Para evitar viés potencialmente causado pela censura de subgrupos com prognósticos diferentes, realizou-se a análise da presença de riscos competitivos como recomendado pela literatura atual³⁷. Na realidade, a mortalidade cardiovascular foi mais elevada em doentes tratados por CAPD mesmo com prevalência similar de DAC, no início do estudo e de outros importantes fatores de risco conhecidos para eventos cardiovasculares. Os mecanismos subjacentes não são claros e infelizmente causas específicas de morte cardiovascular não estavam disponíveis, informação que poderia ter ajudado a explicar o mecanismo associado a esse resultado.

Quanto ao controle metabólico, na maior parte das avaliações as médias de ureia sérica e glicemia não diferiram entre os grupos, apontando não haver diferenças significativas na depuração de ureia e na sobrecarga de glicose. No entanto as médias de potássio sérico e de fósforo sérico foram menores no grupo CAPD, na maioria das avaliações, o que pode ser resultado do uso, em elevada escala, de diálise intermitente nos pacientes em APD. A interpretação destes resultados é dificultada pela ausência de dados acerca da prescrição dialítica e FRR. Entretanto, há que se enfatizar a importância da diálise contínua na depuração de determinados solutos, em particular do fósforo. Por outro lado, resultados desta mesma coorte mostraram que menores concentrações de potássio se associaram a maior risco de morte por causas cardiovasculares³⁸, podendo-se especular que a presença de menores médias de potássio observadas nos pacientes em CAPD do presente estudo, possa ter contribuído para a maior mortalidade observada neste grupo.

Este estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, embora os grupos tenham sido pareados para diversas covariáveis usando abordagem de escore de propensão, este método não leva em conta fatores de confusão não medidos, ao contrário de um ensaio clínico randomizado e controlado. Também, as

causas específicas de morte cardiovascular não foram adequadamente documentadas. Finalmente, a ausência de dados relacionados com o perfil de transporte peritoneal, não permite excluir a possibilidade de haver diferenças entre as modalidades, com influência nos resultados.

Entretanto, nosso estudo tem alguns pontos fortes importantes: em primeiro lugar, o estudo foi baseado em uma coorte prospectiva nacional de pacientes incidentes; os grupos foram bem equilibrados para diversas variáveis clínicas e, finalmente, é o único estudo de nosso conhecimento a considerar os riscos competitivos em todas as análises.

Em conclusão, com base neste grande estudo de coorte prospectivo, não foram encontradas diferenças na falência da técnica e tempo para a primeira peritonite entre a CAPD e a APD. Por outro lado, a APD se associou a maior sobrevida do paciente em comparação com a CAPD. Esses achados podem influenciar a escolha da modalidade e estimular uma mais ampla utilização da APD

Referências

REFERÊNCIAS

1. Popovich RP, Moncrief JW, Decherd JF, Bomar JJB, Pyle WK. The definition of a novel portable-wearable equilibrium peritoneal technique. *Abst Am Soc Artif Intern Organs*. 1976; 5:64.
 2. Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD, Ghods AJ, Twardowski ZJ, Pyle WK. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med*. 1978; 88: 449-456.
 3. Ganter G. On the elimination of toxic substances from the blood by dialysis. *Muench Med Wochenschr*. 1923; 70:1478-1480.
 4. Negoï D, Nolph KD. History of Peritoneal Dialysis. In: Nolph and Gokal's *Textbook of Peritoneal Dialysis* 3rd ed. London: Springer; 2009.p.1-18
 5. Diaz-Buxo JA, Farmer CD, Walker PJ, Chandler JT, Holt KL. Continuous cyclic peritoneal dialysis: a preliminary report. *Artif Organs*. 1981;5:157-61.
 6. Sociedade Brasileira de Nefrologia:
<http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>. Acessado em 28/11/2016
 7. United States Renal Data System:
<https://www.usrds.org/2016/view/Default.aspx>. Acessado em 30/11/2016
 8. Barretti P, Bastos KA, Dominguez J, Caramori JC. Peritonitis in Latin America. *Perit Dial Int*. 2007;27:332-339.
 9. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us? *Kidney Int Suppl*. 2006;103:S3-11.
 10. Mehrotra R, Chiu YW, Kalantar-Zadeh K, Bargman J, Vonesh E. Similar outcomes with hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease. *Arch Intern Med*. 2011;171:110-118.
 11. Perl J, Wald R, Bargman JM, Na Y, Jassal SV, Jain AK, Moist L, Nessim SJ. Changes in patient and technique survival over time among incident peritoneal dialysis patients in Canada. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Jul;7:1145-1154.
 12. de Moraes TP, Figueiredo AE, de Campos LG, Olandoski M, Barretti P, Pecoits-Filho R; BRAZPD Investigators. Characterization of the BRAZPD II cohort and description of trends in peritoneal dialysis outcome across time periods. *Perit Dial Int*. 2014;34:714-723
 13. Diaz-Buxo JA. What is the role of automated peritoneal dialysis and continuous flow peritoneal dialysis? *Contrib Nephrol*. 2003;264-71.
-

-
14. Correa-Rotter R, Cueto-Manzano A, Khanna R. Peritoneal Dialysis. In: Brenner & Rectors. *The Kidney* 9th ed. Philadelphia; Elsevier; 2012. p. 2347-2377.
 15. Bieber SD, Burkart J, Golper TA, Teitelbaum I, Mehrotra R. Comparative outcomes between continuous ambulatory and automated peritoneal dialysis: a narrative review. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:1027-1037.
 16. Martin LC, Caramori JC, Fernandes N, Divino-Filho JC, Pecoits-Filho R, Barretti P; Brazilian Peritoneal Dialysis Multicenter Study BRAZPD Group. Geographic and educational factors and risk of the first peritonitis episode in Brazilian Peritoneal Dialysis study (BRAZPD) patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1944-1951.
 17. Blake PG. Advantages and disadvantages of automated peritoneal dialysis compared to continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1999;19 Suppl 2:S121-124.
 18. Bro S, Bjorner JB, Tofte-Jensen P, Klem S, Almtoft B, Danielsen H, Meincke M, Friedberg M, Feldt-Rasmussen B. A prospective, randomized multicenter study comparing APD and CAPD treatment. *Perit Dial Int* 1999; 19: 526–533.
 19. De Fijter CW, Oe LP, Nauta JJ, van der Meulen J, Verbrugh HA, Verhoef J, Donker AJ. Clinical efficacy and morbidity associated with continuous cyclic compared with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 264–271 19.
 20. Iles-Smith H, Curwell J, Gokal R. Comparative evaluation of CAPD and PD-plus effectiveness. *EDTNA-ERCA J* 1999; 25: 27–29
 21. Rabindranath KS, Adams J, Ali TZ, Daly C, Vale L, Macleod AM: Automated vs continuous ambulatory peritoneal dialysis: A systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2991–2998,
 22. Michels WM, Verduijn M, Boeschoten EW, Dekker FW, Krediet RT; NECOSAD Study Group. Similar survival on automated peritoneal dialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a large prospective cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 4:943-949
 23. Guo A, Mujais S. Patient and technique survival on peritoneal dialysis in the United States: evaluation in large incident cohorts. *Kidney Int* 2003; (88):S3–12.
 24. Badve SV, Hawley CM, McDonald SP, Mudge DW, Rosman JB, Brown FG, Jonhson DW, for The ANZDATA Registry PD Working Group. Automated and
-

continuous ambulatory peritoneal dialysis have similar outcomes. *Kidney Int* 2008; 73:480–488.

25. Oo TN, Roberts TL, Collins AJ. A comparison of peritonitis rates from the United States Renal Data System database: CAPD versus continuous cycling peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 372–380.

26. Li PK, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A, Johnson DW, Kuijper EJ, Lye WC, Salzer W, Schaefer F, Struijk DG. Peritoneal dialysis related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int* 2010; 30: 393–423.

27. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999; 94: 494–509.

28. Ho DE, Imai K, King G, Stuart EA. MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. *Journal of Statistical Software* 2011; 42: 1–28.

29. Mehrotra R, Chiu YW, Kalantar-Zadeh K, Vonesh E. The outcomes of continuous ambulatory and automated peritoneal dialysis are similar. *Kidney Int* 2009; 76: 97–107.

30. Lan PG, Johnson DW, McDonald SP, Boudville N, Borlace M, Badve SV, Sud K, Clayton PA. The association between peritoneal dialysis modality and peritonitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 1091–1097.

31. Figueiredo AE, Moraes TP, Bernardini J, Poli-de-Figueiredo CE, Barretti P, Olandoski M, Pecoits-Filho R; BRAZPD Investigators. Impact of patient training patterns on peritonitis rates in a large national cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:137-42.

32. Yang Z, Xu R, Zhuo M, Dong J. Advanced nursing experience is beneficial for lowering the peritonitis rate in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2012; 32:60-66.

33. Sanchez AR, Madonia C, Rascon-Pacheco RA. Improved patient/technique survival and peritonitis rates in patients treated with automated peritoneal dialysis when compared to continuous ambulatory peritoneal dialysis in a Mexican PD center. *Kidney Int Suppl*:18: S76–80.

34. Cnossen TT, Usvyat L, Kotanko P, van der Sande FM, Kooman JP, Carter M, Leunissen KM, Levin NW. Comparison of outcomes on continuous ambulatory peritoneal dialysis versus automated peritoneal dialysis: results from a USA database. *Perit Dial Int* 2011; 31: 679–684.

35. Johnson DW, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Rosman JB, Wiggins KJ, Bannister KM, Badve SV. Superior survival of high transporters treated with automated versus continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1973–1979.
 36. Sun CY, Lee CC, Lin YY, Wu MS. In younger dialysis patients, automated peritoneal dialysis is associated with better long-term patient and technique survival than is continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2011; 31: 301–307.
 37. Verduijn M, Grootendorst DC, Dekker FW, Jager KJ, le Cessie S . The analysis of competing events like cause-specific mortality—beware of the Kaplan-Meier method. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 56–61.
 38. Ribeiro SC, Figueiredo AE, Barretti P, Pecoits-Filho R, de Moraes TP; all centers that contributed to BRAZPD II study. Low Serum Potassium Levels Increase the Infectious-Caused Mortality in Peritoneal Dialysis Patients: A Propensity-Matched Score Study. *PLoS One* 2015;19;10:e0127453.
-

Anexos

ANEXOS



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3880-1608 / 3880-1609
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 28 de janeiro de 2013.

Of. 13/2013

Ilustríssima Senhora
Profª Drª Jacqueline Costa Teixeira Caramori
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu.

Prezada Drª Jacqueline,

Informo que nesta data (28/01/2013) autorizei "Mudança de título, Exclusão de participantes e Inclusão de sub-projeto" ao Projeto de Pesquisa "Programa de registro de diálise peritoneal no Brasil - PROGREDIR. Estudo observacional de coorte prospectivo em pacientes submetidos a terapia de diálise peritoneal automatizada -DPA. Estudo Multicêntrico Nacional", aprovado por este CEP em 02 de maio de 2.005, na seguinte conformidade:

Novo Título: Estudo Multicêntrico Brasileiro de Diálise Peritoneal (BRAZ-PD), que continua a ser coordenado pela Profª Drª Jacqueline Costa Teixeira Caramori, **excluindo-se** os colaboradores Jackson Eliezer Neves Batalha e Marisa Lourençon, **mantendo-se:** Drª Daniela Ponce, Trycia Nunes Vieira da Silva, Adriana Corte e **incluindo** a aluna de doutorado **Gabriela de Carvalho Beduschi.**

Sub- Projeto: "Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua versus Diálise Peritoneal Automatizada: Análise dos dados do Estudo Multicêntrico Brasileiro de Diálise Peritoneal (BRAZ-PD)", de autoria de Gabriela de Carvalho Beduschi, orientada pelo Prof. Dr. Pasqual Barretti.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Trajano Sardenberg
Coordenador do CEP

ANEXO 2:**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu, _____, portador de RG N° _____, manifesto aqui meu consentimento em participar do estudo observacional intitulado "PROGRAMA DE REGISTRO DE DIÁLISE PERITONEAL NO BRASIL" sob responsabilidade do Dr. _____.

O objetivo deste programa é de se conhecer a situação dos pacientes renais crônicos em tratamento com diálise peritoneal no Brasil. Este objetivo pretende ser atingido pela coleta de informações relacionadas a minha doença e meu tratamento, bem como pela análise dos resultados dos exames de rotina. O entendimento da realidade brasileira é muito importante, pois permitirá que os médicos e enfermeiros, a partir destas informações, identifiquem maneiras de melhorar o tratamento com a diálise peritoneal no futuro.

Estou ciente que:

- (i) Estou permitindo voluntariamente que sejam coletadas pelo médico e enfermeiro que acompanham meu tratamento uma série de dados relacionados a minha doença e ao tratamento de diálise peritoneal. Estes dados incluem informações que serão obtidas a partir de uma entrevista com o meu médico e enfermeiro, bem como da análise de resultados dos meus exames. Estes dados serão analisados em conjunto com os dados de outros pacientes no Brasil que fazem diálise peritoneal;
- (ii) A coleta de dados não implica na realização de exames que não façam parte da rotina de exames que eu necessito para o meu acompanhamento mensal;
- (iii) A minha participação no estudo pode resultar em um pequeno aumento no tempo da minha consulta com o médico ou enfermeiro;
- (iv) O estudo é baseado apenas na coleta de dados não resultando em nenhum tipo de mudança do meu tratamento em função do estudo por parte dos médicos e enfermeiros responsáveis pelo estudo. Portanto minha participação não oferece risco adicional ao tratamento que já realizo;
- (v) Estou ciente que meus dados serão tratados com absoluta segurança para garantir a confidencialidade, privacidade e anonimato em todas as etapas do estudo;

- (vi) Disponibilizarei estes dados para serem analisados pelos pesquisadores responsáveis e utilizados em publicações científicas em conjunto com os dados de outros pacientes no Brasil. Meu nome ou qualquer outro dado de identificação não aparecerá nas análises dos dados ou relatos científicos.
- (vii) Poderei a qualquer momento (desde o início até o final da pesquisa, agora até a publicação do artigo científico) solicitar esclarecimentos sobre o estudo;
- (viii) Tenho a liberdade de recusar a participar ou retirar meu consentimento, em qualquer fase do estudo, sem que eu seja penalizado por esta atitude;
- (ix) Como voluntário não receberei dinheiro pela participação do "Projeto de Registro de Diálise Peritoneal no Brasil";
- (x) Qualquer dúvida adicional ou problemas relacionados ao estudo poderão ser resolvidos através do seguinte telefone _____.

Estando de acordo com tal termo, firmo aqui,

Nome: _____

Assinatura: _____

Data: ____/____/____.



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Menores em geral)

Nome do projeto – “PROGRAMA DE REGISTRO DE DIÁLISE PERITONEAL NO BRASIL”

Responsável pelo Departamento de Pediatria:

Nome do paciente:

HC:

Data de nascimento :

Idade:

CPF:

Endereço:

Responsável legal:

Idade :

RG:

Grau de parentesco:

Endereço:

Bairro:

Cidade:

Estado:

Prova comprobatória da responsabilidade -

Finalidade e Objetivos - Este documento será utilizado para legalizar a participação de seu (parentesco) no projeto denominado “PROGRAMA DE REGISTRO DE DIÁLISE PERITONEAL NO BRASIL” . A finalidade principal é fazer um levantamento dos pacientes que estão realizando diálise peritoneal (adultos e crianças), para com isto detectar os problemas e os benefícios que o paciente e a sua família estão vivendo. No Brasil este é o primeiro levantamento na área de diálise peritoneal. A realização deste estudo se justifica pelos resultados obtidos em outros locais do mundo, a partir dos quais, foram modificadas ou acrescentadas medidas que melhoraram a qualidade da diálise peritoneal.

Assim, eu, _____,(parentesco) portador de RG N° _____, manifesto aqui meu consentimento na participação de meu no estudo intitulado “PROGRAMA DE REGISTRO DE DIÁLISE PERITONEAL NO BRASIL sob responsabilidade do Dr. _____, e afirmo que fui informada de que para participar deste estudo, aceito que sejam coletadas pelo médico e enfermeira que acompanham o tratamento de meu os dados relacionados à sua doença e ao seu

tratamento de diálise peritoneal. Aceito também que sejam analisados os resultados dos exames de meu, realizados como de rotina no seu acompanhamento. Eu afirmo que fui informada de que estes dados serão obtidos a partir do prontuário do meu e a partir de uma entrevista, que será realizada em uma das consultas de rotina, com o médico e enfermeira.

Fui esclarecida de que meu não será submetido a nenhum exame extra, que não faça parte da rotina de exames que ele necessita para o seu acompanhamento mensal e também de que não haverá nenhuma modificação em sua prescrição de diálise que não sejam as necessárias para a adequação de seu tratamento habitual. Assim entendo que a participação de meu no estudo, não oferece nenhum risco adicional ao tratamento que ele já realiza.

Fui também informada de que a participação do meu(a) no estudo poderá resultar em um pequeno aumento no tempo da sua consulta com o médico ou com a enfermeira.

Afirmo também que fui informada de que poderei fazer, a qualquer momento, perguntas para esclarecimento de dúvidas a respeito da pesquisa e de que meu poderá deixar de participar do estudo a qualquer momento sem que isto tenha qualquer repercussão ou impedimentos em seus cuidados ou tratamentos que recebe no (Instituição).

Estou ciente que os dados obtidos serão analisados com absoluto sigilo, mantendo a privacidade de meu e que em nenhum momento meu poderá ser identificado nos resultados ou em qualquer documento que seja resultante desta pesquisa.

Afirmo que fui informada que se houver qualquer gasto adicional por exemplo relacionado ao transporte ou alimentação, causada pelo maior tempo na consulta, este gasto será pago pelos pesquisadores.

Afirmo também que como responsável pelo meuo(a) que é voluntário, não receberei dinheiro pela participação no "Projeto de Registro de Diálise Peritoneal no Brasil";

Estou ciente de que qualquer dúvida adicional ou problemas relacionados ao estudo poderão ser resolvidos através dos seguintes telefones

.....
.....

Estando de acordo com tal termo, firmo aqui,



Nome: _____

Assinatura: _____

Data: ____/____/____.
