



BRUNELLE BRUNA SCAVELLO COELHO FEREZIN

**Fatores associados à acidose metabólica: uma comparação entre
pacientes com doença renal crônica em diálise peritoneal e em
hemodiálise**

São Paulo

2020

BRUNELLE BRUNA SCAVELLO COELHO FEREZIN

**Fatores associados à acidose metabólica: uma comparação entre
pacientes com doença renal crônica em diálise peritoneal e em
hemodiálise**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós -
Graduação em Medicina - da Universidade
Nove de Julho – Uninove, para qualificação do
título de Mestre em Ciência em Saúde.**

Orientador: Prof. Dr. Rosilene Motta Elias

SÃO PAULO

2020



São Paulo 17 de dezembro de 2020

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluna: BRUNELLE BRUNA SCAVELLO COELHO FEREZIN

Titulo da dissertação: FATORES ASSOCIADOS À ACIDOSE METABÓLICA: UMA COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM DIÁLISE PERITONEAL E EM HEMODIÁLISE.

Presidente: PROFA. DRA. ROSILENE MOTTA ELIAS 

Membro: PROF. DR. BENEDITO JORGE PEREIRA 

Membro: PROFA. DRA. ZITA MARIA LEME BRITTO 

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos à Deus por me guiar e estar sempre ao meu lado.

Aos meus pais e irmãs, pelo suporte familiar sempre presente, em especial, minha mãe Josenice pelo amor incondicional.

Ao meu esposo Evaldo, por dividir a vida comigo, apoiando e incentivando tudo o que faço.

À minha filha, Maria Clara, luz da minha vida, pelas incontáveis doses diárias de amor.

À Prof. Dr. Rosilene Elias pela dedicação e conhecimento compartilhado.

“Amanhã será um lindo dia
Da mais louca alegria
Que se possa imaginar
Amanhã
Redobrada a força
Pra cima, que não cessa
Há de vingar
Amanhã mais nenhum mistério
Acima do ilusório
O astro rei vai brilhar
Amanhã
A luminosidade
Alheia à qualquer vontade
Há de imperar
Há de imperar
Amanhã está toda a esperança
Por menor que pareça
Existe e é pra vicejar
Amanhã
Apesar de hoje
Será a estrada que surge
Pra se trilhar
Amanhã mesmo que uns não queiram
Será de outros que esperam
Ver o dia raiar
Amanhã ódios aplacados
Temores abrandados
Será pleno
Será pleno”

Amanhã – Guilherme Arantes

RESUMO

Introdução: A acidose metabólica não é completamente corrigida pelos métodos de diálise e está associada a fatores de risco nutricionais, ósseos e de sobrevida. Uso de quelantes, manejo de reposição de bicarbonato e perfil de pacientes podem explicar diferenças na prevalência e fatores de risco de acidose comparando métodos de diálise. Existem porém poucos dados na literatura que sustentem estas hipóteses. Desta forma, realizamos um estudo para comparar fatores relacionados à acidose em um grupo de pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal.

Métodos: Este foi um estudo de análise transversal que incluíram pacientes prevalentes em terapia renal substitutiva, com doença renal estágio 5, no mês de julho de 2020, a partir do prontuário eletrônico no serviço de nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Para análise foram incluídos dados clínicos, demográficos e laboratoriais, além de dados da prescrição médica. A prescrição do quelante cloridrato de sevelamer foi checada individualmente com os pacientes e confrontadas com a prescrição eletrônica. Definimos acidose como bicarbonato < 22 mEq/l, considerando valores antes da sessão para pacientes em hemodiálise.

Resultados: Foram incluídos 145 pacientes, com idade média de 47 ± 16 anos, a maioria do sexo masculino e raça branca, 15% diabéticos, 25% em diálise peritoneal. Aproximadamente 52,3% dos pacientes em uso do quelante de fósforo Cloridrato de Sevelamer fazem uso de dose menor que a prescrita, mas não observamos influência deste quelante no bicarbonato sérico. Pacientes com acidose (48,3% da amostra) estavam há mais tempo em hemodiálise, apresentavam maior creatinina, maior fósforo e tendência à menor cálcio sérico. Em hemodiálise, outro fator associado à acidose foi a concentração de bicarbonato do banho de diálise, que foi maior no grupo de pacientes com acidose. Em análise de regressão logística a presença de acidose entre pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal se associou de forma independente com maior creatinina (risco relativo 1,12, IC=1,12-1,47, $p=0,0001$), em modelo ajustado para sexo, bicarbonato do banho, cálcio, fósforo e tempo de diálise.

Conclusão: Acidose metabólica é frequente tanto em hemodiálise quanto em diálise peritoneal. A maior creatinina sérica se configurando como um marcador independente da presença de acidose, pode estar refletindo um melhor perfil nutricional destes pacientes.

SUMMARY

Background: Metabolic acidosis is not completely corrected by dialysis methods and is associated with nutritional, bone, and survival in this population. The use of phosphate chelators, management of bicarbonate replacement, and patient profile may explain differences in prevalence and risk factors for acidosis when comparing dialysis methods. However, there are scarce data in the literature to support these hypotheses. Therefore, we conducted a study to compare factors related to acidosis in a group of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis.

Methods: This was a cross-sectional study that included prevalent patients on renal replacement therapy, with stage 5 kidney disease, in July 2020. data were obtained from the electronic medical record at the nephrology service at Hospital das Clínicas, University of São Paulo (HCFMUSP). For analysis, clinical, demographic, and laboratory data were included, in addition to medical prescriptions. The prescription of the sevelamer hydrochloride was checked individually with the patients and compared with the electronic prescription. We defined acidosis as bicarbonate <22 mEq / l, considering values before the session for patients on hemodialysis.

Results: 145 patients were included, with an average age of 47 ± 16 years, most of them male and white, 15% diabetic, 25% on peritoneal dialysis. Approximately 52.3% of patients using Sevelamer phosphorus chelator use a lower than prescribed dose, but we did not observe any impact of the sevelamer use on serum bicarbonate. Acidotic patients (48.3% of the sample) had been on a long time on hemodialysis, had higher creatinine, higher phosphorus, and a tendency to lower serum calcium. In hemodialysis, another factor associated with acidosis was the bicarbonate concentration in the dialysis bath, which was higher in the group of patients with acidosis. In logistic regression analysis, the presence of acidosis among patients on hemodialysis and peritoneal dialysis was independently associated with higher creatinine (relative risk 1.12, CI = 1.12-1.47, $p = 0.0001$), in a model adjusted for sex, bath bicarbonate, calcium, phosphorus, and dialysis time.

Conclusion: Metabolic acidosis is common in both hemodialysis and peritoneal dialysis. High levels of serum creatinine configured as an independent marker of the presence of acidosis, maybe reflecting a better nutritional profile of these patients.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Doença Renal Crônica (DRC).....	1
1.2	Acidose metabólica em pacientes com DRC em diálise.....	2
1.2.1	Acidose metabólica em hemodiálise e em diálise peritoneal.....	4
1.3	Uso de Cloridrato de Sevelamer e relação com acidose.....	5
1.3.1	Características farmacológicas e farmacodinâmicas do Cloridrato de Sevelamer.....	6
1.4	JUSTIFICATIVA.....	9
2.0	OBJETIVOS.....	11
2.1	Objetivos específicos.....	11
3.0	MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
3.1	Pacientes.....	12
3.2	Dados Laboratoriais.....	12
3.3	Gasometria venosa	14
3.4	Prescrição de diálise peritoneal e hemodiálise.....	14
3.5	Prescrição de Cloridrato de Sevelamer.....	15
3.6	Desfechos.....	16
3.7	Análise estatística.....	16
4.0	RESULTADOS.....	17
4.1	Resultados Gerais.....	18
4.2	Diálise Peritoneal.....	23
4.3	Hemodiálise.....	25
4.4	Comparando diálise peritoneal e hemodiálise.....	28
5.0	Cronograma.....	31
6.0	Bibliografia.....	33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Vias de absorção intestinal de fósforo.....	7
Figura 2.	Possíveis mecanismos e locais de ação do Cloridrato de Sevelamer.....	8
Figura 3.	Locais fonte de bicarbonato e acetato em pacientes em hemodiálise....	15
Figura 4.	Histograma de distribuição do bicarbonato sérico dos pacientes na amostra.....	19
Figura 5.	Número de pacientes em uso de sevelamer conforme a modalidade de diálise.....	21
Figura 6.	Diferença no número de comprimidos prescritos e em uso.....	22
Figura 7.	Correlação entre número de comprimidos prescritos ao dia e diferença entre comprimidos prescritos subtraídos dos comprimidos em uso.....	22
Figura 8.	Comparação entre bicarbonato pré e pós diálise entre pacientes em uso ou não de sevelamer.....	23
Figura 9.	Histograma das medidas de bicarbonato sérico de pacientes em hemodiálise.....	27
Figura 10.	Gráfico ilustrativo da probabilidade prevista de acidose conforme a concentração de creatinina sérica em pacientes em hemodiálise (círculo azul) e pacientes em diálise peritoneal (círculo vermelho).....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Classificação dos Estágios da DRC de acordo com a Taxa de filtração glomerular – TFG, expressa em ml/min/1,73 m ² e com a perda de albumina.....	2
Tabela 2.	Dose recomendada de Cloridrato de Sevelamer de acordo com o fósforo sérico.....	7
Tabela 3.	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes	18
Tabela 4.	Características dos pacientes de acordo com a presença de acidose.....	20
Tabela 5.	Características dos pacientes em diálise peritoneal de acordo com a presença de acidose.....	24
Tabela 6.	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes em hemodiálise de acordo com a presença de acidose.....	26
Tabela 7.	Análise univariada e multivariada de fatores relacionados à acidose metabólica.....	28

ABREVIATÖES

Ca	Cálcio
CAPD	Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua
CAPpesq	Comitê de Ética em Pesquisa
CS	Cloridrato de sevelamer
DP	Diálise Peritoneal
DPA	Diálise Peritoneal Automática
DRC	Doença Renal Crônica
FA	Fosfatase alcalina
HD	Hemodiálise
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
K	Potássio
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KDOQI	<i>Clinical practice guidelines for chronic kidney disease</i>
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LES	Lupus Eritematoso Sistêmico
NaPi-IIb	Receptor sódio-fósforo inorgânico IIb
P	Fósforo
pmp	por milhão da população
PTH	Paratormônio
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular estimada
TSR	Terapia de substituição renal
VR	Valor de referência

1 Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1 Doença Renal Crônica (DRC)

No mundo mais de 750 milhões de pessoas são afetadas pela doença renal crônica (DRC) e a cada ano milhões de pessoas morrem por falta de tratamento adequado; Destacam-se fatores socioeconômicos, culturais e políticos como grandes desigualdades. (CREWS, D. C., BELLO, A. K.; SAADI, G., 2019).

A DRC pode ser definida como a perda irreparável e progressiva da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina). Na fase avançada da DRC, quando há insuficiência renal, os rins não conseguem manter suas funções. (ROMÃO JÚNIOR, 2004).

O número estimado de pacientes em diálise crônica vem aumentando progressivamente. Em 2000, seu número foi de 42.695 pacientes e em 2008 esse número mais que dobrou, chegando a 87.044. No último censo, no ano de 2018, foram contabilizados 133.464 pacientes, um aumento de aproximadamente 32% na última década. Houve um aumento de 54,1% em relação a 2009 na taxa de incidência estimada, que foi de 204 por milhão da população (pmp) em 2018, 20% superior à observada em 2013. Alagoas foi o estado com a maior incidência, com 383 pmp e o Pará com o menor índice 80 pmp. As maiores taxas de prevalência estimada de pacientes em diálise na esfera estadual foram o Distrito Federal, Rondônia e Alagoas, com 931, 874 e 865 pmp respectivamente, sendo as menores taxas registradas no Amazonas, na Paraíba e no Maranhão, com 313, 311 e 276 pmp, respectivamente (CREWS, D. C., BELLO, A. K.; SAADI, G., 2019)

Disparidades no acesso ao tratamento da DRC estão associadas ao gênero, raça, religião, educação, poder econômico, ocupação e moradia (MORTON., et al 2016).

O aumento na prevalência da DRC está associado ao aumento de incidência de causas principais de disfunção renal como diabetes e hipertensão arterial, favorecida pela maior longevidade populacional e fatores de risco como obesidade.

A função renal e portanto, a progressão da DRC, é comumente avaliada através da taxa de filtração glomerular (TFG). Essa redução progressiva da TFG está relacionada ao declínio paralelo das demais funções renais. Portanto, com a perda progressiva da função renal pode-se esperar o aparecimento de anemia, acidose metabólica e alterações do metabolismo mineral e ósseo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Como a coleta de urina em 24 horas nem sempre consegue ser colhida de forma adequada, cada vez mais usamos equações para estimar a TFG.

Com base na TFG e também na albuminúria, as diretrizes internacionais classificam a DRC em 5 estágios, conforme ilustra a Figura 1.

Tabela 1. Classificação dos Estágios da DRC de acordo com a Taxa de filtração glomerular – TFG, expressa em ml/min/1,73 m² e com a perda de albumina.

Estágio	Taxa de Filtração Glomerular
1	>90
2	60-89
3a	45-59
3b	30-44
4	15-29
5	<15

Nota: Em qualquer dos estágios classificar como A1, A2 ou A3 conforme albuminúria <30, 30 a 300 ou > 300 mg/g creatinina.

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

As terapias de substituição renal (TSR) são utilizadas quando a TFG atinge um nível mínimo < 15 ml/min/1,73m², situação na qual a função renal não é capaz de manter a vida a longo prazo. (WEBSTER et al., 2017)

A TSR tem como objetivos a correção das alterações metabólicas decorrentes da disfunção renal, a regulação do equilíbrio e balanços influenciados pelos rins (acidobásico, eletrolítico, hídrico, volêmico e nutricional). (YU, L. et al., 2007)

Dentre as TSR destacamos a hemodiálise, a diálise peritoneal e o transplante renal. No presente estudo não abordaremos o transplante renal.

1.2 Acidose metabólica em pacientes com DRC em diálise

A acidose metabólica pode ser definida como uma elevação absoluta ou relativa da concentração corporal de íons de hidrogênio acompanhada da redução do bicarbonato sérico. (SCIALLA; ANDERSON, 2013)

Com alta prevalência em pacientes em hemodiálise, a acidose metabólica está associada à uma mortalidade aumentada e os seus efeitos deletérios já estão presentes na fase pré-diálise da DRC. A acidose metabólica tem sido associada a progressão da DRC, alterações

no metabolismo das proteínas e da glicose, doenças ósseas e musculares e enfermidades cardiovasculares. Atualmente, o controle da acidose metabólica em hemodiálise está voltado principalmente para o suprimento de bicarbonato durante a sessão de diálise, porém, mais estudos são necessários para definir o bicarbonato sérico alvo ideal e a melhor concentração de bicarbonato do banho. (REZENDE et al., 2017)

A acidose metabólica ocorre como consequência da perda de função renal, sendo evidente a partir do estágio 3. Mecanismos como redução da excreção de H^+ (principalmente pela menor capacidade da excreção de amônio) e redução da regeneração do HCO_3^- (principal tampão do organismo) são responsáveis pelo aparecimento da acidose.

Diretrizes internacionais como o *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) e o *Clinical practice guidelines for chronic kidney disease* (KDOQI) sugerem que o valor do bicarbonato deve ser mantido acima de 22 mEq/L. (KRAUT; MADIAS, 2016)

A acidose pode levar a diversas consequências indesejáveis, tais como aumento da degradação de proteínas musculares, com sarcopenia; restrição do crescimento de crianças; osteopenia; reação inflamatória; resposta inadequada à insulina e redução da síntese de albumina. (NAVANEETHAN et al., 2019)

Não se sabe se o tratamento da acidose, seja com reposição com bicarbonato por via oral ou com intervenção dietética é capaz de um resultado que persista em longo prazo e se é capaz de diminuir a lesão óssea, a perda muscular e a mortalidade. (CHEN E ABRAMOWITZ, 2014). Porém, é nítida a associação de maior mortalidade em pacientes cuja concentração de bicarbonato sérico é mais baixa.

A suplementação de bicarbonato na solução de hemodiálise pode ser um método efetivo para a correção da acidose, influenciando positivamente o estado nutricional, uma vez que leva ao aumento da ingestão calórica e à melhora dos escores da classificação do estado nutricional. Deste modo, a correção da acidose metabólica em caráter individual dos pacientes mantidos em hemodiálise, pode minimizar os efeitos deletérios no estado nutricional e favorecer o prognóstico desta população em longo prazo. (SANTOS, 2009).

As barreiras para o restabelecimento de um padrão para o bicarbonato no dialisato provavelmente têm origem nas diferenças de perfil biofísico dos pacientes, que são os principais determinantes de suas necessidades de base. A suplementação via oral permitiria uma personalização mais simples das exigências de cada indivíduo. Entretanto, esta prática enfrenta a dificuldade de se agregar a prescrição ao risco da retenção de sais e água. (REZENDE, 2017).

Mais estudos sobre a interação entre acidose metabólica e estado nutricional poderão otimizar a conduta destes pacientes e talvez resultar em melhora dos índices de morbimortalidade dessa população. (OLIVEIRA et al., 2015).

As diretrizes recomendam que o bicarbonato sérico pré diálise seja de pelo menos 22mEq/L. Estudos realizados há quase 20 anos já mostravam que o Cloridrato de Sevelamer (C), um quelante de fósforo comumente prescrito para esta população, pode levar a um maior risco de acidose, o que foi demonstrado inicialmente em pacientes em hemodiálise. (MARCO et al., 2002).

A primeira descrição do efeito do CS causando acidose em pacientes em diálise peritoneal foi em 2002, quando Borrás et al. estudaram 13 pacientes estáveis, sendo que 2 descontinuaram o tratamento devido intolerância gástrica. Os autores mostraram uma piora da acidose associada ao quelante, com melhora após sua descontinuação e/ou introdução de sais de cálcio. (BORRÁS et al., 2002).

1.2.1 Acidose metabólica em hemodiálise e em diálise peritoneal

A acidose metabólica é frequente em pacientes dialíticos e participa na patogênese da desnutrição energético proteica destes pacientes (OLIVEIRA et al., 2015)

Correção da acidose em DP depende da solução utilizada, que contém concentrações diferentes de bicarbonato e lactado, ou uma combinação de ambos. Envolvendo pequeno número de paciente, Fourtounas et al. em 2006 não encontraram diferenças significativas na correção da acidose metabólica em pacientes em DP comparando a modalidade com troca manual (Diálise peritoneal ambulatorial contínua) e a automática (Diálise peritoneal automática - DPA).

No passado a baixa concentração de bicarbonato em pacientes usuários de CS era explicada pela retirada de agentes alcalinizantes como, por exemplo, o carbonato de cálcio. Porém, existem outras razões que fazem com que o CS cause acidose: 1. Pelo menor 40% da sua formulação contém cloridrato; 2. Cada molécula de íon P é trocada por um íon cloreto no intestino. Pelo fato de o CS conter 17% do seu peso constituído por cloreto e assumindo uma troca de cloreto por fosfato, bicarbonato ou ácido biliar, cada 800 mg de CS pode, teoricamente, levar a um acúmulo ácido de 4mEq de ácido clorídrico. (GALLIENI; COZZOLINO; BRANCACCIO, 2000).

1.3 Uso de Cloridrato de Sevelamer e relação com acidose

A concentração sérica de fósforo na população normal é mantida numa faixa estreita apesar do consumo variável de fósforo na dieta, contudo, nos portadores de DRC avançada, o sistema para manutenção de balanço do fósforo é rompido pela perda de néfrons. (DELMEZ E SLATOPOLSKY, 1992; SLATOPOLSKY E BRICKER, 1993).

O aumento de fosfato está relacionado a fatores como: ingestão excessiva, redução da depuração tanto renal quanto pelos métodos dialíticos e o estado da remodelação óssea. Para pacientes com DRC, especialmente aqueles em diálise, recomenda-se a baixa ingestão de alimentos que contêm aditivos. à base de fosfato, dando-se preferência por alimentos com menor razão fosfato/proteína. O uso de quelantes está indicado nos casos em que apesar do controle da ingestão dietética, o fosfato sérico e/ou o paratormônio (PTH) estiverem acima dos níveis recomendados. (CARVALHO E CUPPARI, 2011).

A quantidade líquida absorvida pelo intestino e a quantidade removida durante a terapia dialítica, determinam o equilíbrio do fósforo. Ao adotar uma dieta adequada, nenhuma forma de diálise convencional é capaz de compensar totalmente a absorção gastrointestinal de fósforo. (DELMEZ E SLATOPOLSKY, 1992).

Manter o controle dos níveis séricos do fósforo é um dos objetivos centrais do tratamento de pacientes. (BLOCK, 2000).

Um dos quelantes utilizados mundialmente para o controle do fósforo é o Cloridrato de Sevelamer (CS), que não tem cálcio na sua composição, tendo sido comprovada sua eficácia em diminuir a incidência de episódios de hiperfosfatemia sem com isso causar hipercalcemia. (FIOCRUZ, 2019) Em 2001 foi lançado o CS, disponível para uso no Brasil, mas o carbonato de sevelamer encontra-se disponível em muitos países. Somente o CS está associado à acidose.

A capacidade do CS em reduzir o fósforo sérico, em pacientes com DRC em hemodiálise foi demonstrada em seis estudos clínicos; um estudo de 2 semanas, duplo-cego, controlado por placebo; dois estudos de 8 semanas, abertos, não-controlados e três estudos abertos com controle ativo, com duração de tratamento de 8 a 52 semanas. (FIOCRUZ, 2019). Desvantagens do uso deste quelante são a baixa adesão devido efeitos gastrointestinais e o alto custo.

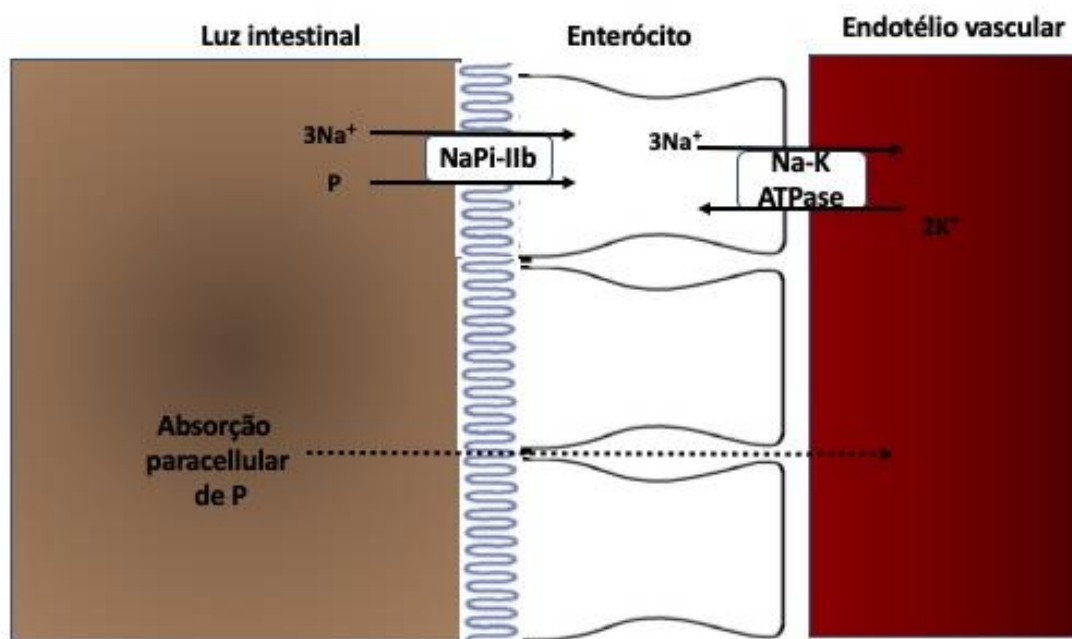
1.3.1 Características farmacológicas e farmacodinâmicas do Cloridrato de Sevelamer

A hiperfosfatemia é definida como uma complicação comum em pacientes com doença renal crônica (DRC), especialmente naqueles que terapia de substituição renal. A importância de controlar o fosfato sérico foi reconhecida há muito tempo com base em estudos epidemiológicos observacionais que relacionaram o aumento dos níveis de fosfato a resultados adversos e maior risco de mortalidade. Os dados experimentais confirmaram ainda mais o papel do fosfato no aparecimento de doenças ósseas e cardiovasculares. (BARRETO, C., BARRETO, V., MASSY, DRÜEKE, 2019)

Quando o produto das concentrações séricas de cálcio e fósforo ($\text{Ca} \times \text{P}$) excede a $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$, há um risco aumentado para a ocorrência de calcificação ectópica. A hiperfosfatemia pode levar ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário na insuficiência renal. Um aumento nos níveis de PTH é característico dos pacientes neste cenário clínico. O tratamento da hiperfosfatemia inclui a redução da ingestão alimentar de fosfato, a inibição da absorção intestinal de fosfato com quelantes de fosfato e a remoção do fosfato por diálise. Estudos *in vitro* demonstraram que as formulações em cápsula e em comprimido se ligam ao fosfato na mesma proporção. O tratamento com CS também resulta numa diminuição da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e dos níveis de colesterol sérico total. (FIOCRUZ, 2019)

O CS é classificado como um polímero de poli (cloridrato de alilamina), ligante de fosfato não-absorvido, isento de metal e cálcio. Este contém aminas múltiplas separadas por um carbono da cadeia polimérica. Estas aminas ficam numa forma parcialmente protonada no intestino e interagem com moléculas de fosfato através de ligação iônica e de hidrogênio. Por ligação com o fosfato do trato digestivo, o CS diminui a concentração de fosfato no soro. A Figura 1 abaixo mostra que o CS diminui o fósforo na luz intestinal e desta forma, menor concentração fica disponível para ser absorvido pela via paracelular. Os mecanismos envolvidos na absorção intestinal de fósforo não são totalmente conhecidos. O receptor NaPi-IIb, ilustrado na figura, parece desempenhar papel importante na absorção de fósforo, mas outras vias devem estar envolvidas. (FIOCRUZ, 2019)

Figura 1. Vias de absorção intestinal de fósforo.



P, fósforo; Na, sódio; K, potássio; Pi fósforo inorgânico

Em estudos clínicos o CS demonstrou ser eficaz na redução de fósforo sérico em pacientes em hemodiálise e em diálise peritoneal. A dose inicial recomendada é de 800 a 1600 mg, a qual pode ser administrada usando-se um a dois comprimidos de 800 mg, a cada refeição, com base no nível de fósforo sérico, conforme ilustra a Tabela 2. (FIOCRUZ, 2019)

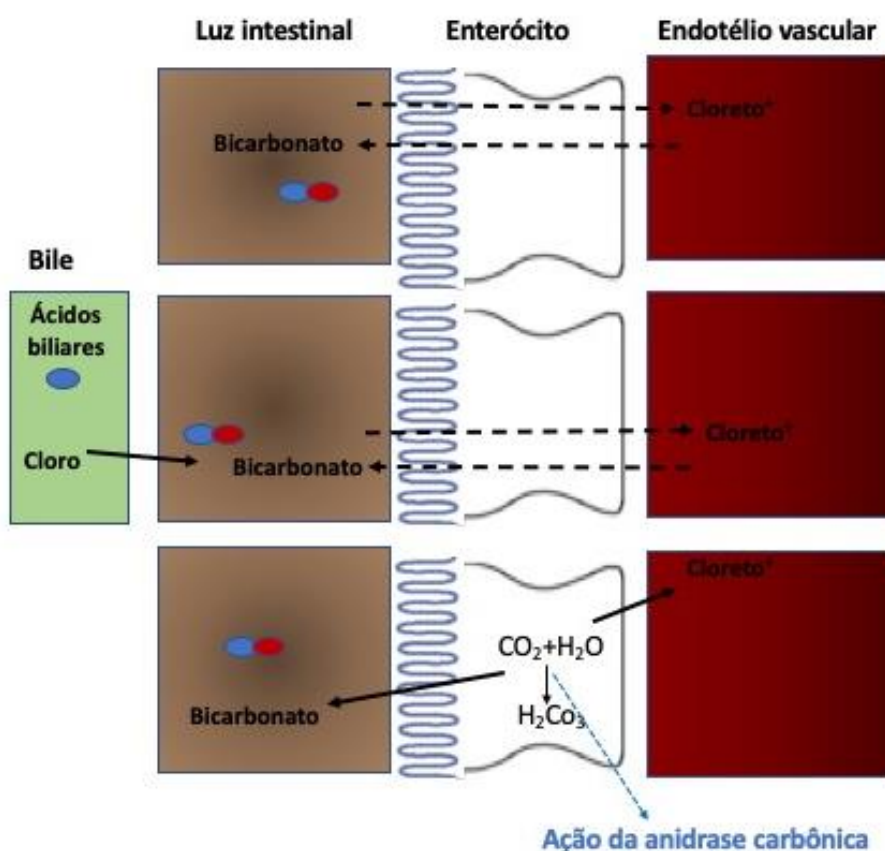
Tabela 2. Dose recomendada de Cloridrato de Sevelamer de acordo com o fósforo sérico.

Fósforo Sérico	Cloridrato de sevelamer 800 mg
> 5,5 e < 7,5mg/d	1 comprimido, 3 vezes por dia
≥ 7,5 e < 9,0 mg/dL	2 comprimidos, 3 vezes por dia
≥ 9,0 mg/dL	2 comprimidos, 3 vezes por dia

Pacientes com DRC são predispostos a acidose metabólica. O CS não contém suplementação alcalina, desta forma, os níveis de bicarbonato e cloreto séricos devem ser monitorados.

Os mecanismos pelos quais o CS causa ou agrava a acidose metabólica não são completamente elucidados. Sabe-se, porém que além da ação da troca do íon fosfato pelo bicarbonato, eliminado nas fezes, o CS também pode causar acidose por ação em outros locais. Assim, o CS tem ação na bile, que quando eliminada no intestino leva a maior concentração de cloreto, também absorvido para a corrente sanguínea. Além disso, por ação da anidrase carbônica nas células do epitélio intestinal, ocorre saída de bicarbonato para a luz intestinal, enquanto o cloro é reabsorvido pelos capilares e entra na circulação (Figura 2). A acidose, portanto, associada ao CS é hiperclorêmica. (FIOCRUZ, 2019)

Figura 2. Possíveis mecanismos e locais de ação do Cloridrato de Sevelamer



Círculo azul representa o cloridrato de sevelamer e círculo vermelho representa um íon fósforo.

1.4 JUSTIFICATIVA

Diante dos efeitos deletérios da acidose em pacientes com DRC, é importante identificar fatores de risco associados. A literatura é escassa em comparar estes fatores de risco entre pacientes em diálise peritoneal e hemodiálise. É possível que a incidência de acidose e os fatores relacionados sejam diferentes nestes métodos de diálise, uma vez que o uso de tampão bicarbonato difere em tempo e frequência.

2 Objetivos

2. OBJETIVOS

O objetivo do nosso estudo é avaliar os fatores de risco associados à acidose metabólica em pacientes com DRC em hemodiálise e em diálise peritoneal.

2.1 Objetivos específicos

- Comparar a prevalência de acidose entre os dois métodos de diálise
- Avaliar fatores de risco associados com acidose em cada um dos métodos de diálise
- Avaliar o efeito do quelante Cloridrato de Sevelamer na acidose em cada um dos métodos de diálise

3 Materiais e Métodos

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Pacientes

Nós incluímos no presente estudo pacientes com DRC estágio 5, em diálise crônica no serviço de nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Os dados dos pacientes foram levantados a partir do prontuário eletrônico no mês de julho de 2020. Os exames são colhidos de rotina e não foram acrescentados especificamente para o estudo.

Para análise incluímos dados clínicos, demográficos e laboratoriais, além de dados de prescrição médica. As variáveis selecionadas para análise foram idade, sexo, raça, etiologia da doença renal, presença de diabetes, tempo em terapia dialítica e método de diálise. Os métodos de diálise compreendiam a HD curta diária, a HD 3 x semana e a DP.

3.2 Dados laboratoriais

Dados bioquímicos analisados foram cálcio, albumina, fosfatase alcalina, hormônio paratireoidiano (PTH), 25(OH)-vitamina D, creatinina e dados de gasometria venosa com atenção ao pH e ao bicarbonato, tanto pré como pós sessão de diálise, no caso de pacientes em HD.

- Método automático, eletrodo íon-seletivo, de acordo com recomendações do fabricante, bicarbonato sérico (Valor de Referência - VR=23-27 mmol/l);
- Método colorimétrico para dosagem de albumina sérica (VR=3,4-4,8 g/dl), cálcio total (VR=8,4-10,2 mg/dl), fosfatase alcalina - FA (VR=35 a 104 U/L em mulheres e 40 a 129 em homens), PTH (VR=15 a 65 pg/mL), fósforo (VR=2,7-4,5 mg/dl);
- Método de eletroquimioluminescência para dosagem de PTH e de 25(OH)-vitamina D (maior que 30 ng/mL).

Hipoalbuminemia foi definida como albumina sérica < 3,5 g/dl e hipovitaminose D como concentração de 25(OH)-vitamina D < 30 ng/ml.

Gasometria venosa é colhida de rotina mensalmente nos pacientes em DP e em HD, sendo neste último grupo de pacientes colhida pré e pós-procedimento. Avaliamos o pH e o bicarbonato sérico da gasometria venosa.

Como o uso do CS e a suplementação de bicarbonato podem influenciar no controle da acidose metabólica, avaliamos dados da prescrição médica destes dois componentes.

Os dados foram anotados em planilha excel, com o cuidado de se manter o sigilo e anonimato dos pacientes. Os dados foram checados individualmente no sistema eletrônico de consultas médicas e no sistema utilizado para prescrição médica.

3.3 Gasometria venosa

A gasometria venosa é colhida em seringa heparinizada. Para pacientes em HD a equipe de técnico de enfermagem é responsável pela coleta. A amostra coletada é acondicionada imediatamente em frasco com gelo e encaminhada ao Laboratório Central do HCFMUSP para análise, localizado no mesmo prédio. Para pacientes em DP, a coleta é feita diretamente no Laboratório Central e processada de acordo com padrão automatizado, método eletrodo íon seletivo. Segundo valores de referência do Laboratório Central, considera-se normal pH 7,35 a 7,45 e bicarbonato entre 23-27 mmol/l. Vale ressaltar que o bicarbonato não é dosado diretamente mas sim calculado para um resultado final.

A coleta de dados foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMUSP – CAPpesq, sob o número 45163715.4.0000.0068, que dispensou a necessidade de aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido.

3.4 Prescrição de diálise peritoneal e hemodiálise

A correção da acidose metabólica em pacientes em DP se dá através do uso de soluções que contém lactato. Este irá ser transformado em bicarbonato pelo fígado. A prescrição é individualizada em relação à volume de infusão, número de trocas e tempo de terapia de acordo com a necessidade de cada paciente. Pacientes em CAPD em geral realizam 4 trocas ao dia enquanto aqueles em diálise peritoneal automática (DPA) realizam as trocas à noite com auxílio da cicladora, em geral com 3-6 ciclos de diálise com volume entre 1,5 a 2L e duração média de 8-9 horas.

A composição da solução de diálise no serviço de diálise do HCFMUSP está disponível em volumes de 2000, 2500 ou 6000 ml, com pequenas diferenças de acordo com as duas marcas do mercado, com a seguinte composição: pH: 5,2; Glicose: 1,5%, 2,5% e 4,5%; Cálcio: 3,5 mEq/L ou 2,5 mEq/L; Potássio: ZERO mEq/L; Sódio: 132 mEq/L ou 134 mEq/L; Magnésio: 0,5 mEq/L; Cloreto: 96 mEq/L ou 101 mEq/L; Lactato: 40 mEq/L.

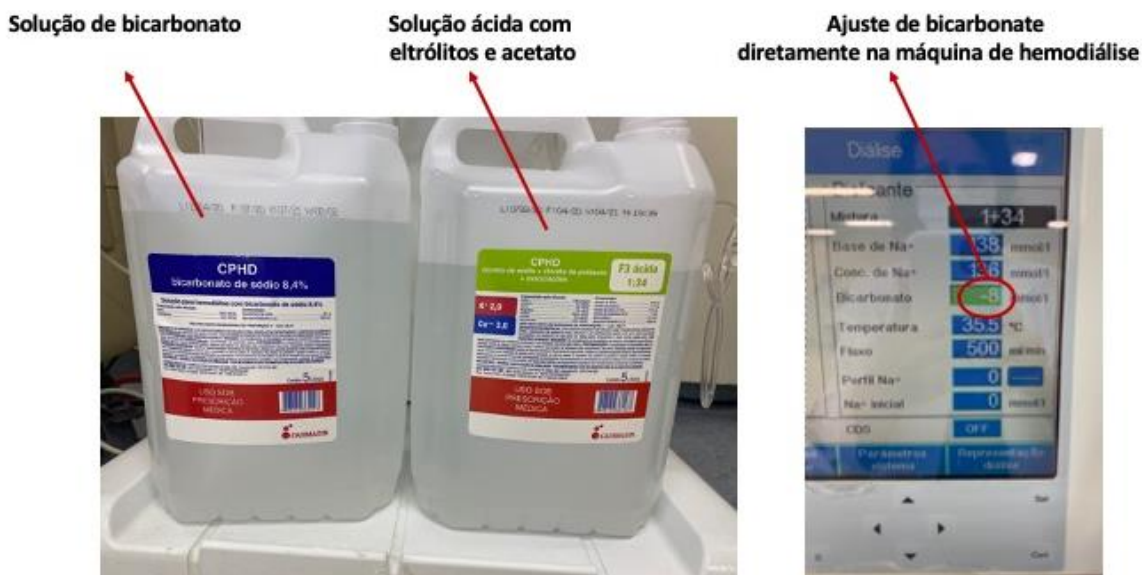
A HD convencional é realizada 3 x por semana, às segundas, quartas e sextas-feiras ou às terças, quintas e sábados. A duração é de 3,5 a 4 horas. Também há a opção no serviço de hemodiálise curta diária, realizada de segunda à sábado com duração de 2 horas.

Na HD é possível ajuste individualizado de bicarbonato, que pode variar de 24 a 40 mmol/l. A concentração base do líquido de diálise fornece após diluição com água tratada um bicarbonato de 32 mmol/l, a partir do qual são feitos os ajustes de acordo com o médico prescritor. A concentração final de bicarbonato no líquido de diálise também foi anotada para análise.

A composição do líquido de diálise contém eletrólitos é Glicose: 0 ou 100 mg; Cálcio: 2,5, 3,0 ou 3,5 mEq/L; Potássio: 1 a 2 mEq/L; Sódio: 138 mEq/L; Magnésio: 1,0 mEq/L; Cloreto: 109 mEq/L; Acetato: 3 mEq/L.

Desta forma, o tratamento da acidose na DP é ajustado com o uso de bicarbonato por via oral, sem possibilidade de mudança no banho de diálise. Já na HD, o paciente pode fazer uso de bicarbonato por via oral e o bicarbonato do banho de diálise pode ser ajustado individualmente. Além disso, é importante ressaltar que o acetato presente no concentrado ácido também funciona como tampão, uma vez que será transformado em bicarbonato. A figura 3 ilustra as fontes e locais de ajuste da acidose em pacientes em HD.

Figura 3. Locais fonte de bicarbonato e acetato em pacientes em hemodiálise.



3.5 Prescrição de Cloridrato de Sevelamer

O uso de sevelamer foi inicialmente checado no sistema SIGH, utilizado pela farmácia do HCFMUSP para a prescrição das medicações. No caso de medicação de alto custo, que é

o caso, não há outra forma de prescrição. Anotamos em planilha Excel para quais pacientes o CS era prescrito e o número de comprimidos por dia.

Em dias aleatórios e sem definir o motivo do questionamento, o médico do serviço questionou quantos comprimidos em média o paciente estava em uso, da seguinte forma:

- a) Estou somente checando, o senhor (a) usa o sevelamer?
- b) Quantos comprimidos ao dia? Após a resposta e independente desta, o questionamento seguinte era: mas sempre ou esquece? Quantos comprimidos em média o senhor(a) toma por dia?

Desta forma, o número de comprimidos da resposta à pergunta contida na letra “b” era anotado em planilha Excel como “número de comprimidos em uso”.

3.6 Desfechos

Os desfechos deste estudo foram:

- a) Percentual de pacientes com acidose;
- b) Concentração sérica de bicarbonato sérico.

3.7 Análise estatística

Os resultados das medidas de potássio sérico foram expressos em média \pm desvio padrão ou mediana e percentis (25;75), conforme a normalidade dos dados, que foi testada pelo teste *D'Agostino Omnibus Test*. Dados clínicos, demográficos e bioquímicos foram comparados usando teste T-student ou teste de Mann-Whitney. Testes de qui-quadrado (χ^2) ou Exato de Fisher foram usados para comparação de variáveis categóricas. Correlação entre variáveis independentes foi testada pelo coeficiente de Spearman ou Pearson de dependendo da distribuição dos dados sem e com normalidade. Regressão logística múltipla foi utilizada para avaliar fatores independentes associados à ocorrência acidose separadamente em DP e HD e no grupo como um todo. Variáveis independentes foram escolhidas a partir de análise univariada além da concentração de bicarbonato no banho de diálise, quando analisados pacientes em HD. Utilizamos para análise estatística o *software SPSS* versão 26 (*SPSS, Inc, IBM, Chicago, IL*) e *GraphPad Prism 8* (*GraphPad Prism® software (GraphPad Software, Inc., CA, USA)*). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4 Resultados

4.1 RESULTADOS GERAIS

Foram incluídos no estudo 145 pacientes, cujas características estão apresentadas na Tabela 3. A principal doença de base que levou à DRC foi glomerulopatia crônica. Diabetes foi evidenciado em somente 15% da amostra. Os pacientes eram em sua maioria jovens de raça branca.

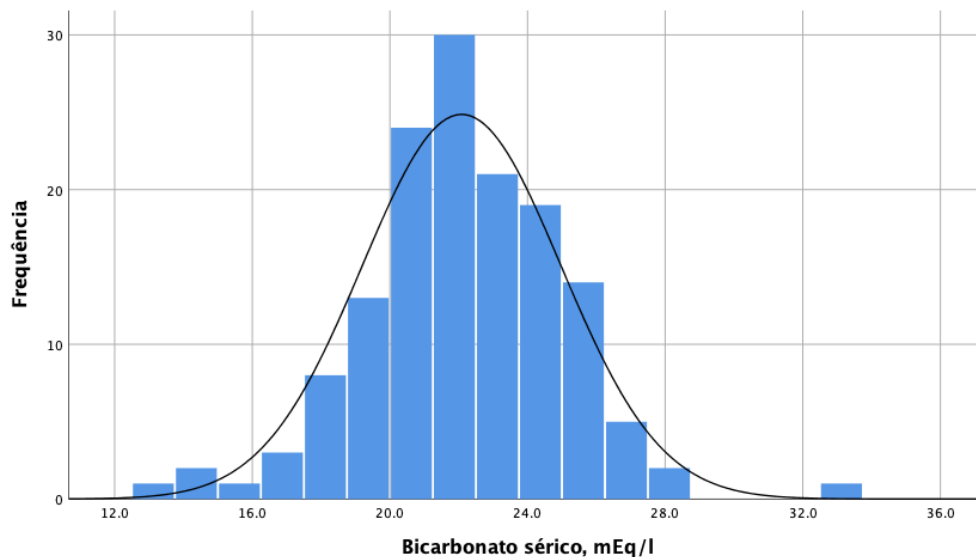
Tabela 3. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes.

Variável	N = 145
Sexo masculino, n (%)	73 (50, 3)
Diabetes, n (%)	24 (16,6)
Idade (anos)	47 ± 16
Raça	
Branco	106 (73,1)
Pardo/negro/mulato	34 (23,4)
Amarelo	5 (3,5)
Doença de base, n (%)	
Diabetes	22 (15,2)
Nefroesclerose	17 (11,7)
Glomerulonefrite crônica	42 (29,0)
Doença túbulo-intersticial	16 (11,0)
LES	14 (9,7)
Outras causas/desconhecida	34 (23,4)
Tempo em diálise peritoneal (meses)	53 (23-93)
Modalidade de diálise, n (%)	
Hemodiálise 3 x semana	96 (66,2)
Hemodiálise diária	12 (8,3)
Diálise Peritoneal	37 (25,5)

Dados expressos em percentual em N(%), média ± DP ou mediana (25-75)
LES, Lupus eritematoso sistêmico;

No geral, o bicarbonato sérico de pacientes em HD (colhido pré sessão) e de pacientes em DP, analisados em conjunto, foi de 22.1 ± 2.9 mEq/l, variando de 13,2 a 33,3 mEq/l, conforme ilustrado no histograma abaixo.

Figura 4. Histograma de distribuição do bicarbonato sérico dos pacientes na amostra.



Embora o bicarbonato sérico médio estivesse dentro da faixa preconizada, observamos que 70 pacientes (57,1%) apresentavam bicarbonato < 22 mEq/l, sendo 49 destes em HD 3 x semana, 6 em HD diária e 15 em DP, o que não foi estatisticamente diferente ($p=0,520$).

Para efeito de comparação dividimos nossa amostra em pacientes sem e com acidose, cujas características estão ilustradas na Tabela 4.

Tabela 4. Características dos pacientes de acordo com a presença de acidose.

Variável	Sem acidose	Com acidose	p
	N = 75	N=70	
Sexo masculino, n (%)	30 (40,0)	40 (57,1)	0,132
Diabetes, n (%)	13 (17,3)	11 (15,7)	0,766
Idade (anos)	47 ± 16		
Raça			
Branco	55 (73,3)	51 (72,9)	0,743
Pardo/negro/mulato	18 (24,0)	16 (22,8)	
Amarelo	2 (2,7)	3 (4,3)	
Doença de base, n (%)			
Diabetes	12 (16,0)	10 (14,3)	
Nefroesclerose	9 (12,0)	8 (11,4)	
Glomerulonefrite crônica	21 (28,0)	20 (28,6)	0,904
Doença túbulo-intersticial	7(9,3)	9 (12,9)	
LES	6 (8,0)	8 (11,4)	
Outras e desconhecida	20 (26,7)	15 (21,4)	
Tempo em diálise (meses)	44 (17, 77)	60 (25, 101)	0,040
Uso de sevelamer, n (%)	50 (66,7)	54 (77,1)	0,200
Albumina, g/dl	4,0 ± 0,4	4,1 ± 0,4	0,279
Hemoglobina, g/dl	11,1 ± 1,6	10,8 ± 1,7	0,336
Creatinina, mg/dl	8,3 ± 2,8	10,3 ± 2,9	0,0001
Cálcio total, mg/dl	9,0 ± 0,8	8,7 ± 0,9	0,053
Fósforo, mg/dl	4,9 ± 1,4	5,8 ± 1,8	0,0001
PTH, pg/ml	303 (158, 568)	373 (249, 672)	0,116
FA, UI/L	101 (71, 138)	108 (83, 173)	0,314
25(OH)-vitamina D, ng/dl	33,1 ± 10,9	34,1 ± 1,2	0,591

LES, Lupus eritematoso sistêmico; PTH, hormônio paratireoideiano; FA, fosfatase alcalina. Dados expressos em percentual (%), média ± DP ou mediana (25-75)

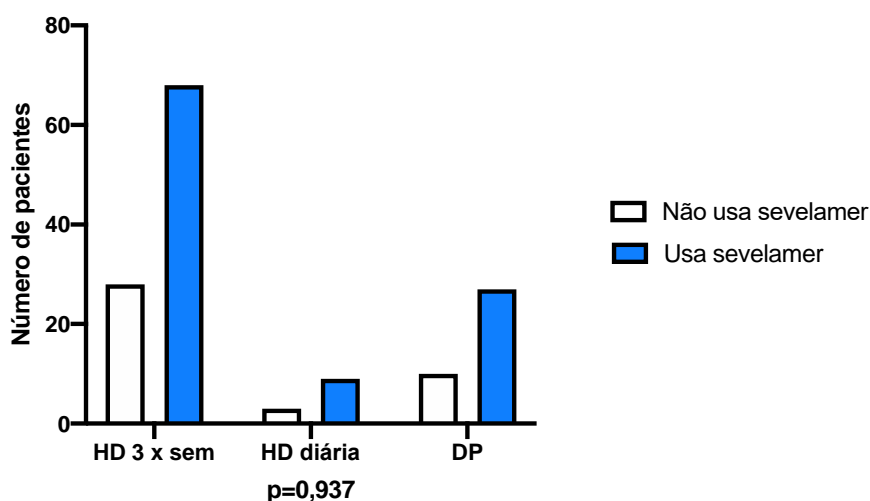
A presença de acidose não foi diferente quanto a idade, sexo, raça, presença de diabetes e doença de base. Pacientes com acidose estavam em terapia dialítica há mais tempo,

apresentavam maior creatinina, menor cálcio sérico e maior fósforo. Concentrações de albumina e hemoglobina não foram diferentes entre pacientes com e sem acidose.

Hipoalbuminemia foi observada somente em 8 pacientes (5,7%), sendo 5 sem acidose e 3 com acidose (6,8% vs. 4,4%, respectivamente, $p=0,532$). Concentração de 25(OH)-vitamina D < 30ng foi verificada em 51 pacientes (36,4%), não diferindo entre pacientes sem e com acidose (38,9% vs. 33,8%, respectivamente, $p=0,534$).

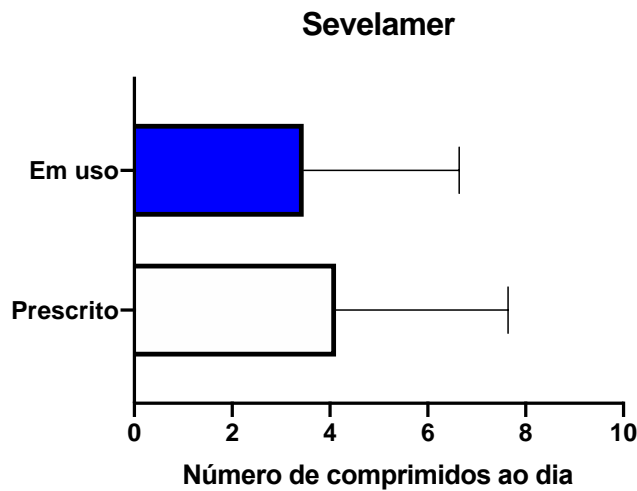
Observamos que o quelante de fósforo sevelamer foi prescrito para a maioria dos pacientes independente do método de diálise (Figura 5).

Figura 5. Número de pacientes em uso de sevelamer conforme a modalidade de diálise.



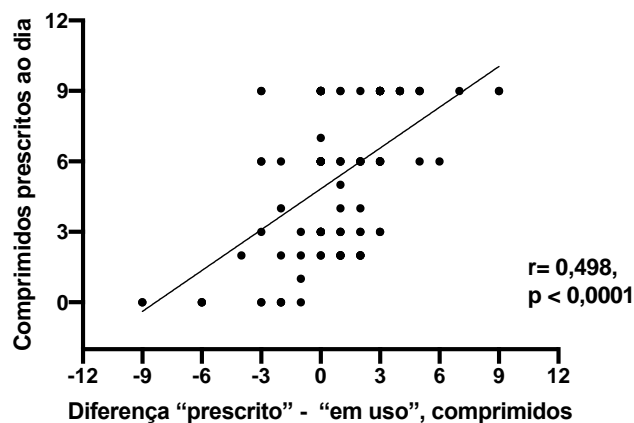
Identificamos que o a dose prescrita de CS, no entanto, não era seguida pela maioria dos pacientes, que em geral faziam uso de menor dose. Em geral, a dose prescrita era em média 0,3 comprimidos a menos para pacientes em HD e 1,4 comprimidos a menos para pacientes em DP. A dose em uso pôde ser confirmada em 139 pacientes com número de comprimidos 3 (0, 6), em contraste com o número prescrito de 3 (0, 7) comprimidos, diferença significativa ($p=0,002$), conforme ilustra a Figura 6.

Figura 6. Diferença no número de comprimidos prescritos e em uso.



Dos 139 que conseguimos confirmar, CS foi prescrito para 107 pacientes, dos quais a dose em uso era igual à prescrita em 28 (26,2%), menor que a prescrita em 56 (52,3%) e maior em 23 pacientes (21,5%). Observamos uma correlação direta entre a diferença no número de comprimidos prescritos – em uso e a dose prescrita, de tal forma que quanto maior a dose prescrita menor à adesão ao seu uso (Figura 7).

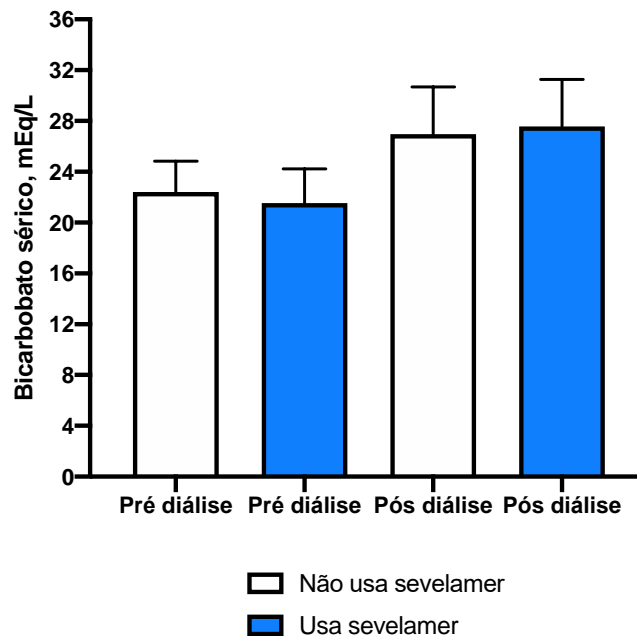
Figura 7. Correlação entre número de comprimidos prescritos ao dia e diferença entre comprimidos prescritos subtraídos dos comprimidos em uso.



- Diferença positiva significa usar menor dose que a prescrita e diferença negativa aponta para uso além do prescrito.

O bicarbonato sérico não diferiu entre pacientes em uso ou não de Cloridrato de Sevelamer, considerando valores tanto pré como pós diálise (Figura 8).

Figura 8. Comparação entre bicarbonato pré e pós diálise entre pacientes em uso ou não de Cloridrato de Sevelamer.



A seguir, faremos a comparação de características de pacientes conforme a presença de acidose separadamente em DP e HD.

4.2 Diálise Peritoneal

Características dos pacientes em DP conforme a presença de acidose estão descritas na Tabela 5.

Tabela 5. Características dos pacientes em diálise peritoneal de acordo com a presença de acidose.

Variável	Sem acidose N = 22	Com acidose N = 15	p
Sexo masculino, n (%)	12 (54,5)	8 (53,3)	0,942
Diabetes, n (%)	4 (18,2)	1 (6,7)	0,314
Idade (anos)	47 ± 16		
Raça			
Branco	19 (86,4)	12 (80,0)	0,185
Pardo/negro/mulato	3 (13,6)	3 (20,0)	
Amarelo	0	0	
Doença de base, n (%)			
Diabetes	4 (18,2)	0	
Nefroesclerose	1 (4,5)	3 (20,0)	
Glomerulonefrite crônica	6 (27,3)	2 (13,3)	0,190
Doença túbulo-intersticial	2 (9,1)	1 (6,7)	
LES	1 (4,5)	3 (20,0)	
Outras e desconhecida	8 (36,4)	6 (40,0)	
Tempo em DP (meses)	16 (7, 31)	23 (9, 55)	0,237
Uso de sevelamer, n (%)	12 (54,5)	15 (100)	0,427
Albumina, g/dl	3,9 ± 0,4	4,0 ± 0,5	0,437
Hemoglobina, g/dl	11,9 ± 1,5	10,2 ± 2,5	0,336
Creatinina, mg/dl	6,6 ± 2,0	9,5 ± 3,0	0,002
Cálcio total, mg/dl	9,2 ± 0,4	8,7 ± 0,9	0,063
Fósforo, mg/dl	4,9 ± 1,3	6,2 ± 1,3	0,004
PTH, pg/ml	284 (184, 561)	451 (289, 594)	0,204
FA, UI/L	95 (65, 95)	80 (58, 93)	0,257
25(OH)-vitamina D, ng/dl	28,5 ± 8,0	31,5 ± 5,7	0,231

LES, Lupus eritematoso sistêmico; DP, diálise peritoneal; PTH, hormônio paratireoideano; FA, fosfatase alcalina. Dados expressos em percentual (%), média ± DP ou mediana (25-75)

Apesar da média de bicarbonato estar dentro do preconizado, 15 pacientes (55,5%) tinham concentração menor que 22 mEq/L, o que não foi diferente entre pacientes em uso ou

não de sevelamer (80% daqueles em uso vs. 68,2% daqueles sem uso de sevelamer, $p=0,427$).

O bicarbonato sérico se correlacionou negativamente com o fósforo ($r= -0,531$, $p=0,001$), com a creatinina ($r= -0,502$, $p=0,002$), com a ureia ($r= -0,495$, $p=0,002$) e com o PTH ($r= -0,440$, $p=0,009$) e positivamente com a hemoglobina ($r= 0,476$, $p=0,003$).

Em análise regressão logística, somente a creatinina permaneceu independentemente relacionada à presença de acidose [risco relativo 1,57 (IC=1,13-2,18), $p=0,007$].

4.3 Hemodiálise

A seguir faremos a comparação entre pacientes sem e com acidose na hemodiálise. A Tabela 6 resume as características destes pacientes.

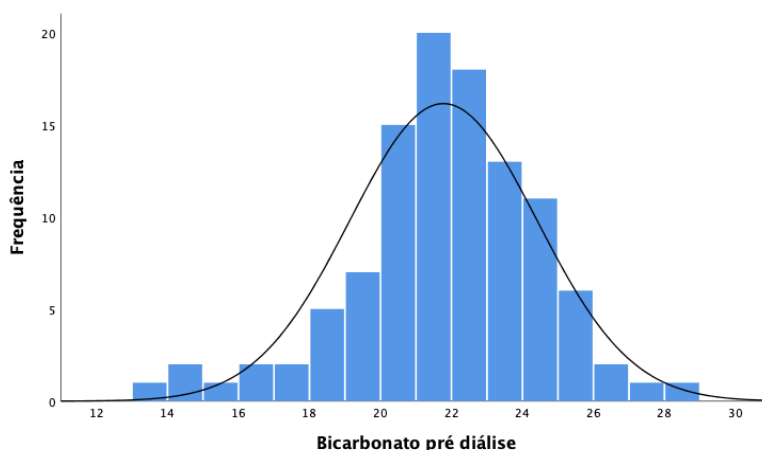
Tabela 6. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes em hemodiálise de acordo com a presença de acidose.

Variável	Sem acidose N = 52	Com acidose N = 55	p
Sexo masculino, n (%)	21 (40,4)	32 (58,2)	0,066
Diabetes, n (%)	9 (17,3)	10 (18,2)	0,906
Idade (anos)	46 ± 15	45 ± 16	0,994
Raça			
Branco	36 (69,2)	39 (70,9)	
Pardo/negro/mulato	14 (27,0)	13 (23,6)	0,268
Amarelo	2 (3,8)	3 (5,5)	
Doença de base, n (%)			
Diabetes	8 (15,4)	10 (18,2)	
Nefroesclerose	8 (15,4)	5 (9,1)	
Glomerulonefrite crônica	15 (28,9)	18 (32,7)	0,735
Doença túbulo-intersticial	5 (9,6)	8 (14,5)	
LES	5 (9,6)	4 (7,3)	
Outras e desconhecida	11 (21,1)	10 (18,2)	
Tempo em HD (meses)	72 (33-94)	75 (33-104)	0,150
Regime de hemodiálise, n (%)			
Convencional	46 (88,5)	49 (89,1)	0,918
Diária	6 (11,5)	6 (10,9)	
Uso de sevelamer, n (%)	35 (67,3)	42 (76,4)	0,297
Albumina, g/dl	4,0 ± 0,4	4,1 ± 0,3	0,552
Hemoglobina, g/dl	10,7 ± 1,5	11,0 ± 1,4	0,372
Creatinina, mg/dl	9,0 ± 2,8	10,5 ± 2,8	0,006
Cálcio total, mg/dl	8,9 ± 0,9	8,7 ± 0,8	0,258
Fósforo, mg/dl	4,8 ± 1,5	5,6 ± 1,8	0,016
PTH, pg/ml	309 (149, 592)	370 (219, 767)	0,266
FA, UI/L	107 (73-168)	116 (88-175)	0,294
25(OH)-vitamina D, ng/dl	35,0 ± 11,4	34,7 ± 10,4	0,889
Bicarbonato no dialisato, mEq/l	32,3 ± 2,0	31,6 ± 2,9	0,153

LES, Lupus eritematoso sistêmico; HD, hemodiálise; PTH, hormônio paratireoideano; FA, fosfatase alcalina. Dados expressos em percentual (%), média ± DP ou mediana (25-75)

Analisando o grupo de pacientes em HD, observamos que o bicarbonato sérico colhido pré diálise foi de $21,8 \pm 2,6$ mEq/L, variando entre 13 e 28,3 mEq/L conforme demonstrado no histograma abaixo.

Figura 9. Histograma das medidas de bicarbonato sérico de pacientes em hemodiálise.



O bicarbonato pré diálise se correlacionou negativamente com o fósforo ($r = -0,342$, $p = 0,012$) e com a creatinina ($r = -0,295$, $p = 0,002$), enquanto o bicarbonato pós diálise se correlacionou com o bicarbonato do dialisato ($r = 0,713$, $p = 0,0001$), com o cálcio total ($r = -0,197$, $p = 0,041$) e com o potássio ($r = -0,252$, $p = 0,009$).

A concentração de bicarbonato sérico colhido pós sessão de diálise foi de $28,5 \pm 2,6$ mEq/L, variando entre 19 e 34 mEq/L, sendo estatisticamente menor no grupo de pacientes com acidose do que naqueles sem acidose ($28,0 \pm 2,9$ mEq/L vs. $29,1 \pm 2,2$ mEq/L, respectivamente, $p = 0,021$). A diferença entre o bicarbonato pós sessão e o pré diálise (delta de bicarbonato) foi de $6,7 \pm 3,1$ mEq/L, sendo maior no grupo com acidose ($8,1 \pm 3,3$ vs. $5,4 \pm 2,0$ mEq/L, respectivamente, $p = 0,0001$). O delta de bicarbonato se correlacionou com o bicarbonato do dialisato, de tal forma que maior a concentração, maior o aumento de bicarbonato durante a sessão ($r = 0,457$, $p = 0,0001$). O delta também se correlacionou com a creatinina ($r = 0,201$, $p = 0,038$) e com o fósforo séricos ($r = 0,242$, $p = 0,012$).

Em análise de regressão logística a presença de acidose entre pacientes em hemodiálise se relacionou de forma independente à creatinina (risco relativo 1,27 IC= 1,09-1,49, $p = 0,003$) e ao bicarbonato do dialisato (risco relativo 0,82 IC= 0,68-0,99, $p = 0,045$) em modelo ajustado para fósforo sérico.

4.4 Comparando diálise peritoneal e hemodiálise

A partir da observação de características da presença de acidose em pacientes em DP e HD, fizemos uma análise da amostra como um todo tentando entender os fatores de risco comuns às duas modalidades de diálise. A Tabela 7 resume os fatores identificados na DP e na HD, assim como fatores de risco independentes e comuns às duas modalidades.

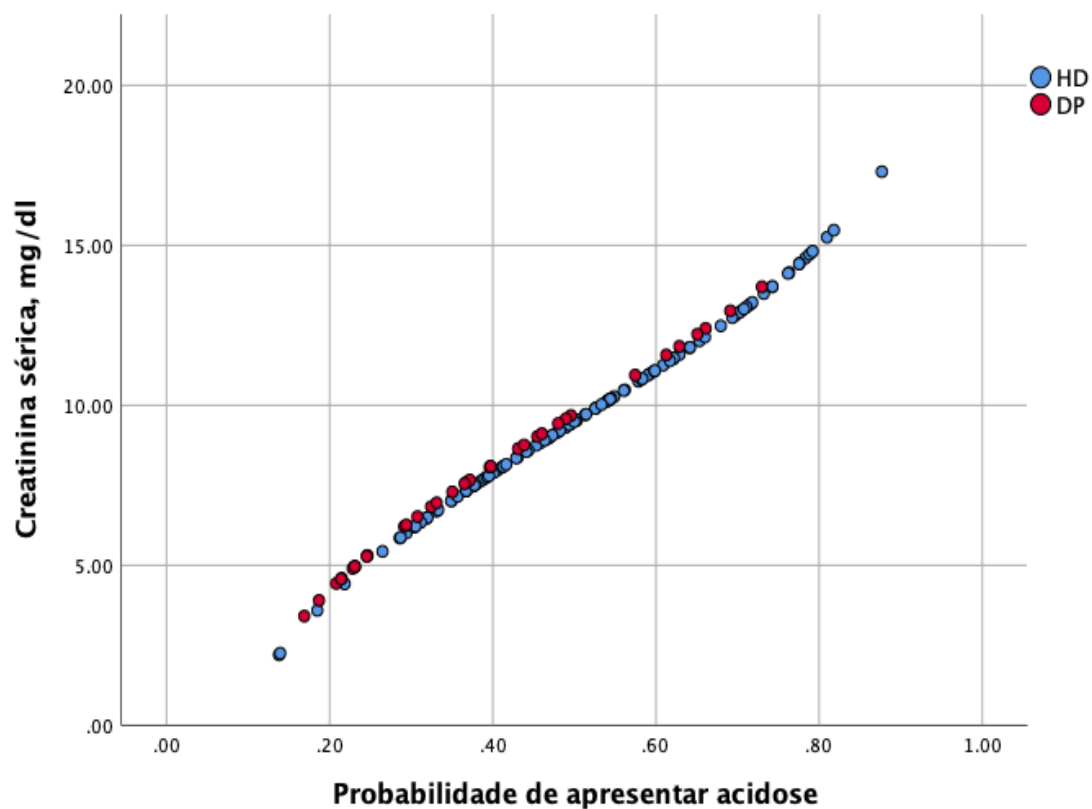
Tabela 7. Análise univariada e multivariada de fatores relacionados à acidose metabólica.

	Univariada	Multivariada
Diálise Peritoneal		
Creatinina	p=0,002	p=0,007
Fósforo	p=0,004	NS
Hemodiálise		
Sexo masculino	p=0,066	NS
Creatinina	p=0,006	p=0,003
Fósforo	p=0,016	NS
Bicarbonato do dialisato	p=0,153	p=0,045

NS, não significante.

Observamos que a creatinina é um marcador comum de acidose tanto em DP quanto em HD. A característica exclusiva da HD é o uso de concentrações variadas de bicarbonato no dialisato. Em análise logística para o risco de acidose avaliando a amostra total de pacientes, observamos que o risco de acidose é maior com maiores concentrações de creatinina (risco relativo 1,12, IC=1,12-1,47, p=0,0001), seja em HD ou DP (Figura 7).

Figura 10. Gráfico ilustrativo da probabilidade prevista de acidose conforme a concentração de creatinina sérica em pacientes em hemodiálise (círculo azul) e pacientes em diálise peritoneal (círculo vermelho).



5 CRONOGRAMA

5.0 Cronograma

2019	2020		2021
2º semestre	1º semestre	2º semestre	1º semestre
<ul style="list-style-type: none">• Revisão bibliográfica	<ul style="list-style-type: none">• Coleta de dados	<ul style="list-style-type: none">• Análise de dados• Primeiro rascunho da tese• Qualificação	<ul style="list-style-type: none">• Preparo de manuscrito para submissão• Discussão da tese• Defesa

6 Bibliografia

6.0 BIBLIOGRAFIA

CARVALHO, A. B. de; CUPPARI, L. Controle da hiperfosfatemia na DRC. J. Bras. Nefrol., São Paulo, vol 33, supl. 1, p. 1-6, Apr. 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002011000500002>.

WEBSTER, A.C; NAGLER, E. V., MORTON, R.L; MASSON, P. Chronic Kidney Disease, 2017 The Lancet, 389(10075), 1238–1252. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32064-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32064-5/fulltext)

BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTA, G. M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 56, n. 2, p. 248-253, 2010. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302010000200028&script=sci_abstract&tlng=pt

MORTON, R.L., et al., The impact of social disadvantage in moderate-to-severe chronic kidney disease: an equity-focused systematic review. *Nephrology Dialysis Transplantation*, volume 31, issue 1, january 2016, pages 46-56, Disponível em : <https://academic.oup.com/ndt/article/31/1/46/2459941>

CREWS, D.C., BELLO, A. K.; SAADI, G., 2019 World Kidney Day Editorial - burden, access, and disparities in kidney disease. *Brazilian Journal of Nephrology*. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002019005010101&script=sci_abstract

DELMEZ, J. A., SLATOPOLSKY, E. ,1992. Hyperphosphatemia: Its Consequences and Treatment in Patients With Chronic Renal Disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 19(4),303–317. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S027263861280446X>

SLATOPOLSKY, E., BRICKER, N. S. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal diseases. *Kidney Int* 1993; 4:141-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4355426/>

BLOCK G. A. Prevalence and clinical consequences of elevated Ca x P product in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2000; 54(4):318-324. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11076108/>

FIOCRUZ, 2019; Fundação Oswaldo Cruz/ Instituto de tecnologia em fármacos; Cloridrato de Sevelâmer. Disponível em: https://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2019/11/Cloridrato-de-sevel%C3%A2mer_Bula_ProfSa%C3%BAde_2.p df

EVES, P.D.M.M., et al., Censo Brasileiro de Diálise: análise de dados da década 2009-2018. *Braz. J. nephrol.*, 42(2), 191-200. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010128002020000200191&lang=pt

KRAUT, J.A.; MADIAS, N.E. Metabolic acidosis of CKD: An Update. *Am J. Kidney Dis*, 2016; 67(2):307-317. Initiative, N.K.F.K.D.O.Q., K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Part 4. Definition and classification of stages of chronic kidney disease. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26477665/>

REZENDE, Luiza Raksa et al. Acidose metabólica em pacientes em hemodiálise: uma revisão. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo, v. 39, n. 3, p. 305-311, Sept. 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002017000300305&lng=en&nrm=iso.

OLIVEIRA, C.M.C., et al. Acidose metabólica e sua associação com o estado Efeito benéfico da correção da acidose metabólica no estado nutricional de pacientes em hemodiálise. **J. Bras. Nefrol.**, 2009; 31:244-51. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jbn/v37n4/0101-2800-jbn-37-04-0458.pdf>

BARRETO, F.C., et al., Strategies for Phosphate Control in Patients With CKD, *Kidney International Reports*, Volume 4, Issue 8, 2019, Pages 1043-1056. Disponível em: [https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(19\)31360-9/fulltext](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(19)31360-9/fulltext)

SCIALLA, J.J., ANDERSON, C.A. Dietary acid load: a novel nutritional target in chronic kidney disease? *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20:141-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23439373/>

ROMÃO JUNIOR, J. E., Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *Braz.J. Nephrol.*, v.26, n. 3 suppl. 1, p. 1-3, set. 2004. Disponível em: <https://bjnephrology.org/article/doenca-renal-cronica-definicao-epidemiologia-e-classificacao/>

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília. p.: 37 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_clinicas_cuidado_paciente_renal.pdf.

NAVANEETHAN, S. D., et al., Effects of Treatment of Metabolic Acidosis in CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3119>

CHEN, W., ABRAMOWITZ, M. K., Treatment of metabolic acidosis in patients with CKD. *Am J Kidney Dis*, 2014. 63(2):P.311-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3946919/>

MARCO, M. P. et al., Treatment with sevelamer decreases bi-carbonate levels in hemodialysis in patients. Nephron 2002; 92:499-500. Disponível em: <https://www.medwave.cl/link.cgi/English/Updates/Epistemonikos/6943.act?ver=sindisen>

BORRÀS, M., MARCO, M. P., FERNANDEZ, E. Treatment with sevelamer decreases bicarbonate levels in peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int Nov-Dec 2002 ;22(6):737-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12556084>

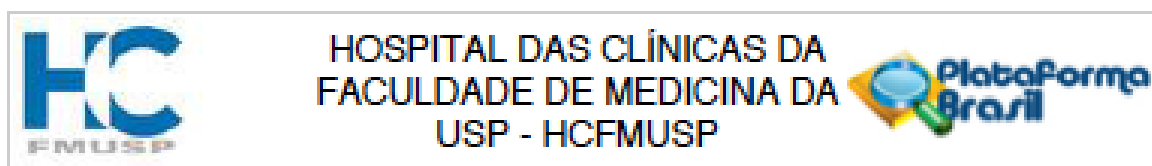
FOURTOUNAS, C., et al., Adv Perit Dial, 2006. Perfil ácido-base e preditores de acidose metabólica em pacientes submetidos à Diálise peritoneal com soluções de Diálise peritoneal tamponadas com lactato e bicarbonato. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16983967/>

YU, L., et al., Comitê de Insuficiência Renal Aguda - Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2007. Disponível em https://arquivos.sbn.org.br/uploads/DiretrizesInsuficiencia_Renal_Aguda.pdf.

GALLIENI, M., COZZOLINO, M., BRANDACCIO, D., Transient decrease of sérum bicarbonate levels with Sevelamer hydrochloride as the phosphate binder. Kidney Int 57: 1776-1777,2000. Disponível em :<https://air.unimi.it/retrieve/handle/2434/203686/233171/4495469a.pdf;jsessionid=3AB533F6DE0AFBE2D0C6DE92D45E162C.suir-unimi-prod -01>

7 Anexos

ANEXO 1. Aprovação pela Comissão de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores de risco que impactam na mortalidade e desfechos clínicos nos pacientes com doença renal crônica

Pesquisador: Rosilene Motta Elias

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 45163715.4.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.078.713

Data da Relatoria: 20/05/2015

Apresentação do Projeto:

O projeto pretende avaliar os efeitos de várias comorbidades no desfecho e evolução da doença renal crônica. A apresentação é adequada.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo está claramente estabelecido, ainda que de forma sucinta, não detalhando os fatores clínicos, bioquímicos e demográficos que serão explorados. Devido ao caráter retrospectivo do estudo esse detalhamento não impacta aspectos éticos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por tratar-se de estudo retrospectivo, cuja execução não propõem nenhuma alteração nos procedimentos envolvendo pacientes, não há riscos apreciáveis.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa pode orientar futuras alterações de tratamentos, sendo o conhecimento obtido relevante do ponto de vista clínico e científico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A dispensa de aplicação de TCLE está fundamentada.

Recomendações:

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2681-7585 Fax: (11)2681-7585 E-mail: cappelq.adm@hcfm.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 1.076.713

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto não tem pendências de natureza ética e pode ser aprovado pela comissão.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 25 de Maio de 2015

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Página 02 de 02

