



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Medicina de Botucatu

Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica

Douglas Gonçalves Pinotti

**Peritonites por Estafilococos em Diálise Peritoneal:
Fatores de Risco e Associados à Resposta Clínica
em uma Coorte Brasileira de Pacientes Incidentes**

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

Orientador: Prof. Titular Pasqual Barretti

Coorientador: Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes

2019

Douglas Gonçalves Pinotti

**PERITONITES POR ESTAFILOCOCOS EM DIÁLISE
PERITONEAL: FATORES DE RISCO E ASSOCIADOS
À RESPOSTA CLÍNICA EM UMA COORTE
BRASILEIRA DE PACIENTES INCIDENTES**

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

Orientador: Prof. Titular *Pasqual Barretti*

Coorientador: Prof. Dr. *Thyago Proença de Moraes*

Botucatu
2019

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

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Pinotti, Douglas Gonçalves.

Peritonites por estafilococos em diálise peritoneal :
fatores de risco e associados à resposta clínica em uma coorte
brasileira de pacientes incidentes / Douglas Gonçalves
Pinotti. - Botucatu, 2019

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio
de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Pasqual Barretti
Coorientador: Thyago Proença de Moraes
Capes: 40101134

1. Peritonite - Fatores de risco. 2. Diálise peritoneal.
3. Estafilococos. 4. *Staphylococcus aureus*.

Palavras-chave: Diálise peritoneal; Estafilococos;
Peritonites.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

Não sou nada.
Nunca serei nada.
Não posso querer ser nada.
A parte isso, tenho em mim todos os sonhos do mundo.

Tabacaria, Fernando Pessoa 1928

DEDICATÓRIA

Dedico...

AOS MEUS FILHOS ENZO E LUCCA

Por me ensinarem a exercer a mágica de ser pai, todos os dias

À MINHA PEQUENA KARIN

Pelos incentivos, exemplos, broncas e por me fazer uma pessoa melhor a cada dia

Não seria o que sou, sem você.

À MINHA MÃE SONIA

Grande professora, que exerceu seu ofício em todos os momentos da minha vida, grande inspiração.

AO MEU PAI ERCÍLIO (IN MEMORIAM)

Por todos os ensinamentos que fixaram em meu DNA, quanta falta me faz....

ÀS MINHAS IRMÃS, DANIELA E DÉBORA

Pela força, estímulo e credibilidade em todos os passos de minha vida, desde os mais tenros... Amo muito vocês.

ÀS MINHAS OUTRAS IRMÃS, YÊLA E MARÍLIA

Admiração mútua, respeito e sintonia de coração

AO MEU ORIENTADOR PROF. DR. PASQUAL BARRETTI

Mestre que tudo me ensinou, finalmente conseguirá me dar alta

À MINHA FAMÍLIA

pelo incentivo constante

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À minha super equipe de trabalho:

DR. VICTOR LONGO

Grande amigo e parceiro na vida, sempre muito solícito em cobrir as minhas ausências

DRA. MARIANA,

Parceira e amiga para todos os momentos, bons e ruins

DR. MARCO CAETANO,

Referência em cultura, lucidez e discernimento da equipe, amigo de longa data, sabe ser cérebro quando sou coração.

DR. JOSÉ LUIZ SAHEB,

Um grande incentivador de minhas conquistas, amigo fiel e figura pelo qual sempre pratico minha gratidão por tudo que fez por mim.

DR. ANTÔNIO ÂNGELO LONGO,

Pioneiro e desbravador, minha eterna admiração e gratidão

À UNIDADE DE DIÁLISE DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
Local onde conheci a primeira peritonite, onde tanto aprendi e iniciei meus passos que já duram mais de vinte anos.

À UNIVERSIDADE DE ARARAQUARA UNIARA
Onde exerço o meu sonho de ser professor

AOS MEUS ALUNOS

Estímulo para meu aperfeiçoamento constante

SUMÁRIO

Resumo.....	1
Abstract	4
1. Introdução.....	6
2. Objetivo.....	10
3. Pacientes e Métodos	12
3.1 Análise estatística.....	14
4. Resultados	15
4.1 Preditores do primeiro episódio	18
4.1.1 Peritonites por ECN.....	18
4.1.2 Peritonites por <i>S. Aureus</i>	19
4.2 Preditores da não-resolução do episódio de peritonite	20
4.3 Preditores de falência da técnica após resolução do episódio de peritonite	21
4.4 Preditores de óbito relacionado à peritonite	23
5. Discussão.....	24
6. Conclusões.....	30
7. Referências Bibliográficas	32
8. Anexos	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características basais dos 389 pacientes que apresentaram um primeiro episódio de peritonite por estafilococos.....	17
Tabela 2.	Fatores associados ao risco do primeiro episódio de peritonite por estafilococos coagulase negativa - análise de sobrevivência com riscos competitivos...	18
Tabela 3.	Fatores associados ao risco do primeiro episódio de peritonite por <i>Staphylococcus aureus</i> - análise de sobrevivência com riscos competitivos..	19
Tabela 4.	Fatores associados ao risco de não resolução da peritonite- Regressão logística.....	20
Tabela 5.	Fatores associados ao risco de não resolução da peritonite-Análise multinível.....	21
Tabela 6.	Fatores preditores de falência da técnica de diálise, após resolução do primeiro episódio de peritonite. Regressão de Cox.....	22

RESUMO

A peritonite é complicação grave e responsável pela maioria dos casos de falência da técnica de diálise peritoneal (DP). Os cocos Gram-positivos são o grupo etiológico principal, sendo os estafilococos coagulase-negativa (ECN) os germes mais comuns e o *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), associado a episódios mais graves e com menor frequência de resolução. O conhecimento dos fatores de risco e dos preditores da sua evolução podem contribuir para a melhoria das estratégias de prevenção e de tratamento. **Objetivo:** Os objetivos do presente estudo foram avaliar os fatores de risco para o primeiro episódio de peritonite por estafilococos e os fatores associados à resolução e falência da técnica após resolução do episódio de peritonite, em uma grande coorte brasileira de pacientes em DP (BRAZPD). **Métodos:** De uma coorte de 5707 pacientes incidentes adultos, com mais de 90 dias de tratamento por DP, foram incluídos, entre dezembro de 2004 e novembro de 2011, aqueles que apresentaram um primeiro episódio de peritonite por *S. aureus* ou ECN. As covariáveis, potencialmente associadas aos desfechos, foram testadas em análise univariada e aquelas com $p \leq 0,10$ incluídas no modelo multivariado. **Resultados:** Durante o seguimento, 389 pacientes apresentaram um primeiro episódio de peritonite estafilocócica. Destes, 234 foram causados por *S. aureus* e 155 por ECN. Os grupos que apresentaram peritonite por *S. aureus* ou por ECN foram semelhantes para a maior parte das características basais. Entre os pacientes com peritonite por *S. aureus*, houve resolução em 190 (81,2%); falência da técnica em 41 (21,6%) e 18 óbitos (7,7%) relacionados à peritonite. Entre as peritonites por ECN, houve 127 casos curados (82,6%); 33 falências da técnica (25,8%), e 12 óbitos relacionados ao episódio (7,7%). Essas diferenças não foram estatisticamente significantes. HD prévia se associou a maior risco para a primeira peritonite por ECN (SHR= 1,45, $p=0,03$), enquanto a presença de função renal residual (FRR) (SHR=0,51, $p=0,02$) e cor de pele branca (SHR=0,76, $p=0,049$) se associaram a menor risco para as infecções por *S. aureus*. Peritonites por *S. aureus* e por ECN não diferiram quanto ao risco de não resolução e falência da técnica. A prescrição de antimicrobianos para tratamento inicial das peritonites estafilocócicas, que não a vancomicina ou cefalosporina da 1ª geração, foi fortemente associada ao risco de não-resolução (OR= 5,78, $p=0,008$). **Conclusão:** HD prévia, ausência de FRR e cor da pele não branca se associam a maior risco de

peritonite, respectivamente por ECN e por *S. aureus*. A prescrição de antimicrobianos não recomendados pelas diretrizes internacionais se associa à não resolução das peritonites.

Palavras-chave: peritonite, diálise peritoneal, *Staphylococcus aureus*, *Estafilococos coagulase-negativa*, fatores de risco, desfechos clínicos.

ABSTRACT

Peritonitis is a serious complication of peritoneal dialysis (PD) and the main cause of technique failure. Gram-positive cocci are the most frequent etiological group, coagulase-negative staphylococci (CNS) are the most common germs, and *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) is associated with more severe episodes and lower resolution rate. **Objective:** The objectives of this study were to evaluate the risk factors for the first episode of staphylococcal peritonitis, and the factors associated with resolution and technique failure after peritonitis episode resolution, in a large Brazilian cohort of PD patients (BRAZPD). **Methods:** From a cohort of 5707 adult incident patients with more than 90 days of PD treatment, between December 2004 and November 2011, those who had a first episode of *S. aureus* or CNS peritonitis were included. The covariates potentially associated with the outcomes were tested in univariate analysis and those with $p \leq 0.10$ included in the multivariate model. **Results:** During follow-up, 389 patients had a first episode of staphylococcal peritonitis. Of these, 234 were caused by *S. aureus* and 155 by CNS. The groups of patients with *S. aureus* or CNS peritonitis were similar for most baseline characteristics. Among *S. aureus* peritonitis, there was resolution in 190 (81.2%); technique failure in 41 (21.6%), and episode-related death in 18 (7.7%). In the episodes by CNS, there were 127 resolutions (82.6%); 33 technique failures (25.8%), and 12 episode-related deaths (7.7%). These differences were not statistically significant. Prior HD was associated with a higher risk for the first CNS peritonitis (SHR=1.45, $p=0.03$), while the presence of residual renal function (RRF) (SHR=0.51, $p=0.02$) and White race was associated with lower risk for *S. aureus* infections (SHR=0.76, $p=0.049$). *S. aureus* and CNS peritonitis did not differ regarding the risk of non-resolution and technique failure. The prescription of antimicrobials for initial treatment of staphylococcal peritonitis other than 1st generation vancomycin or cephalosporin was strongly associated with the risk of non-resolution (OR=5.78, $p=0.008$). **Conclusion:** Prior HD, absence of RRF and non-White race are associated with higher risk of peritonitis, respectively by CNS and *S. aureus*. The prescription of antimicrobials not recommended by international guidelines is associated with non-resolution of peritonitis.

Keywords: peritonitis, peritoneal dialysis, *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, risk factors, clinical outcomes.

1. INTRODUÇÃO

Ainda que a diálise peritoneal contínua tenha sido introduzida há cerca de quatro décadas, como terapia renal substitutiva para pacientes com doença renal crônica (DRC) avançada, seus resultados continuam a ser comprometidos pela peritonite, apesar da grande redução da incidência desse tipo de infecção, observada ao longo das últimas décadas, possível decorrência dos avanços nas técnicas de conexão e do uso de profilaxia antimicrobiana (1). A peritonite é uma complicação grave da diálise peritoneal (DP) e responsável pela maioria dos casos de falência da técnica de diálise, resultado confirmado pela análise dos dados da coorte brasileira de pacientes em DP (BRAZPD) (2), além de contribuir de forma importante com a mortalidade, mesmo após a resolução do episódio (3,4). Recentemente, Pecoits-Filho et al. (4) mostraram que a frequência de episódios de peritonite, em pacientes da coorte BRAZ-PD, se associou com risco de morte cardiovascular a longo prazo.

Os cocos Gram-positivos são o grupo etiológico principal das peritonites em DP, em todo o mundo, sendo os estafilococos coagulase-negativa (ECN) os agentes microbianos mais comuns (5), enquanto o *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) é associado a episódios mais graves (6,7). Estudos anteriores, que compararam a evolução das peritonites causada por *S. aureus* e por ECN, mostraram menor taxa de resolução e maior frequência de complicações nos episódios por *S. aureus* (7, 8). Perez-Fontan et al. (8) observaram taxa de letalidade de 15,2% para episódios causados por *S. aureus* e de apenas 0,5% para episódios por ECN. Esses achados contrastam com o perfil de sensibilidade *in vitro*, observado para esses microrganismos. Dados do nosso centro mostraram taxa de resistência de 69,5% nas infecções por ECN de apenas 11,3% nas peritonites por *S. aureus* (9,10). Além da resistência antimicrobiana, outros fatores relacionados ao agente causal podem potencialmente influenciar o prognóstico da peritonite. A produção de enzimas e toxinas é propriedade bem conhecida das espécies de estafilococos, sendo caracteristicamente presente em linhagens de *S. aureus* (10). Proteases, lipases, nucleases e colagenases convertem componentes orgânicos em nutrientes, favorecendo o crescimento bacteriano e a capacidade de invasão tecidual [10]. Toxinas produzidas por essas bactérias têm efeitos como

superantigenicidade, pirogenicidade, toxicidade, dano direto ao endotélio, entre outros (10).

Embora o *S. aureus* seja responsável por pequena proporção episódios de peritonite em DP na maior parte dos países, esse microrganismo continua a ser a principal causa dessa infecção no Brasil (11), de modo que o conhecimento dos fatores de risco e dos fatores associados à sua evolução podem contribuir, substancialmente, para a melhoria das estratégias de prevenção e de tratamento.

Existem publicados apenas três estudos (10,12,13) que descreveram, especificamente, os fatores de risco, resultados clínicos e os preditores da resposta ao tratamento nas peritonites por *S. aureus* em DP. Govindarajulu et al. (12) mostraram que o primeiro quartil de idade se associou, de modo independente, com a ocorrência de peritonites por *S. aureus*. Esses autores observaram também que os casos por *S. aureus* resistentes à metilina se associavam com risco aumentado de transferência permanente para hemodiálise (HD) e tendiam a ser associados com maior risco de hospitalização.

Szeto et al. (13) relataram que a presença de infecção no local de saída do cateter de DP e o uso recente de antibiótico se associaram à ocorrência de peritonites por *S. aureus*, enquanto o tratamento inicial com vancomicina se associou à melhor resposta primária, comparado ao tratamento com cefazolina, sendo que o tratamento adjuvante com rifampicina foi associado com um risco significativamente menor para recidiva ou repetição.

Em nosso centro, a análise dos episódios de peritonite por *S. aureus*, ocorridos em um período de 15 anos, mostrou que a presença de diabetes mellitus e a produção de beta-hemolisina foram preditores independentes da não resolução da infecção, enquanto a probabilidade de resolução foi maior entre pacientes com idades entre 41 e 60 anos, comparativamente àqueles com mais de 60 anos (10).

O grupo dos ECN compreende mais de 40 espécies bacterianas (14), algumas delas bem estabelecidas como etiologias de peritonite relacionada à DP, particularmente o *Staphylococcus epidermidis* (6,7). Ainda que infecções peritoneais por esses agentes apresentem evolução clínica mais favorável do que a relatada para os episódios causados por *S. aureus*, elevadas taxas de resistência à metilina e à oxacilina têm sido frequentemente relatadas (9,10,12, 13). Assim

como no *S. aureus*, essa resistência é mediada pelo mec A (15), um gene localizado no elemento transferível SCCmec, que permite a transmissão do traço de resistência (15). Tal condição tem implicações clínicas importantes, incluindo a restrição do uso de beta lactâmicos (5).

As duas maiores séries publicadas de peritonites por ECN confirmaram alta taxa de resistência à meticilina, de 49,5% no estudo de Szeto et al. (16) e 68% no de Fahim et al. (17). No entanto, em ambos, não houve diferenças nos desfechos dos episódios tratados com vancomicina ou com cefalosporina da primeira geração.

Em nosso centro, Camargo et al. (9) analisaram 115 episódios causados por ECN, ocorridos durante 18 anos, tendo relatado que a sensibilidade à oxacilina e uso de vancomicina como primeiro tratamento são fortes preditores da resolução da peritonite. Esses autores mostraram ainda que a presença do gene *icaAD*, associado à produção de biofilme, foi preditiva de recidiva ou repetição dos episódios. Nas três séries citadas, a proporção de casos que evoluiu com recidiva variou de 12,2 a 17%, o que pode ser decorrente da produção de biofilme, enquanto que nenhum fator inerente ao paciente teve influência na probabilidade de resolução.

2. OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram avaliar os fatores de risco para o primeiro episódio de peritonite por estafilococos (*S.aureus* e ECN), bem como os fatores associados aos desfechos resolução e falência da técnica de diálise, em uma grande coorte brasileira de pacientes em DP (BRAZPD).

3. PACIENTES E MÉTODOS

BRAZPD é um estudo nacional de coorte prospectivo multicêntrico, no qual 5707 pacientes incidentes adultos, com DRC em estágio final e mais de 90 dias de tratamento por DP, foram incluídos, entre dezembro de 2004 e novembro de 2011, com 122 centros de diálise participantes. 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 foi 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 e esclarecido.

Para o presente estudo, os critérios de inclusão foram: pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, que iniciaram tratamento por DP ao longo do recrutamento dos pacientes na coorte (pacientes incidentes) e apresentaram um primeiro episódio de peritonite por *S. aureus* ou ECN. Foram excluídos pacientes com registros clínicos incompletos. Ao início e durante o período de seguimento, os pacientes foram avaliados mensalmente pela equipe médica e de enfermagem, sendo coletados dados sobre: idade (anos), sexo, cor da pele (branca, não branca), causa da doença renal, presença de diabetes mellitus, comorbidades (doença arterial coronária, insuficiência vascular periférica), modalidade de diálise (DP ambulatorial contínua ou DP automatizada), tratamento por HD prévia (sim, não), presença de função renal residual (diurese em 24 horas \geq 100 ml ou uso de diurético) (sim, não), índice de massa corporal ($<18,5$, $18,5-25$, > 25 kg/m²), seguimento prévio por nefrologista (sim, não) renda familiar mensal em salários mínimos (0 a 2 ou >2), tempo de escolaridade (analfabeto, até 4 anos, 4-12, >12), número de pacientes no centro de diálise (tamanho do centro), ocorrência de peritonite e tratamento antimicrobiano, mudança de método dialítico e causa, e óbito.

A definição de peritonite seguiu as recomendações da *International Society for Peritoneal Dialysis* (ISPD) (5). Não-resolução foi definida como a refratariedade ao tratamento, retirada do cateter peritoneal, recidiva da infecção, transferência temporária ou definitiva para HD ou morte em consequência da peritonite. Refratariedade foi definida a manutenção dos sinais e sintomas de peritonite após cinco dias de tratamento antimicrobiano apropriado e recidiva

como a ocorrência de sinais e sintomas de peritonite dentro das primeiras quatro semanas após o término do tratamento, com resultado de cultura do efluente peritoneal positivo para o mesmo agente causal isolado inicialmente (5). Morte relacionada ao episódio de peritonite foi definida como a morte de um paciente com peritonite ativa, ou hospitalizado com peritonite, ou dentro de quatro semanas do início de um episódio de peritonite (5). Falência da técnica foi o termo utilizado para definir transferência definitiva dos pacientes para HD por qualquer motivo, excluindo-se óbito (18). A prescrição inicial de antibióticos baseou-se nas condições clínicas do paciente, de acordo com o protocolo de cada centro e os pacientes foram hospitalizados sempre que necessário.

Os desfechos analisados foram: tempo para o primeiro episódio de peritonite, resolução (cura ou não cura) do episódio e falência da técnica de DP após a resolução do primeiro episódio de peritonite. Para análise da falência da técnica, o evento primário foi definido como transferência definitiva para HD por qualquer motivo, o que significa que o paciente não retornou à DP, até o final do seguimento.

3.1 Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão ou mediana e variação interquartilica, enquanto as variáveis categóricas foram expressas como frequências ou porcentagens. Iniciamos as análises utilizando uma abordagem multinível de dois níveis, na qual os pacientes (1° nível) estavam agrupados dentro das clínicas (2° nível). No passo seguinte testamos todas as covariáveis em análise univariada e aquelas com $p \leq 0,10$ foram incluídas no modelo multivariado. Caso a razão de verossimilhança encontrada no modelo fosse maior que 0,05, indicando que a inclusão do evento randômico não acrescentava nenhuma informação importante ao modelo, optamos pelo modelo de Cox ou regressão logística.

Para a análise do tempo até o primeiro episódio de peritonite, o modelo multivariado foi ajustado para a presença de riscos competitivos, como proposto por Fine e Gray (19). Significância estatística foi estabelecida no valor de $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa STATA 14.0

4. RESULTADOS

Entre dezembro de 2004 e novembro de 2011, 389 pacientes da coorte BRAZPD apresentaram um primeiro episódio de peritonite causada por estafilococos (*S. aureus* ou ECN). As características desses pacientes estão apresentadas na tabela 1. A descrição das características gerais da coorte completa foram relatadas em publicação prévia (2). A tabela 1 mostra que as características dos conjuntos de pacientes que apresentaram peritonite por *S. aureus* ou por ECN são semelhantes, exceto quanto às variáveis idade, HD prévia e FRR, observando-se média de idade significativamente menor, maior porcentagem de pacientes com FRR e menor proporção de pacientes não tratados previamente por HD, entre aqueles com peritonite por *S. aureus*.

Dos 389 episódios de peritonite, 234 foram causados por *S. aureus* e 155 por ECN. A respeito do tratamento da peritonite, o antibiótico usado para cobertura da infecção estafilocócica foi a vancomicina, em 158 (40,6%) casos, seguido por cefalosporina da 1ª geração em 128 (32,1%), pela associação entre cefalosporina da 1ª geração e vancomicina em 44 casos (11,3%), enquanto outros protocolos, que não previam o uso de vancomicina ou de cefalosporina da 1ª geração, foram utilizados em 62 episódios (15,9%).

Para os episódios causados por *S. aureus*, o tratamento utilizado foi a vancomicina, em 84 (35,6%) casos, seguido por cefalosporina da 1ª geração em 80 (34,1%), pela associação entre cefalosporina da 1ª geração e vancomicina em 27 casos (11,5%), enquanto outros antimicrobianos que não a vancomicina ou cefalosporina da 1ª geração, foram utilizados em 42 episódios (17,9%). Nos casos de peritonite por ECN, o tratamento utilizado foi a vancomicina, em 74 (47,7%) casos, seguido por cefalosporina da 1ª geração em 80 (10,3%), pela associação entre cefalosporina da 1ª geração e vancomicina em 16 casos (10,3%), enquanto protocolos sem vancomicina ou cefalosporina da 1ª geração foram utilizados em 20 episódios (12,9%).

Entre os pacientes com peritonite por *S. aureus*, houve resolução (cura) em 190 (81,2%); falência da técnica após resolução do episódio em 41 (21,6%), sendo 12 casos por falência de ultrafiltração e 29 por nova peritonite. Óbito relacionado ao episódio ocorreu em 18 (7,7%) pacientes. Nos episódios causados por ECN, houve 127 casos curados (82,6%); 33 falências da técnica

(25,8%), sendo nove por falência de ultrafiltração e 24 por nova peritonite. Houve 12 óbitos relacionado ao episódio (7,7%). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os episódios causado por *S. aureus* e ECN para a frequência dos desfechos não-resolução ($p=0,93$), óbito relacionado ao episódio (0,33) e falência da técnica (0,40).

Tabela1. Características basais dos 389 pacientes que apresentaram um primeiro episódio de peritonite por estafilococos

	Pacientes com peritonites por <i>Staphylococcus aureus</i> (n = 234)	Pacientes com peritonites por estafilococos coagulase-negativa (n=155)	p
Idade (anos)	57.9 ± 16,1	61,5 ± 14,8	0,02
Índice de massa corporal (kg/m²)			0,82
< 18,5	18 (7,7)	12 (7,7)	
18,5 a 25	119 (50,8)	74 (47,7)	
> 25	97 (41,4)	69 (44,5)	
Doença arterial coronariana (Sim)	54 (23,1)	26 (16,8)	0,13
Diabetes melittus (Sim)	114 (48,7)	70 (45,2)	0,49
Renda familiar > 2 salários mínimos (Sim)	90 (38,5)	59 (38,1)	0,94
Sexo (masculino)	108 (46,1)	75 (48,4)	0,67
Anos de escolaridade formal (< 4anos)	160 (68,4)	111 (71,6)	0,50
Doença arterial periférica (Sim)	49 (20,9)	39 (25,2)	0,33
Cuidados pré-diálise (Sim)	128 (54,7)	93 (60,0)	0,30
Hemodiálise prévia (Sim)	113 (48,3)	52 (33,5)	0,04
Doença renal primária			0,08
Diabetes melittus	101 (43,2)	53 (34,2)	
Hipertensão arterial	26 (11,1)	26 (16,8)	
Glomerulonefrite	27 (17,8)	15 (9,7)	
Outras/desconhecidas			
Cor da pele (branca)	133 (56,8)	99 (63,9)	0,17
Função renal residual (Sim)	171 (73,1)	95 (61,3)	0,01
Modalidade de diálise (DPA)	86 (56,6%)	119 (51,5%)	0,37

DPA=diálise peritoneal automatizada

4.1 Preditores do primeiro episódio de peritonite

4.1.1 Peritonites por ECN

A tabela 2 expressa os fatores avaliados quanto à sua associação com o risco do primeiro episódio, considerado pelo tempo até o primeiro episódio de peritonite. As variáveis idade, HD prévia e cuidados pré-dialíticos foram incluídas no modelo múltiplo por apresentarem $p \leq 0,10$, na análise uni variada. Porém, a análise multivariada mostrou que o único fator, independentemente associado ao risco do primeiro episódio de peritonite, foi HD prévia, de modo que pacientes tratados previamente por essa modalidade dialítica tiveram maior risco. (SHR =1,45 [1,15-2,44], $p=0,03$).

Tabela 2. Fatores associados ao risco do primeiro episódio de peritonite por estafilococos negativo - análise de sobrevivência com riscos competitivos

	Univariada		Multivariada	
	SHR (IC 95%)	p	SRH (IC 95%)	p
Idade (anos)	1,11 (1,002-1,021)	0,02	1, 9 (0.999-1.020)	0,07
Índice de massa corporal (kg/m²) (vs. 18,5 a 25)				
< 18,5	1,31 (0,72-de)	0,38		
> 25	1,17 (0,85-1.62)	0,34		
Tamanho do centro	1,0 (0.999-1.002)	0,17		
Doença arterial coronariana (Sim)	0,72 (0,47-1.09)	0,12		
Diabetes mellitus (Sim)	1,10 (0,80-1,50)	0,56		
Renda familiar > 2salários mínimos (Sim)	0,82 (0,59-1.13)	0,22		
Sexo (masculino)	1, 9 (0,80-1.49)	0,59		
Anos de escolaridade formal (vs.>12 anos)				
Analfabetismo	0,80 (0,39-1.66)	0,55		
Até 4 anos	0,92 (0,53-1,61)	0,78		
4 a 12 anos	0,62 (0,33-1,17)	0,14		
Doença arterial periférica (Sim)	1,30 (0,90-1,86)	0,15		
Cuidados pré-diálise (Sim)	1,32 (0,96-1.82)	0,09	1,20 (0,86-1,68)	0,28
Hemodiálise prévia (Sim)	1,45 (1,17-2,29)	0,01	1,45 (1,15-2,44)	0,03
Cor da pele (branca)	1, 5 (0,76-1.45)	0,77		
Função renal residual (Sim)	0,82 (0,59-1.13)	0,22		
Modalidade de diálise (DPA)	1,07 (0,95-1,20)	0,24		

DPA=diálise peritoneal automatizada SHR= sub-hazard ratio

4.1.2 Peritonites por *S. aureus*

Os preditores do risco para o primeiro episódio de peritonite por *S. aureus* são expressos na tabela 3. Nesta, pode-se observar que as variáveis diabetes mellitus, renda familiar, escolaridade, cor da pele e ausência de FRR foram incluídas no modelo múltiplo, por apresentarem $p \leq 0,10$ à análise univariada. No entanto, a análise multivariada mostrou que apenas as variáveis cor da pele e FRR se associaram ao risco de peritonite. Pacientes brancos tiveram menor risco (HR=0.76 [0.58-0.99], $p=0,049$), enquanto aqueles com FRR apresentaram risco diminuído (HR=0,51 [0.29-0,93], $p=0,02$).

Tabela 3. Fatores associados ao risco do primeiro episódio de peritonite por *Staphylococcus aureus*- análise de sobrevivência com riscos competitivos

	Univariada		Multivariada	
	SRH (IC95%)	p	SRH (IC95%)	p
Idade (anos)	0,995 (0.988-1.003)	0,32		
Índice de massa corporal (kg/m²) (vs. 18,5 a 25)				
< 18,5	1,21 (0,74-1,97)	0,44		
> 25	1, 2 (0,78-1,33)	0,89		
Tamanho do centro	0,999 (0.998-1.001)	0,43		
Doença arterial coronariana (Sim)	1, 8 (0,80-1.46)	0,62		
Diabetes mellitus (Sim)	1,27 (0,99-1,64)	0, 6		
Renda familiar (> 2salários mínimos)	0,80 (0,62-1,04)	0,10	0,77 (0,59-1,01)	0,06
Sexo (masculino)	0,99 (0,77-1,28)	0,97		
Anos de escolaridade formal (vs > 12 anos)				
Analfabetismo	1,61 (0,91-2.85)	0,11		
Até 4 anos	0,97 (0,58-1,61)	0,90		
4 a 12 anos	0,27 (0,57-1.68)	0,93		
Doença arterial periférica (Sim)	1, 1 (0,74-1.38)	0,93		
Cuidados pré-diálise (Sim)	1, 6 (0,82-1.37)	0,63		
Hemodiálise prévia (Sim)	1,03 (0,80-1,33)	0,82		
Cor da pele (branca)	0,77 (0,59-0,99)	0,04	0,76 (0,58-0,99)	0,049
Função renal residual (Sim)	0,51 (0,28-0,91)	0,01	0,51 (0,29-0,93)	0,02
Modalidade de diálise (DPA)	0,98 (0,92-1,17)	0,22		

DPA=diálise peritoneal automatizada SHR= sub-hazard ratio.

4.2 Preditores da não-resolução do episódio de peritonite

Setenta e dois pacientes apresentaram falha na resposta ao tratamento, resultando em taxa de não resolução de 19,7%. As variáveis IMC < 18,5, cuidados pré-diálise, FRR, uso de vancomicina, não uso de vancomicina ou cefalosporina apresentaram valor de $p \leq 0,10$ na análise univariada e assim foram incluídos no modelo múltiplo. Na análise multivariada, a presença de FRR foi único fator independente preditivo do desfecho, associando-se a menor risco de não-resolução (OR=0,49 [0.27-0.89], $p=0,02$) (tabela 4). Episódios causados por *S. aureus* não mostraram diferença significativa quanto ao risco de não-resolução, comparando-se às infecções por ECN (OR=0,82 [0,48-1,42] $p=0,48$)

Tabela 4. Fatores associados ao risco de não resolução da peritonite- Regressão logística

Etiologia (versus estafilococos coagulase negativa)	Univariada		Multivariada	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,82 (0,48-1,42)	0,48		
Idade (anos)	1,005 (0,99-1,023)	0,50		
Índice de massa corporal (kg/m²) (vs. 18,5 a 25)				
< 18,5	2,13 (0,86-5,30)	0,10	1,64 (0,65-4,13)	0,29
> 25	0,82 (0,46-1,44)	0,48	0,85 (0,48-1,50)	0,58
Tamanho do centro	0,997 (0,99-1,001)	0,25		
Doença arterial coronariana (Sim)	0,81 (0,41-1,59)	0,54		
Diabetes (Sim)	1,14 (0,67-1,9)	0,63		
Renda familiar (> 2salários mínimos)	0,74 (0,43-1,29)	0,29		
Sexo (masculino)	0,81 (0,48-1,39)	0,45		
Anos de escolaridade formal (versus > 12 anos)				
Analfabetismo	0,79 (0,23-2,66)	0,70		
até 4 anos	0,74 (0,27-2,07)	0,57		
4 a 12 anos	0,60 (0,19-1,86)	0,38		
Doença arterial periférica (Sim)	1,10 (0,59-2,04)	0,77		
Cuidados pré-diálise (Sim)	0,60 (0,35-1,04)	0,07	0,71 (0,41-1,23)	0,23
Hemodiálise prévia (Sim)	1,04 (0,60-1,80)	0,88		
Cor da pele (branca)	0,93 (0,53-1,64)	0,80		
Função renal residual (Sim)	0,43 (0,25-0,77)	0,04	0,49 (0,27-0,89)	0,02
Antibiótico (versus cefalosporina da 1ª geração)				
Vancomicina	2,2 (0,97-4,20)	0,60		
Cefalosporina da 1ª geração + vancomicina	1,72 (0,64-4,62)	0,28		
Nem cefalosporina da 1ª geração nem vancomicina	2,34 (1,03-5,29)	0,04	2,9 (0,92-4,71)	0,08
Modalidade da diálise (DPA)	0,90 (0,69-1,18)	0,47		

DPA=diálise peritoneal automatizada OR= odds ratio.

Na análise multivariada multinível, apenas o uso de outro antimicrobiano, que não a vancomicina ou cefalosporina da 1ª geração, independentemente associados à não-resolução com aumento de 5,8 vezes do risco para esse desfecho (OR=5.78 [1.58-21.22], p=0,008) (tabela 5).

Tabela 5. Fatores associados ao risco de não resolução da peritonite- Análise multinível

	OR (IC95%)	p
Etiologia (vs. estafilococos coagulase negativa)		
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,33 (0,59-3,01)	0,49
Índice de massa corporal (kg/m²) vs. 18,5 a 25		
< 18,5	1,71 (0,67-4,36)	0,26
> 25	0,81 (0,46-1,43)	0,47
Cuidados pré-diálise (Sim)	0,71 (0,40-1,24)	0,23
Função renal residual (Sim)	1,07 (0,33-3,49)	0,91
Antibiótico (versus cefalosporina da 1ª geração)		
Vancomicina	3,06 (0,90-10,48)	0,07
Cefalosporina da 1ª geração + vancomicina	2,25 (0,48-10,59)	0,30
Nem cefalosporina da 1ª geração nem vancomicina	5,78 (1,58-21,22)	0,008

OR= odds ratio.

4.3 Preditores de falência da técnica após resolução do episódio de peritonite

Entre os pacientes que apresentaram resolução do episódio de peritonite, 74 evoluíram, posteriormente, com falência da técnica de DP. À análise uni variada, nenhum dos fatores testados apresentou valor de $p \leq 0,1$, quanto à associação com esse desfecho. Mesmo assim foi construído modelo múltiplo, com as variáveis sexo, nível educacional, cuidados pré-diálise e grupo etiológico, não se observando, à análise multivariada, associação entre nenhum desses fatores e o risco de falência da técnica. Episódios causados por *S. aureus* não mostraram diferença significativa quanto ao risco de falência da técnica, comparando-se às infecções por ECN (tabela 6).

Tabela 6. Fatores preditores de falência da técnica de diálise, após resolução do primeiro episódio de peritonite. Regressão de Cox.

Etiologia (vs estafilococos coagulase negativa)	Univariada		Multivariada	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,94	0,79		
Idade (anos)	0,992 (0.977-1.008)	0,37		
Índice de massa corporal (kg/m²) (vs. 18,5 a 25)				
< 18,5	0,86 (0,25-2,90)	0,81		
> 25	1,24 (0,80-1,9)	0,34		
Tamanho do centro	0,998 (0.995-1.001)	0,29		
Doença arterial coronariana (Sim)	1, 9 (0,66-1,81)	0,73		
Diabetes (Sim)	1,16 (0,76-1,78)	0,48		
Renda familiar (> 2salários mínimos)	0,76 (0,48-1.19)	0,23		
Sexo (masculino)	1,40 (0,90-2.18)	0,13	1,47 (0,94-2,32)	0,09
Anos de escolaridade formal (vs. > 12 anos)				
Analfabetismo	2,44 (0,73-8.22)	0,15	2,75 (0,79-9.57)	0,11
até 4anos	2,18 (0,74-6.38)	0,15	2,32 (0,77-6.95)	0,13
4 a 12 anos	1,78 (0,58-5.49)	0,31	1,83 (0,59-5.72)	0,29
Doença arterial periférica (Sim)	0,78 (0,45-1.37)	0,39		
Cuidados pré-diálise (Sim)	0,65 (0,42-1,00)	0, 5	0,71 (0,45-1,11)	0,13
Hemodiálise prévia (Sim)	1,08 (0,68-1,73)	0,74		
Cor da pele (branca)	0,87 (0,55-1,36)	0,54		
Função renal residual (Sim)	1,17 (0,68-2.01)	0,57		
Antibiótico (vs. cefalosporina da 1^a geração)				
Vancomicina	1,33 (0,76-2.34)	0,31		
Cefalosporina da 1 ^a geração + vancomicina	1,55 (0,74-3.24)	0,25		
Nem cefalosporina da 1 ^a geração nem vancomicina	0,60 (0,26-1.34)	0,21		
Modalidade da diálise (DPA)	1,08 (0,83-1,39)	0,58		

DPA=diálise peritoneal automatizada HR= Hazard risk.

4.4 Preditores de óbito relacionado à peritonite

A análise dos preditores de óbito foi prejudicada pelo pequeno número de desfechos. Considerando-se, apenas, a variável grupo etiológico, observou-se que o risco de óbito foi semelhante entre os episódios causados por *S. aureus*, em comparação aos causados por e ECN (HR 1,39 [0,77-2,51] p=0,27).

5. DISCUSSÃO

Entre 2004 e 2011, período de seguimento desta coorte, entre 5707 pacientes incidentes com mais de 90 dias de tratamento por DP, houve 2405 episódios de peritonite, sendo que 4210 dos pacientes não apresentaram nenhum episódio. Assim, 1497 indivíduos tiveram pelo menos o primeiro episódio (4). Na coorte BRAZPD, resultados prévios mostraram que o *S. aureus* é o agente etiológico mais frequente, correspondendo a cerca de 17% dos casos, seguido pelos ECN, em cerca de 13%, de modo que essas etiologias são responsáveis por cerca de 30% dos episódios (20). Assim, a amostra de 389 pacientes deste estudo, correspondem a 26% dos casos de peritonites entre os pacientes que tiveram seu primeiro episódio por *S. aureus* ou ECN, o que é compatível com resultados previamente publicados e permite afirmar que a presente casuística é representativa da coorte, em análise.

Os resultados desta pesquisa mostraram que os fatores de risco para o primeiro episódio de peritonite foram o tratamento prévio por HD, entre os pacientes com infecções por ECN, enquanto nos acometidos por peritonites por *S. aureus* o risco foi menor entre aqueles de cor da pele não branca e com FRR. Em relação, aos fatores associados à não resolução do episódio de peritonite, observou-se que a presença de FRR foi preditora de menor risco de não resolução. No entanto, após ajuste pela abordagem multinível observou-se que apenas o uso de outros antimicrobianos, que não a vancomicina ou cefalosporina da 1ª geração foi associada ao desfecho, com aumento de cerca de cinco vezes no risco de não resolução. Não foram detectados fatores associados à falência da técnica de DP, após resolução do episódio. O risco para os desfechos não resolução, falência da técnica e óbito não diferiram entre as infecções causadas por *S. aureus* e por ECN.

Os fatores de risco para peritonites por ECN foram avaliados por Fahim et al. (17) em uma série com elevado número de pacientes. Esses autores, utilizando os dados do registro da Austrália e Nova Zelândia (ANZDATA) relataram que menores taxas de peritonites por ECN foram associadas de forma independente à origem racial asiática, encaminhamento precoce para uma unidade nefrológica e tratamento com DPA. No presente estudo, o tratamento prévio com HD se associou à maior risco para peritonite por ECN. Em estudo de revisão sistemática com metanálise, Smart et al. (21) relataram que o encaminhamento precoce para o nefrologista se associou à maior captação de pacientes para início de tratamento

dialítico por DP. Ainda que, no presente estudo, a ocorrência ou não de cuidados pré-dialíticos não tenha sido preditor do risco de peritonite por ECN, é possível que os pacientes que realizaram HD prévia tenham sido encaminhados mais tardiamente para o centro nefrológico, justificando o resultado aqui encontrado.

Fatores de risco para peritonites por *S. aureus*, em coorte com grande número de pacientes foram avaliados somente em dois estudos. Govindarajulu et al. (12), com base no registro ANZDATA, observaram que apenas o primeiro quartil de idade se associou a maior risco, enquanto Szeto et al. (13) relataram que a presença de infecção do óstio de saída do cateter peritoneal e o uso recente de antibióticos aumentavam o risco para essas infecções. No presente estudo, a presença de FRR e cor da pele branca se associaram a menor risco. A associação entre FRR e redução do risco de peritonite, aqui relatada, é compatível com estudo de Hong-Kong, publicado por Szeto et al. (22), em 1999, e com o estudo coreano de Han et al (23) de 2007, ambos com reduzido número de pacientes. Esses autores propuseram que o estado imunológico e nutricional, favorecidos pela presença de FRR, pudesse conferir proteção quanto ao desenvolvimento de peritonites em DP. A cor da pele branca associou-se a menor risco de peritonite, confirmando resultados prévios; cor da pele não branca foi identificada várias vezes como fator de risco de peritonite (11, 24,25). A associação com risco mais baixo de peritonite foi ajustada a possíveis fatores de confusão, como escolaridade ou renda familiar. Contudo, a influência de outros fatores sociais não analisados, como condições sanitárias, não pode ser excluída.

Variáveis, como modalidade de diálise, presença de diabetes mellitus e sexo não foram preditores do risco de peritonites, confirmando dados prévios da própria coorte BRAZPD (11,26). No entanto, tamanho do centro e escolaridade, em publicação prévia, abrangendo os anos de 2004 a 2007 dessa mesma coorte foram associados ao risco, o que foi confirmado em publicação envolvendo o período até 2011 (11,27). Talvez, diferenças amostrais possam justificar a discrepância entre os resultados, visto que as publicações citadas tratam de peritonites por todas as etiologias e não apenas por estafilococos. Ademais, na coorte BRAZPD, cerca de 40% dos episódios são com cultura negativa, o que difere da presente casuística.

Previamente, apenas três estudos avaliaram os desfechos resolução e falência da técnica após peritonites por *S. aureus* e por ECN. Govindarajulu et al. (12) mostraram que a resistência à metilina se associou à maior frequência de remoção do cateter e óbito, enquanto Szeto et al. (13) observaram que o uso de vancomicina se associou à maior frequência de cura primária, enquanto a terapia adjuvante com rifampicina foi associada com menor risco de recidiva. Em nosso centro, como citado anteriormente, Camargo et al. (9) encontraram que a presença de diabetes mellitus e a produção de beta-hemolisina foram preditores de não resolução da infecção, enquanto a probabilidade de cura foi maior entre pacientes com idades entre 41 e 60 anos, comparativamente àqueles com mais de 60 anos.

Este estudo traz um resultado não previamente publicado, a associação entre o uso de antimicrobianos que não vancomicina ou cefalosporina da 1ª geração e maior risco de não resolução do episódio de peritonite estafilocócica. Esses antibióticos têm sido, ao longo de décadas, indicados para a cobertura de bactérias Gram positivas nas infecções peritoneais relacionadas à DP (28,29) e têm propriedades farmacodinâmicas adequadas para uso intraperitoneal (28, 29) e eficácia comprovada nessas infecções, a depender da sensibilidade antimicrobiana (9, 29). Conforme as diretrizes da ISPD, a escolha do tratamento inicial deve tomar por base as características de sensibilidade *in vitro* de cada centro de diálise (5). O risco aumentado em mais de cinco vezes de não resolução do episódio, associado ao uso de outros antibióticos, reforça a pertinência do estrito seguimento das diretrizes propostas pela ISPD.

Nossos resultados mostraram que o uso da vancomicina não diferiu estatisticamente da cefalosporina da 1ª geração em relação ao desfecho não resolução, o que está de acordo com resultados da mais recente revisão sistemática de estudos clínicos prospectivos e controlados (31) e de metanálise proporcional de estudos clínicos prospectivos e controlados e séries de casos, publicados por nosso grupo (32).

De modo não esperado e em discordância com diversos estudos prévios (6-8), não houve diferença significativa entre o risco de não resolução entre os episódios por *S. aureus* e por ECN. Ainda que este resultado seja de difícil

explicação, aspectos ligados ao paciente, à etiologia e ao tratamento podem ser levados em conta para tanto.

Considerando as características basais dos grupos de pacientes, pôde-se observar que aqueles que apresentaram peritonite por *S. aureus* tinham menor média de idade e maior porcentagem de pacientes com FRR, que aqueles com peritonite por ECN. Essa condição pode ter atenuado, no grupo de pacientes com peritonites por *S. aureus*, a maior agressividade desse tipo de infecção.

Há que se considerar que houve grande frequência do uso de vancomicina, prescrita em cerca de 47% das peritonites por *S. aureus* e 58% daquelas por ECN. Sabe-se que tem sido observado no Brasil e em outros países elevada e crescente prevalência de ECN meticilino-resistentes (9), o que pode justificar a alta taxa de resolução (>80%) dessas infecções, observada nesta casuística. Resultados do nosso centro mostraram que a sensibilidade à oxacilina é forte preditor de resolução de episódios de peritonite por ECN (9). Por sua vez, ainda que a proporção de episódios de peritonite por *S. aureus* meticilino-resistentes seja baixa (7,10), sabe-se que a maior gravidade desses episódios depende de fatores patogênicos produzidos pela bactéria (10). Nesta coorte não foi possível o registro de dados referentes à sensibilidade antimicrobiana e tampouco aos critérios de escolha do tratamento inicial. É assim, possível, que casos mais graves de peritonite por *S. aureus*, tenham sido preferencialmente tratados com vancomicina, o que pode ter atenuado o curso clínico dessas infecções.

Dados prévios da coorte BRAZPD mostraram que a prevalência de peritonites com cultura negativa, no Brasil, é de aproximadamente 40% (11,19). Peritonites com cultura negativa, são creditadas a episódios por germes raros de difícil cultivo e por cocos Gram positivos que não apresentaram crescimento *in vitro*, destacando-se os ECN (33). Resultados de Fahim et al. (34) mostraram que tais episódios tem curso clínico mais favorável, em comparação às infecções com cultura positiva. Assim, não se pode descartar que, na presente pesquisa, um grande número de episódios de peritonites por ECN que não tenham sido identificados, tenha sido registrado como cultura negativa e que potencialmente teriam menor gravidade que aqueles por *S. aureus*. Explicação semelhante pode ser sugerida, quanto à

ausência de diferenças entre peritonites por *S. aureus* e ECN, em relação aos desfechos óbito e falência da técnica após resolução do episódio.

No presente estudo, nenhum fator foi preditor de falência da técnica. Dados prévios da coorte BRAZPD mostraram que centros com maior número de pacientes e idade menor que 65 anos foram preditores de menor risco de falência da técnica. Esses resultados estão de acordo com recente publicação do registro ANZDATA, envolvendo mais de 16000 pacientes tratados entre 2000 e 2014 (35). No entanto, ambos os estudos se referem à totalidade da coorte e não apenas aos pacientes com primeiro episódio de peritonite estafilocócica.

Este estudo tem várias limitações, além das inerentes a um estudo observacional, destacando-se a falta de registro adequado de característica microbiológicas, como a resistência bacteriana; a ausência de informações sobre os critérios de tratamento, ao lado de dados quantitativos sobre a função renal residual. Como aspectos positivos, há que se mencionar que se trata do primeiro estudo latino-americano abordando especificamente as peritonites estafilocócicas, em relação aos fatores de risco e associados à resposta ao tratamento, em coorte prospectiva com grande número de pacientes. De forma inédita, mostrou que o uso de esquemas terapêuticos para peritonites em DP não recomendados pela ISPD se associa a risco elevado de não resolução.

6. CONCLUSÕES

HD prévia foi fator de risco para a primeira peritonite por ECN em pacientes em DP, enquanto a presença de FRR e cor de pele branca se associaram a menor risco para as infecções por *S. aureus*. Peritonites por *S. aureus* e por ECN não diferiram quanto ao risco de não resolução, falência da técnica e óbito. A utilização de antimicrobianos para tratamento das peritonites estafilocócicas, que não a vancomicina ou cefalosporina da 1ª geração é fortemente associada ao risco de insucesso terapêutico.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davenport A: Peritonitis remains the major clinical complication of peritoneal dialysis: the London, UK, peritonitis audit 2002-2003. *Perit Dial Int* 2009; 29: 297-302.
2. 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.
3. Boudville N, Kemp A, Clayton P, Lim W, Badve SV, Hawley CM, McDonald SP, Wiggins KJ, Bannister KM, Brown FG, Johnson DW. Recent peritonitis associates with mortality among patients treated with peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:1398-405.
4. Pecoits-Filho R, Yabumoto FM, Campos LG, Moraes TP, Figueiredo AE, Olandoski M, Shimakura SE, Barretti P. Peritonitis as a risk factor for long-term cardiovascular mortality in peritoneal dialysis patients: The case of a friendly fire? *Nephrology (Carlton)* 2018; 23:253-258.
5. Li PK, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, Fish DN, Goffin E, Kim YL, Salzer W, Struijk DG, Teitelbaum I, Johnson DW. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. *Perit Dial Int* 2016; 10:481-508.
6. Peacock SJ, Howe PA, Day NP, Crook DW, Winearls CG, Berendt AR. Outcome following staphylococcal peritonitis. *Perit Dial Int* 2000; 20: 215-219.
7. de Lourdes Ribeiro de Souza da Cunha M, AC, Fioravante AM, Neves Batalha JE, Teixeira Caramori JC, P. Predictive factors of outcome following staphylococcal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol.* 2005; 64:378-382.
8. Perez Fontan M, Rodriguez-Carmona A, Garcia-Naveiro R, Rosales M, Villaverde P, Valdes F: Peritonitis-related mortality in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2005; 25: 274-84.

9. Camargo CH, Cunha Mde L, Caramori JC, Mondelli AL, Montelli AC, Barretti P. Peritoneal dialysis-related peritonitis due to coagulase-negative Staphylococcus: a review of 115 cases in a Brazilian center. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9:1074-1078
10. Barretti P, Moraes TM, Camargo CH, Caramori JC, Mondelli AL, Montelli AC, da Cunha Mde L. Peritoneal dialysis-related peritonitis due to Staphylococcus aureus: a single-center experience over 15 years. *PLoS One*. 2012; 7:e31780.
11. 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.
12. Govindarajulu S, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Rosman JB, Wiggins KJ, Bannister KM, Johnson DW. Staphylococcus aureus peritonitis in Australian peritoneal dialysis patients: predictors, treatment, and outcomes in 503 cases. *Perit Dial Int* 2010; 30: 311-319.
13. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, Law MC, Chung KY, Yu S, Leung CB, Li PK. Staphylococcus aureus peritonitis complicates peritoneal dialysis: review of 245 consecutive cases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 245-251.
14. Euzéby JP: List of prokaryotic names with standing in nomenclature - genus Staphylococcus. Available at: <http://www.bacterio.net/s/staphylococcus.html>. Accessed August 1, 2019.
15. Martins A, Cunha ML: Methicillin resistance in Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci: Epidemiological and molecular aspects. *Microbiol Immunol* 2007; 51: 787-795.
16. Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, Lau MF, Law MC, Chung KY, Leung CB, Li PK: Coagulase negative staphylococcal peritonitis in peritoneal dialysis patients: Review of 232 consecutive cases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 91-97.

17. Fahim M, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Rosman JB, Wiggins KJ, Bannister KM, Johnson DW: Coagulase-negative staphylococcal peritonitis in Australian peritoneal dialysis patients: Predictors, treatment and outcomes in 936 cases. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3386-3392.
18. Chen JHC, Johnson DW, Hawley C, Boudville N, Lim WH. Chen JHC, Johnson DW, Hawley C, Boudville N, Lim WH. *Sci Rep.* 2018; 5:8:3980.
19. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999; 94: 494-509.
20. de Moraes TP, Olandoski M, Caramori JC, Martin LC, Fernandes N, Divino-Filho JC, Pecoits-Filho R, Barretti P. Novel predictors of peritonitis-related outcomes in the BRAZPD cohort. *Perit Dial Int* 2014; 34:179-187.
21. Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD007333.
22. Szeto CC, Lai KN, Wong TY, Law MC, Leung CB, Yu AW, Li PK. Independent effects of residual renal function and dialysis adequacy on nutritional status and patient outcome in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:1056-1064.
23. Han SH, Lee SC, Ahn SV, Lee JE, Kim DK, Lee TH, Moon SJ, Kim BS, Kang SW, Choi KH, Lee HY, Han DS. Reduced residual renal function is a risk of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:2653-2658.
24. 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.
25. Chow KM, Szeto CC, Leung CB, Kwan BC, Law MC, Li PK: A risk analysis of continuous ambulatory peritoneal dialysis related peritonitis. *Perit Dial Int* 2005; 25: 374-379.

26. Beduschi Gde C, Figueiredo AE, Olandoski M, Pecoits-Filho R, Barretti P, de Moraes TP. Automated Peritoneal Dialysis Is Associated with Better Survival Rates Compared to Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis: A Propensity Score Matching Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0134047.
27. 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.
28. Blunden M, Zeitlin D, Ashman N, Fan SLS. Single UK centre experience on the treatment of PD peritonitis-antibiotic levels and outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1714-1719.
29. Keane WF, Everett ED, Golper TA, Gokal R, Halstenson C, Kawaguchi Y, Riella M, Vas S, Verbrugh HA. Peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations. 1993 update. The Ad Hoc Advisory Committee on Peritonitis Management. International Society for Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 1993; 13: 14-28.
30. Barretti P, Doles JV, Pinotti DG, El Dib RP. Evidence-based medicine: An update on treatments for peritoneal dialysis-related peritonitis. *World J Nephrol* 2015; 4:287-294.
31. Wiggins KJ, Johnson DW, Craig JC, Strippoli GF. Treatment of peritoneal dialysis-associated peritonitis: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 967-988.
32. Barretti P, Doles JV, Pinotti DG, El Dib R. Efficacy of antibiotic therapy for peritoneal dialysis-associated peritonitis: a proportional meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2014; 14:445.
33. Bunke M, Brier ME, Golper TA. Culture-negative CAPD peritonitis: The Network 9 Study. *Adv Perit Dial* 1994; 10:174-178.

34. Fahim M, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Rosman JB, Wiggins KJ, Bannister KM, Johnson DW. Culture-negative peritonitis in peritoneal dialysis patients in Australia: predictors, treatment, and outcomes in 435 cases. *Am J Kidney Dis.* 2010 55:690-697.
35. See EJ, Johnson DW, Hawley CM, Pascoe EM, Badve SV, Boudville N, Clayton PA, Sud K, Polkinghorne KR, Borlace M, Cho Y. Risk Predictors and Causes of Technique Failure Within the First Year of Peritoneal Dialysis: An Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA) Study. *Am J Kidney Dis* 2018; 72:188-197.

8. ANEXOS



unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu

Telefone: (14) 3880.1608/3880.1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br/graziela.nogueira@unesp.br

Endereço: Chácara Buttignolli s/n – Rubião Júnior – Botucatu – SP

CEP: 18618-970

Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos



Registrado na CONEP em 30/04/1997

Botucatu, 12 de maio de 2017

Prezado Senhor,

Em atendimento à solicitação contida no documento apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, referente à alteração de título do subprojeto: "Peritonites por Staphylococcus aureus em diálise peritoneal: Fatores de risco e associados à resposta clínica em uma coorte brasileira de pacientes incidentes.", que faz parte do projeto aprovado: "Estudo Multicêntrico Brasileiro de Diálise Peritoneal (BRAZ-PD)", Pesquisador Principal Profa. Adj Jacqueline Teixeira Caramori, para: "Peritonites por estafilococos em diálise peritoneal: Fatores de risco e associados à resposta clínica em uma coorte brasileira de pacientes incidentes", informo que encontra-se aprovada.

Título Original: "Estudo Multicêntrico Brasileiro de Diálise Peritoneal (BRAZ-PD)."

Pesquisador Principal: Profa. Adj. Jacqueline Teixeira Caramori

Título atual Subprojeto: "Peritonites por estafilococos em diálise peritoneal: Fatores de risco e associados à resposta clínica em uma coorte brasileira de pacientes incidentes."

Pesquisador Principal: Douglas Gonçalves Pinotti

Orientador: Prof. Adj. Pasqual Barretti

Protocolo CEP: nº 1795/2005 (anterior à Plataforma Brasil)

Aprovação do CEP: 02 de maio de 2005

No entanto, informo que ao final do estudo, seja encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa, o "Relatório Final de Atividades", para encerramento.

Atenciosamente,


Profa. Dra Silvana Andrea Molina Lima

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Ilustríssimo Senhor

Prof. Adj Pasqual Barretti

Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP