

Universidade Federal do Maranhão
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Doutorado



**TRATAMENTO DA ANEMIA E SOBREVIVÊNCIA DE
PACIENTES RENAIS CRÔNICOS EM HEMODIÁLISE**

ELTON JONH FREITAS SANTOS

São Luís

2018

ELTON JONH FREITAS SANTOS

**TRATAMENTO DA ANEMIA E SOBREVIDA DE PACIENTES
RENAIS CRÔNICOS EM HEMODIÁLISE**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof.^a. Dr.^a Alcione Miranda dos Santos
Co-orientador: Prof. Dr. Natalino Salgado Filho

São Luís

2018

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Santos, Elton Jonh Freitas.

TRATAMENTO DA ANEMIA E SOBREVIDA DE PACIENTES RENAIIS
CRÔNICOS EM HEMODIÁLISE / Elton Jonh Freitas Santos. -
2018.

98 p.

Coorientador(a): Natalino Salgado Filho.

Orientador(a): Alcione Miranda dos Santos.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2018.

1. Anemia. 2. Doença Renal Crônica. 3. Hemodiálise.
4. Hemoglobina. 5. Mortalidade. I. Salgado Filho,
Natalino. II. Santos, Alcione Miranda dos. III. Título.

ELTON JONH FREITAS SANTOS

TRATAMENTO DA ANEMIA E SOBREVIDA DE PACIENTES RENAIS CRÔNICOS EM HEMODIÁLISE

Tese apresentada ao Programa de PósGraduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof.^a. Dr.^a Alcione Miranda dos Santos

Co-orientador: Prof. Dr. Natalino Salgado Filho

Aprovada em 20 / 07 / 2018

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. José Albuquerque de Figueiredo Neto
Universidade Federal do Maranhão

Prof.^a. Dr.^a Ana Karina Teixeira da Cunha França
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Antonio Marcus de Andrade Paes
Universidade Federal do Maranhão

Prof.^a. Dr.^a Alcione Miranda dos Santos
Universidade Federal do Maranhão

“É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota.”

Theodore Roosevelt

Dedico

A meus pais e irmãos, porque sempre acreditaram na minha capacidade e apoiaram a realização desse sonho.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus que permitiu que a realização de muitos sonhos ao longo da minha vida.

Aos meus orientadores, Alcione Miranda dos Santos e Natalino Salgado Filho, pela confiança, paciência, amizade e por todos os ensinamentos transmitidos. A oportunidade de trabalhar com vocês desde da iniciação científica foi um divisor de águas na minha formação.

A toda equipe do PPGCS, em especial, à professora Flávia Raquel do Nascimento, coordenadora do PPGCS, pelo carinho e atenção. E à Ana Lúcia, pela disposição em ajudar sempre que foi necessário.

À minha amada esposa Lorryne e aos amados filhos João e Alice. Serei eternamente grato por todo companheirismo, incentivo e amor. A parceria de vocês foi essencial para a concretização dessa etapa.

À toda minha família, em especial aos meus pais Edmilson e Eunice, exemplos vivos de dedicação aos filhos. E aos meus irmãos, Elailson e Edinete, por sempre acreditarem em mim e me apoiarem nessa longa jornada de aprendizado.

Aos amigos da turma de Doutorado, pessoas de coração grandioso e sempre dispostas a ajudar. Sem dúvidas, vocês tornaram essa etapa muito mais divertida e leve.

Ao apoio da equipe do laboratório de análises clínicas do HUUFMA, especialmente a Carla, Marcelo, Renato e Humberto.

A todos os colegas da Unidade de Cuidados Renais – HUUFMA, família nefrologia. Sou grato pelo apoio, ensinamentos e, sobretudo, pelo interesse constante demonstrado.

À banca examinadora, pela disponibilidade e considerações valiosas que irão contribuir com a melhoria deste trabalho.

Aos pacientes que apesar do desgaste físico, colaboraram com a pesquisa e nos receberam com simpatia e carinho. Este trabalho não seria possível sem vocês.

Ao apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e da Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA)

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a execução desta pesquisa, o meu sincero agradecimento!

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

%	Porcentagem
%GPID	Percentual de Ganho de Peso Interdialítico
AEE	Agentes Estimuladores da Eritropoiese
BRA	Bloqueador dos Receptores de Angiotensina
CERA	Continuous Erythropoietin Receptor Activador
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
DP	Desvio-padrão
DRC	Doença renal crônica
EPO	Eritropoetina
FG	Filtração Glomerular
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb	Hemoglobina
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
HD	Hemodiálise
Ht	Hematócrito
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corpórea
IRE	Índice de Resistência a Eritropoietina
KDIGO	Kidney Disease - Improving Global Outcomes
KDOQI	Disease Outcomes Quality Initiative
Kg	Quilograma
MA	Maranhão
Min	Minuto
mL	Mililitro
NHTC	Normal Hematocrit Cardiac Trial
NKF	National Kidney Foundation
PCR - UR	Proteína-C Reativa Ultrassensível
PRU	Proporção de Redução de Ureia
PTH	Hormônio da Paratireoide
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
ST	Saturação da Transferrina
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TGP	Transaminase Glutâmica Pirúvica
TRS	Terapia Renal Substitutiva
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
UI	Unidades Internacionais
VCM	Volume Corpuscular Médio
αEPO	Alfaepoetina

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. (Capítulo I)	Características basais dos pacientes em hemodiálise segundo a resistência ao tratamento com alfaepoetina no primeiro trimestre do estudo.	37
Tabela 2. (Capítulo I)	Coeficientes do modelo de regressão linear não ajustado e ajustado para os parâmetros laboratoriais e clínicos associados ao índice de resistência a alfaepoetina em pacientes em hemodiálise.	38
Tabela 1. (Capítulo II)	Características basais da população estudada	55
Tabela 2. (Capítulo II)	Análise não ajustada do modelo de regressão proporcional dependente do tempo para a faixa da hemoglobina e fatores relacionados ao tratamento da anemia.	56
Tabela 3. (Capítulo II)	Análise ajustada do modelo de regressão proporcional dependente do tempo para a faixa da hemoglobina, fatores relacionados ao tratamento da anemia e variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais.	57

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Quadro 1.	Estágios da doença renal crônica.	05
Quadro 2.	Outras causas da anemia em pacientes renais crônicos em diálise	08
Quadro 3.	Doses recomendadas para uso dos agentes estimuladores da eritropoiese em adultos.	11
Quadro 4.	Resumo das recomendações internacionais e nacionais para início do tratamento da anemia em pacientes renais crônicos em hemodiálise e a faixa alvo de hemoglobina.	14
Figura 1.	Estrutura primária da eritropoetina humana recombinante com duas pontes dissulfeto e locais de inserção das cadeias de carboidratos, três N-ligadas (*Y*), uma o-ligada (-O-), adaptada (GILG et al., 1996)	11
Figura 1. (Capítulo I)	Distribuição mensal do índice de resistência a eritropoetina dos pacientes em hemodiálise segundo a resistência ao tratamento com alfaepoetina no primeiro trimestre do estudo.	38
Figura 1. (Capítulo II)	Distribuição dos valores da hemoglobina. Amostra inicial de 109 pacientes e tempo total do estudo de 24 meses (maio/2015 – abril/2017).	58
Figura 2. (Capítulo II)	Perfil longitudinal da hemoglobina para pacientes que sobreviveram ou morreram no seguimento de 24 meses (maio/2015 – abril/2017).	58

SANTOS, Elton Jonh Freitas. **Tratamento da anemia e sobrevida de pacientes renais crônicos em hemodiálise**, 2018. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 98p.

RESUMO

A anemia é uma complicação frequente, inevitável e frequentemente associada a morbimortalidade da doença renal crônica (DRC). A redução da produção de eritropoietina é o principal motivo do surgimento da anemia na DRC, confirmado esse diagnóstico é recomendado início do tratamento com um agente estimulador da eritropoiese (AEE). Neste contexto, o objetivo da pesquisa é avaliar o nível da hemoglobina (Hb), a resposta ao tratamento da anemia e a sobrevida de pacientes em hemodiálise (HD). Realizou-se um estudo analítico longitudinal prospectivo, de maio de 2015 a abril de 2017, com pacientes renais em HD em um hospital de referência. Foram coletadas informações clínicas, laboratoriais e dados sobre os medicamentos utilizados no tratamento da anemia. Utilizamos um modelo de regressão linear com efeito aleatório para identificar os fatores limitantes do tratamento com o AEE e para determinar os fatores associados a mortalidade dos pacientes, foi utilizado o modelo de riscos proporcionais de Cox variando ao longo do tempo para o processo da resposta de sobrevivência. A amostra foi composta por 109 pacientes com média de idade de $46,8 \pm 18,3$ anos, sendo 53,6% homens. Evidenciamos que a idade, proporção de redução de ureia (PRU), percentual de ganho de peso interdialítico (%GPD), índice de massa corpórea (IMC), uso de bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA), ferro sérico e albumina sérica foram associados de modo independente a resposta do AEE. As variáveis relacionadas ao tratamento da anemia que impactaram na sobrevida foram a Hb, a dose do AEE, a dose do ferro endovenoso e a capacidade de resposta ao tratamento como AEE. Nossos achados corroboram que o manejo ideal da anemia na hemodiálise deve ser individualizado, de forma a identificar os fatores limitantes do tratamento e coibir o uso de altas doses do AEE, assim diminuir as complicações provenientes desse tratamento e o risco de mortalidade.

PALAVRAS-CHAVE: Anemia; Hemodiálise; Hemoglobina; Doença Renal Crônica; Mortalidade.

SANTOS, Elton Jonh Freitas. **Treatment of anemia and survival of chronic renal patients on hemodialysis**, 2018. Thesis (PhD in Health Sciences) - Post-Graduation Program in Health Sciences, Federal University of Maranhão, São Luís, 98p.

ABSTRACT

Anemia is a frequent and inevitable complication of chronic renal disease (CKD) and one of the main risk factors associated with the increase in the morbidity of the CKD. The reduction in the production of erythropoietin is the main reason for the onset of anemia in CKD, as this diagnosis is confirmed, it is recommended the beginning of treatment with an erythropoiesis stimulating agent (ESA). In this context, the aim of the study is to evaluate the level of hemoglobin, the response to treatment with ESA, and the survival of patients on hemodialysis (HD). We performed a prospective, longitudinal analytical study with hemodialysis patients in a reference hospital from May 2015 to April 2017. Clinical, laboratory and data about the drugs used to treat anemia were collected. A longitudinal linear regression model was fitted with random effects to verify the limiting factors of the ESA treatment, and to analyze the factors associated with the patient mortality, was realized a time-dependent Cox models with repeated measures. We enrolled 109 patients (average age, 46.8 (SD \pm 18.3) years; male, 53.6%. The response to treatment with ESA showed a significant association with age, proportion of urea reduction (PRU), percentage of interdialytic weight gain (%GPDl), body mass index (BMI), use of angiotensin receptor blockers (ARBs), serum iron, and serum albumin. The Variables related to the treatment of anemia that impacted survival were hemoglobin, ESA dose, intravenous iron dose and response to treatment with ESA. However, our findings corroborate that the optimal management of anemia in hemodialysis should be individualized, to identify the limiting factors of treatment and to curb the use of high doses ESA, thus reducing the complications arising from this treatment and the risk of mortality.

Key words: Anemia; Renal dialysis; Hemoglobin; Chronic renal disease; Mortality

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REFERENCIAL TEÓRICO	3
2.1 Fisiopatologia renal.....	3
2.2 Doença renal crônica.....	3
2.3 Anemia na doença renal crônica.....	7
2.4 Tratamento da anemia na DRC	9
2.5 Tratamento da anemia e sobrevida de pacientes em hemodiálise	12
3. OBJETIVOS	17
3.1 Geral.....	17
3.2 Específicos	17
4. MATERIAL E MÉTODOS	18
4.1 Delineamento do Estudo.....	18
4.2 População de Estudo.....	18
4.3 Coleta de dados	18
4.4 Análises estatísticas	20
4.4 Considerações Éticas	21
4. RESULTADOS	22
4.1 Capítulo 1	22
4.2. Capítulo 2	38
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
6. REFERÊNCIAS	59
ANEXOS	68
Apêndice A - ACEITE E SUBMISSÃO DOS ARTIGOS	69
Apêndice B - NORMAS DAS REVISTAS.....	71
Apêndice C - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	93

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é atualmente um problema de saúde pública mundial, afeta cerca de 10 – 15 % da população em todo o mundo (LEVIN et al., 2017). No estágio avançado da DRC ocorre a falência funcional renal, situação clínica fatal se não for tratada por uma terapia renal substitutiva (TRS). A hemodiálise (HD), diálise peritoneal e transplante de rim são as TRS disponíveis (KDIGO, 2013). Entretanto, apesar dos avanços nessas terapias, a mortalidade é elevada e é frequentemente associada a eventos cardiovasculares (DUMMER et al., 2007).

Uma das complicações, quase universal, de pacientes em diálise que repercute negativamente no sistema cardiovascular é a anemia. Essa complicação é associada com a hipertrofia do ventrículo esquerdo e a disfunção diastólica. Além disso, a anemia impacta negativamente todos os sistemas e é associada a sintomas que diminuem a qualidade de vida destas pessoas (KLIGER et al., 2012; KHANKIN et al., 2010; LOCATELLI et al., 2004). Embora a etiologia da anemia seja multifatorial, a deficiência de eritropoetina (EPO) e a deficiência de ferro constituem os fatores mais importantes (OLIVEIRA JUNIOR et al., 2015).

O tratamento da anemia pode melhorar a qualidade de vida, diminuir as repercussões cardiovasculares e as taxas da morbimortalidade e hospitalização (HORL, 2013a). Até o final da década de 1980, o tratamento da anemia era baseado em transfusões de sangue. A introdução dos agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) com base na eritropoetina humana recombinante (huEPO) permitiu alcançar níveis maiores de hemoglobina (Hb) nesses pacientes (BIGGAR, KIM, 2017).

As orientações sobre o manejo da anemia foram estabelecidas e revisadas em diversos países nas últimas décadas. O alvo de Hb objetivado no tratamento da anemia é matéria de contínuo debate, uma vez que essa faixa ideal almejada é a qual potencializa os benefícios e diminui os potenciais efeitos adversos do tratamento. No Brasil, a faixa de Hb alvo para pacientes em HD é atualmente estabelecido entre 10 g/dL e 12 g/dL (BREGMAN, PECOITS-FILHO, 2014). Valor esse menor que observado em passado recente, pois níveis elevados de Hb foram associados com

aumento do risco de complicações trombóticas, hipertensão e mortalidade (PALMER et al., 2010).

A proposta desta pesquisa é avaliar a influência dos níveis de Hb e a dose do(s) medicamento(s) administrado(s) para o tratamento da anemia na sobrevida de pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise. Além disso, objetivamos determinar quais fatores clínicos e laboratoriais estão associados com a diminuição da resposta ao tratamento da anemia e constatar se esses fatores impactam negativamente na sobrevida dos pacientes. Os resultados serão apresentados na forma de dois artigos, o primeiro intitulado “Estudo longitudinal sobre a resistência do tratamento da anemia com alfaepoetina em pacientes renais crônicos em hemodiálise” publicado no “Brazilian Journal of Medical and Biological Research” e o segundo intitulado “Influência do tratamento da anemia na sobrevida de pacientes renais crônicos em hemodiálise: uma abordagem longitudinal” enviado para publicação no “Cadernos de Saúde Pública”.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Fisiopatologia renal

Os rins são um par de órgãos encapsulados localizados na área retroperitoneal, uma artéria renal e uma veia renal saem de cada rim. Estes órgãos desempenham múltiplos papéis no corpo, inclusive filtração do sangue, metabolismo e excreção de compostos endógenos e exógenos e funções endócrinas. De maneira significativa, os rins são os reguladores primários do equilíbrio hídrico, acidobásico e eletrolítico do corpo, e esse notável par de órgãos mantém a homeostase por meio de uma ampla variedade de mudanças ambientais e de dieta (HAMMER, MCPHEE, 2015).

Distúrbios na função renal podem ocorrer quando a qualidade e intensidade de estímulos agressivos aos rins provocam perdas da unidade funcional desse órgão, o néfron. A etiologia destes distúrbios pode ser relacionada a doenças primárias dos rins, doenças sistêmicas que também acometem os rins e doenças do trato urinário.

No início da doença renal, os pacientes podem apresentar somente anormalidades do volume ou da composição da urina, porém na ausência de tratamento adequado a doença renal pode progredir para uma ampla variedade de complicações crônicas resultantes da função renal inadequada. Contudo, nem todas as doenças renais têm este desfecho. As consequências da doença renal dependem da etiologia, da história natural da doença e do período. Alguns tipos de doença renal são transitórios, mesmo quando severos, podendo ser autolimitados e reversíveis e, se abordados corretamente, não deixam sequelas. Outros podem conduzir a DRC, progredindo lentamente ou não, com consequências hemodinâmicas e metabólicas associadas (HAMMER, MCPHEE, 2015).

2.2 Doença renal crônica

A DRC é caracterizada pelas implicações na saúde devido à perda gradual e irreversível da função dos rins (KDIGO, 2013). Sendo assim, a DRC compromete a regulação do volume de líquido extracelular e da pressão arterial; a regulação da

osmolaridade; a manutenção do equilíbrio iônico; a regulação homeostática do pH; a excreção de resíduos e a produção de hormônios (ECKARDT et al., 2013).

A DRC representa um grande impacto na vida dos pacientes, nos serviços de saúde e na sociedade (MENEZES et al., 2015). Não há uma causa única da DRC, as causas podem ser hereditárias ou adquiridas. Entretanto, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes mellitus (DM) são as principais causas de DRC em todos os países desenvolvidos e em desenvolvimento (JHA et al., 2013). Outras etiologias podem estar implicadas como: glomerulonefrites crônicas, obstrução do trato urinário, rins policísticos, medicamentos, idade, infecções, distúrbios vasculares, obesidade, agentes tóxicos e ocupacionais (JHA et al., 2013).

A definição e classificação da DRC foram introduzidas, em 2002, pela NKF-KDOQI, com a publicação da diretriz sobre a DRC. Nesse documento, uma nova estrutura conceitual para o diagnóstico de DRC foi proposta e aceita mundialmente nos anos seguintes. A definição é baseada em três componentes:

- 1 - **Componente anatômico ou estrutural** - Marcadores de dano renal;
- 2 - **Componente funcional** - Taxa de Filtração Glomerular (TFG);
- 3 - **Componente temporal** – Tempo mínimo de 3 meses.

Com base nessa definição, teria DRC qualquer indivíduo que, independente da causa, apresentasse $TFG < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ou a $TFG > 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso (por exemplo, proteinúria) presente há pelo menos 3 meses. A atualização dessa diretriz, foi elaborada pelo KDIGO (2013), sendo adicionado o termo “com implicação para a saúde” no componente anatômico ou estrutural. Em síntese, a DRC é um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por alterações na estrutura e função renal, presente por mais de três meses e com implicações para a saúde.

O diagnóstico e o estadiamento (Quadro 1) da DRC dependem da medida da TFG. A TFG não pode ser medida de forma direta, porém se uma substância tem sua

concentração estável no plasma, é livremente filtrada no glomérulo renal, não é secretada, reabsorvida, metabolizada ou sintetizada pelo rim, a sua concentração filtrada é igual a sua quantidade excretada na urina.

Estágio	Descrição	TFG* (mL/min/1,73m²)
I	Lesão renal com FG normal ou aumentada	≥ 90
II	Lesão renal com leve redução do FG	60-89
IIIa	Lesão renal de leve a moderada redução do FG	45-59
IIIb	Lesão renal de moderada a acentuada redução do FG	30-45
IV	Lesão renal com acentuada redução do FG	15-29
V	Falência renal funcional ou em TRS	<15

Fonte: Adaptado - KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease; *TFG-Taxa de filtração Glomerular; FG-Filtração Glomerular TRS-Terapia Renal Substitutiva

Quadro 1 - Estágios da doença renal crônica

Até pouco tempo, a creatinina plasmática era considerada o marcador endógeno cujo perfil mais se assemelhava à substância endógena ideal para medir a TFG. Entretanto, há limitações importantes: 1^o). Como a creatinina é produzida nos músculos, é influenciada pela quantidade de massa muscular; 2^o). A creatinina só aumentará após a TFG ter decaído para cerca de 50%-60% de seu nível normal e 3^o). A creatinina é livremente filtrada nos glomérulos e não é reabsorvida, mas até 15% dela são ativamente secretados pelos túbulos. Assim, o uso isolado da creatinina sérica para estimar a TFG é insatisfatório e leva a atrasos no diagnóstico e no tratamento da DRC (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011)

Na prática clínica, o método mais utilizado para obter informações sobre a TFG é a depuração de creatinina, com coleta de urina ao longo de 24 horas, no qual a excreção de creatinina urinária em 24 horas é dividida pela concentração de creatinina sérica. Infelizmente, depuração de creatinina não preenche o critério de um marcador ideal para TFG, já que a mesma apresenta suas limitações. Para contornar esses problemas na determinação da TFG através da creatinina sérica ou da depuração de creatinina, várias fórmulas destinadas a estimar a TFG têm sido publicadas. Essas

fórmulas usam variáveis demográficas e clínicas conhecidas como substitutos para os fatores fisiológicos não mensurados que afetam o nível de creatinina sérica. As fórmulas mais comumente utilizadas são as de Cockcroft e Gault (COCKCROFT; GAULT, 1976), a do estudo Modification of Diet in Renal Disease-MDRD (LEVEY, 1999) e a do grupo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration - CKD-EPI (LEVEY, 2009).

Indivíduos no estágio 5 com sintomatologia, necessitam de algum tipo de TRS, sendo as modalidades disponíveis: a hemodiálise, a diálise peritoneal e o transplante renal (2013). A realização da TRS em um paciente com falência funcional renal é importante para evitar complicações decorrentes da TFG diminuída e manter o paciente vivo (KIRSZTAJN et al., 2014). Entretanto, mesmo em TRS, a sobrevida estimada é de aproximadamente só 65% em 5 anos (MENEZES et al., 2015).

A maior prevalência de tratamento dialítico no mundo é observada em Taiwan, 3138 pacientes por milhão da população (pmp), seguido por Japão, 2411 pmp e Estados Unidos, 2043 pmp (U.S. RENAL DATA SYSTEM, 2015). No Brasil, a prevalência de tratamento dialítico em 2016 foi de 596 pmp e 122.825 é número total estimado de pacientes em diálise no país. Este número representa um aumento de 31,5 mil pacientes nos últimos 5 anos (91.314 em 2011). Entre 2010 e 2016 houve um incremento de 30.734 indivíduos em diálise no país (92.091 em 2010). O número estimado de pacientes que iniciaram tratamento em 2016 no Brasil foi de 39.714, correspondendo a uma taxa de incidência de 193 pacientes pmp (SESSO et al., 2017).

Entre as TRS realizadas, a HD é a forma de tratamento mais prevalente no mundo (LEVEY; CORESH, 2012). No Brasil, mais de 92% dos 122.825 em diálise realizam essa modalidade de TRS (SESSO et al., 2017). A HD visa suprir as funções do rim, retirando as toxinas e o excesso de água e sais minerais do organismo. O processo envolve a retirada do sangue por meio de um acesso vascular e a utilização de um circuito extracorpóreo, instalado em um rim artificial, baseado na ultrafiltração e convecção entre sangue e líquido de diálise modulado por uma membrana semipermeável. O acesso vascular é feito na fístula arteriovenosa ou do cateter venoso central.

2.3 Anemia na doença renal crônica

Anemia é uma complicação quase universal de pacientes em HD, pois apresenta maior intensidade e prevalência com a diminuição da TFG (HSU et al., 2001). Nestes pacientes, ocorre a deficiência relativa da eritropoetina (EPO) - hormônio glicoprotéico, produzido por fibroblastos intersticiais no rim. Devido à falência renal, os rins não são capazes de produzi-la em níveis suficientes, fazendo com que a quantidade de células vermelhas reduza e a anemia se desenvolva (ECKARDT et al., 2013).

Entretanto, pode ter como fatores agravantes a deficiência de ferro (causada por perdas gastrointestinais imperceptíveis, desnutrição, múltiplas intervenções cirúrgicas, exames laboratoriais frequentes e perdas na diálise), a presença de fenômeno inflamatório e outras causas (Quadro 2) não relacionadas à DRC que podem alterar as características hemantimétricas da anemia (RIBEIRO-ALVES; GORDAN, 2014). A anemia afeta a qualidade de vida dos pacientes, tem impacto negativo sobre praticamente todos os sistemas e órgãos. O sistema cardiovascular em particular é muito afetado pela anemia, sendo a principal causa da morbidade e mortalidade em pacientes dialíticos (KLIGER et al., 2012 e KHANKIN et al., 2010).

São descritos por MIRANDA et al. (2009), alguns mecanismos pelos quais a anemia pode comprometer o sistema cardiovascular e levar à insuficiência cardíaca crônica (ICC), são eles:

- 1 - O aumento da retenção hídrica, da atividade simpática e da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): A hipóxia tecidual e vasodilatação periférica presentes na anemia causam diminuição da pressão sanguínea arterial, levando a um aumento da resposta simpática, a qual leva à taquicardia, aumento do volume corrente, vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo renal e, finalmente, à retenção de sal e água. O fluxo sanguíneo renal reduzido ativa o SRAA e o hormônio antidiurético, causando vasoconstrição renal, aumentando mais ainda a retenção hidrossalina. Isso leva a um edema periférico e um aumento do volume plasmático. O volume plasmático aumentado causa sobrecarga ventricular, levando a um posterior

estresse na parede do miocárdio. Sob a influência do SRAA e da atividade simpática aumentada, ocorre a hipertrofia ventricular esquerda, o que resulta em morte da célula miocárdica por necrose e apoptose (MIRANDA et al., 2009).

2 - A falta de suprimento de oxigênio para o coração: Em face à frequência cardíaca e volume corrente elevados (trabalho cardíaco aumentado), leva à dilatação ventricular, hipertrofia, morte da célula miocárdica, fibrose cardíaca e ICC (MIRANDA et al., 2009).

3 - O estresse oxidativo aumentado: Eritrócitos contêm muitos antioxidantes. A anemia é, portanto, associada ao aumento do estresse oxidativo, o que causa danos às células miocárdicas (MIRANDA et al., 2009).

É importante que se estabeleça o diagnóstico precoce e preciso da anemia de pacientes em HD, pois o tratamento correto pode prevenir os efeitos deletérios dessa complicação (RIBEIRO-ALVES; GORDAN, 2014).

Outras causas da anemia em pacientes renais crônicos em diálise
Deficiência absoluta ou funcional de ferro
Diálise inadequada
Infecção
Microinflamação
Sangramento crônico
Osteíte fibrosa – hiperparatireoidismo
Hemoglobinopatias
Intoxicação por alumínio
Mieloma múltiplo
Neoplasias em geral
Deficiência de vitamina B12
Deficiência de folato
Desnutrição
Hemólise
Perda de sangue no circuito extracorpóreo
Efeitos adversos de alguns medicamentos
Presença de aloenxerto renal não funcionante

Fonte: RIBEIRO-ALVES, Maria Almerinda; GORDAN, Pedro Alejandro. Diagnosis of anemia in patients with chronic kidney disease. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 36, n. 1, 2014.

Quadro 2. Outras causas da anemia em pacientes renais crônicos em diálise

2.4 Tratamento da anemia na DRC

As transfusões sanguíneas foram o primeiro tratamento do doente renal crônico com anemia grave e atualmente ainda são a solução para situações críticas. Entretanto, apesar do sucesso indiscutível no aumento dos níveis de Hb, a terapêutica apresentava frequentemente efeitos colaterais como infecções, excesso de ferro e sensibilização imunológica que comprometem um futuro transplante renal do paciente em diálise (TANHEHCO; BERNS 2012).

A grande revolução no tratamento da anemia na DRC aconteceu na década de 80, quando foi sintetizado a huEPO e o início da utilização dos medicamentos denominados Agentes Estimuladores da Eritropoiese (AEE) (PAGANINI et al., 1989). Em 1989, a primeira huEPO denominada alfaepoetina (α EPO) e no ano seguinte a betaepoetina (β EPO) foram aprovadas para uso e desde então são amplamente utilizadas na prática clínica para reduzir a necessidade de transfusão sanguínea e aumentar os níveis de Hb de pacientes com DRC.

A huEPO é obtida por tecnologia de DNA recombinante, sendo produzida em células de ovário de hamster chinês. Essa célula é amplamente utilizada, pois tem alta taxa de produção, é adequada para cultura em larga escala e a estrutura e composição das glicoproteínas são similares às dos seres humanos, conferindo a huEPO uma sequência de aminoácidos idêntica à da EPO endógena (NASCIMENTO et al., 2013).

A huEPO é uma glicoproteína composta de 165 aminoácidos (Figura 1) que formam cadeia polipeptídica com duas pontes dissulfeto intramoleculares nas posições (Cis7-161 e Cis29-33). Apresenta três sítios de glicosilação N-ligados (Asn24, Asn38 e Asn83) que podem formar de duas a quatro cadeias sialiladas, e uma O-ligada (Ser126) com até dois resíduos. Pode conter até 14 ácidos siálicos, necessários para que o hormônio atinja os sítios-alvo, evitando a rápida metabolização pelos receptores hepáticos que reconhecem as estruturas expostas de galactose, com posterior excreção (NASCIMENTO et al., 2013; GILG et al., 1996).

Com o desenvolvimento de novos medicamentos a classe dos AEE ganhou outros princípios ativos, há cerca de quinze anos, disponibilizou-se a darbepoietina, medicamento com maior estabilidade metabólica e meia-vida mais longa que a eritropoietina, permitindo a sua utilização uma a duas vezes por mês (LOCATELLI, 2003). A terceira geração de AEE, o ativador contínuo de receptor da eritropoietina – CERA, apresenta meia-vida ainda maior do que as dos AEE de primeira e segunda geração (HORL, 2013b), entretanto, no momento somente o α EPO e β EPO estão disponíveis no mercado brasileiro (ABREU et al., 2014).

Na ausência de outras causas de anemia na DRC, o uso do AEE é essencial no controle da anemia de pacientes em hemodiálise, mas a decisão do uso do AEE deve ser baseada na avaliação dos seus riscos conhecidos (acidente vascular encefálico, HAS e trombose de acesso vascular) e nos benefícios potenciais deste tratamento, que incluem a melhoria na qualidade de vida do paciente, a redução da necessidade de transfusões de sangue e a redução da morbimortalidade (HORL, 2013a).

O objetivo inicial do tratamento com um AEE é alcançar uma taxa de aumento mensal da Hb de 1.0 a 2.0g/dL, caso a resposta da concentração da Hb fiquem aquém do esperado é recomendado o aumento da dose do AEE em 25% e à monitoração dos estoques de ferro, especialmente na fase de elevação de Hb (ABREU et al., 2014).

A recomendação em relação a posologia do AEE dependerá de qual medicamento está sendo utilizado, caso seja o α EPO ou o β EPO estes são utilizados entre 1-3 vezes por semana em pacientes em diálise. Já a darbepoietina-alfa e CERA são administradas com intervalos prolongados de 2 e 4 semanas, respectivamente (Quadro 3). A dose necessária para o AEE de ação prolongada não depende da via de administração, já o uso subcutâneo é mais eficaz do que a via de administração intravenosa para α EPO (HAHN et al., 2014; HORL, 2013b).

Estudos randomizados mostraram que há uma diminuição da dose necessária do AEE em pacientes em HD quando os níveis da ferritina estão elevados. Essas evidências embasam as recomendações para a suplementação de ferro para manter

o nível de ferritina sérica maior que 200 ng/mL e saturação de transferrina maior que 20% em paciente em HD (BESARAB et al., 2000; DEVITA et al., 2003; MACDOUGALL et al., 2016).

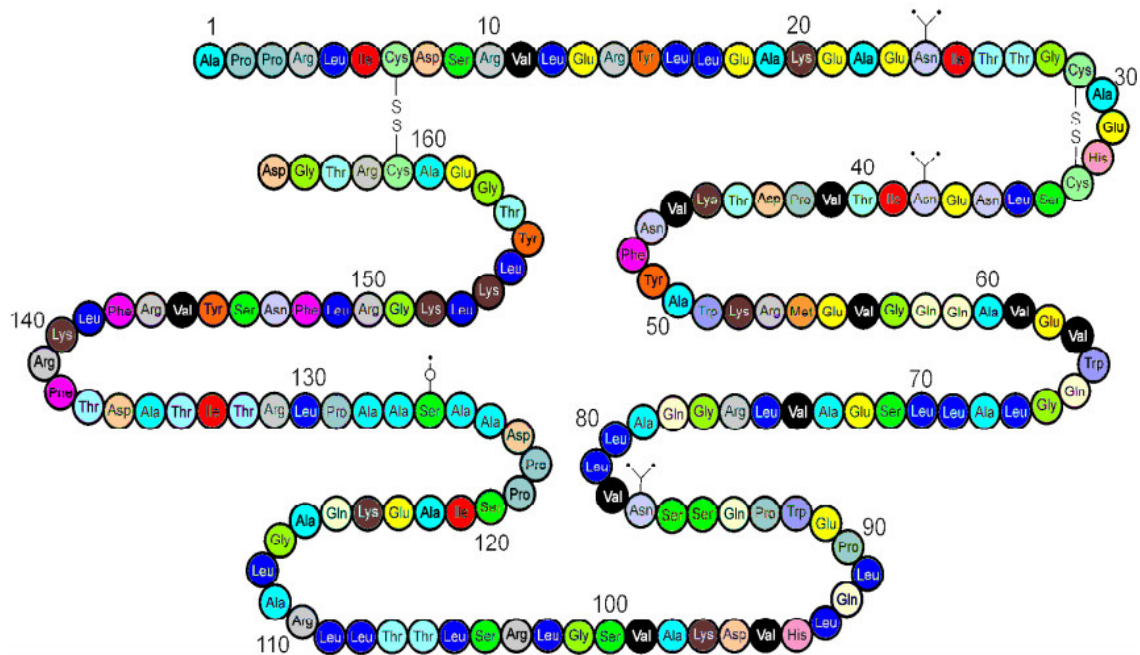


Figura 1. Estrutura primária da eritropoetina humana recombinante com duas pontes dissulfeto e locais de inserção das cadeias de carboidratos, três N-ligadas (*Y*), uma o-ligada (-O-), adaptada (GILG et al., 1996)

Medicamento	Dose Inicial	Dose de Manutenção
Alfaepoetina ou Betaepoetina	20-50 UI/kg/dose, em até três doses semanais	20%-30% menor que a dose usada na fase de correção da anemia
Darbepoetina	0,45 µg/kg/semana ou 0,75 µm/kg a cada duas semanas	20%-30% menor que a dose usada na fase de correção da anemia
CERA*	0,60 µg/kg/ a cada duas semanas	60-180 µg a cada duas semanas ou 120-360 µg por mês

Evitar dose eritropoietina > 200 UI/kg/semana

*CERA-Ativador contínuo de receptor da eritropoietina;

Fonte: ABREU, Patrícia Ferreira; ROMÃO JUNIOR, João Egidio; BASTOS, Marcus Gomes. Use of erythropoiesis stimulating agents. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 36, n. 1, 2014. doi:10.5935/0101-2800.2014S006.

Quadro 3. Doses recomendadas para uso dos AEE em adultos

Nos pacientes que recebem um AEE, o nível de ferritina e saturação de transferrina preconizados minimizam a dose do AEE necessária para atingir e manter a faixa alvo de Hb. Por outro lado, nos pacientes que não recebem o AEE, a manutenção das reservas de ferro maximiza os níveis da Hb e retarda ou previne a necessidade do uso dessa classe de medicamentos (MACDOUGALL et al. 2016).

A reposição de ácido fólico e vitamina B12 não são rotinas de auxílio no tratamento da anemia com AEE e/ou ferro e só devem ser feitas com a comprovação laboratorial da deficiência dessas substâncias (KDOQI, 2006). O uso de vitamina C, vitamina E, vitamina B6, carnitina, andrógeno, estatina e pentoxifilina não deve ser feito como tratamento adjuvante da anemia em pacientes DRC (FIGUEIREDO; BARROS, 2014).

O uso sistemático do AEE, a reposição do estoque de ferro e a consequente correção da anemia leva a redução da necessidade de transfusões de sangue, da morbidade cardiovascular e da mortalidade (ROBINSON et al., 2005). É descrito melhoras da capacidade física, do desempenho sexual, das funções endócrinas, da imunidade e da qualidade de vida (VALDERRABANO, 2002). Entretanto, fatores relacionados ao tratamento da anemia já foram associados com aumento da mortalidade, entre estes destacam-se o nível da Hb objetivado com o tratamento, o uso excessivo do AEE e a resistência ao tratamento com essa classe de medicamento (BELLINGHERI et al., 2015; HORL, 2013a).

2.5 Tratamento da anemia e sobrevida de pacientes em hemodiálise

Quando a α EPO foi aprovada para utilização em 1989, o objetivo terapêutico recomendado era atingir e manter uma Hb entre 9 e 10 g/dL, objetivando principalmente evitar a necessidade de transfusões sanguíneas (PAGANINI et al., 1989). À medida que a experiência com o tratamento com AEE cresceu nos anos 90, surgiu a questão de saber se o tratamento para alvos mais elevados de Hb, incluindo a normalização completa, poderia produzir benefícios adicionais na melhoria da

qualidade de vida e na diminuição de eventos cardiovasculares (FISHBANE; BESARAB, 2007).

Neste contexto, no final da década de 90 surge o primeiro grande estudo randomizado que investigou a temática. O estudo conhecido como Normal Hematocrit Cardiac Trial (NHCT) avaliou o impacto da normalização do Hematócrito ou somente sua correção parcial melhorava o prognóstico cardiovascular de renais crônicos em HD (BESARAB et al., 1998). O NHCT englobou 1233 pacientes com DRC e doença cardíaca congestiva ou isquêmica, em programa regular de hemodiálise e anêmicos. Os pacientes foram aleatoriamente subdivididos em dois grupos, um dos quais foi tratado com alfaepoetina na dosagem média de 460 UI/Kg/semana objetivando um alvo de Hb de 13 -15 g/dL e um segundo grupo com dosagem média do AEE de 160 UI/kg/semana e alvo de Hb de 9-11 g/dL e contrariado o que era esperado, a elevação da Hb para níveis de 13 -15 g/dL aumentou o número de óbitos, infarto do miocárdio e trombose vascular.

Em 2010, uma meta-análise sobre uso de AEE em DRC mostrou que altas concentrações de Hb aumentam o risco relativo (RR) para acidente vascular encefálico (RR 1,51), hipertensão arterial (RR 1,67), trombose de acesso vascular (RR 1,33) e, possivelmente, para eventos cardiovasculares graves (RR 1,15), óbito (RR 1,09) (PALMER et al., 2010).

As diretrizes sobre o tratamento da anemia e a definição da faixa ideal de Hb de pacientes DRC em uso de um AEE foram modificadas ao longo dos anos, conforme surgiam evidências de grandes estudos multicêntricos. A faixa ideal almejada é a qual potencializa os benefícios e diminui os potenciais efeitos adversos do tratamento. Atualmente as recomendações nacionais e internacionais sobre o tratamento da anemia na DRC recomendam um nível de Hb ideal menor que um passado recente (Quadro 4).

O tratamento da deficiência da produção de eritropoietina com AEE foi um grande avanço no manejo da anemia de pacientes renais crônicos. Entretanto, existem diferenças entre o tratamento e a fisiologia natural da produção da

eritropoietina. A farmacocinética, a dosagem e a frequência de administração geram mudanças substanciais na eritropoiese (KURAGANO et al., 2014; ALTUNOREN et al., 2013).

Diretrizes Internacionais	Ano	Alvo de hemoglobina (g/dL)	Observações sobre a terapia com AEE
KDOQI	2006	11,0 – 13,0	—
	2007	11,0 – 12,0	A Hb não deve alcançar nível ≥ 13.0 g/dL
KDIGO	2012	9,5 - 11,5	Iniciar tratamento quando o nível de hemoglobina estiver entre 9-10 g/dL, jamais iniciar AEEs se Hb > 11.5 g/dL e suspender o uso quando Hb > 13 g/dL
ERBP	2004	>11,0	Em pacientes em hemodiálise não recomenda-se Hb > 14
	2009	11,0 – 12,0	Hb > 13 g/dL não deve ser almejada
	2013	10,0 – 12,0	Iniciar tratamento quando o nível de hemoglobina estiver entre 9-10 g/dL. Jamais iniciar AEEs se Hb > 11.5 g/dL e suspender o uso quando for Hb > 13 g/dL.
JSDT	2004	10,0 – 11,0	—
	2008	10,0 – 11,0	Iniciar tratamento quando Hb < 10 g/dL. Ajustar a dose do AEEs quando Hb > 12 g/dL.
Diretriz nacional	Ano	Alvo de hemoglobina (g/dL)	Observações sobre a terapia com AEE
SBN	2000	11,0 – 12,0	—
	2007	11,0 – 12,0	Iniciar tratamento quando Hb < 10 g/dL, Hb > 13 g/dL não deve ser almejada.
	2013	10,0 – 12,0	A Hb nunca deve ser acima de 13 g/dL

KDOQI - National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target 2007; KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease 2006);

KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO, 2013);

ERBP - European Renal Best Practice (LOCATELLI et al., 2013);

JSDT - Japanese Society for Dialysis Therapy (AKIZAWA et al., 2014);

SBN - Sociedade Brasileira de Nefrologia (BREGMAN; PECOITS-FILHO, 2014).

Quadro 4. Resumo das recomendações internacionais e nacionais para início do tratamento da anemia em pacientes renais crônicos em hemodiálise e a faixa alvo de hemoglobina.

A maioria dos pacientes alcança os níveis recomendados de Hb com tratamento adequado com um AEE. Entretanto, apesar da boa resposta inicial, seus valores hemantimétricos, em geral, não se mantêm constantes dentro de um intervalo no decorrer do tempo. Ebben et al. (2006), acompanharam pacientes em HD por seis meses e evidenciaram que flutuações no nível de Hb foram um importante fator de risco para hospitalização, sendo apenas menos importante que a permanência do nível da Hb persistentemente abaixo de 11 g/dL. O mesmo grupo mostrou posteriormente um aumento no risco de óbito entre pacientes com grandes mudanças dos níveis de Hb em comparação com pacientes cujos níveis de Hb se mantiveram dentro da faixa alvo de 11-12 g/dL (GILBERTSON et al., 2008).

Eckardt et al. (2010), acompanharam 5037 pacientes em HD por 2 anos e investigaram a associação da variabilidade da Hb com a sobrevida destes pacientes. Os resultados desse estudo divergiram dos mostrados anteriormente, eles observaram que embora a variabilidade da Hb ocorra frequentemente nestes pacientes, não é um fator de risco para mortalidade independentemente. Se variações do nível da Hb estão ligadas de forma causal aos eventos adversos ou é apenas um marcador de outras situações clínicas é uma questão que necessita maiores investigações, porém o tratamento com AEE implica em situações além das variações constante dos índices hemantimétricos.

O uso de AEE em altas doses e a resistência a esse tratamento também é associado à diminuição da sobrevida de pacientes em HD (BELLINGHERI et al., 2015; HORL, 2013a). O fato do AEE apresentar efeitos colaterais como a elevação da pressão arterial (aumento do risco cardiovascular), o aumento da viscosidade sanguínea (stress endotelial) e a melhora da função plaquetária (pró-trombóticos e risco cardiovascular aumentado) podem justificar o impacto na sobrevida (LAPIERRE; SOUQUET, 2014; HUNG et al., 2014).

A diminuição da resposta ao tratamento com o AEE, ou seja, a resistência ao tratamento, é associada a um pior prognóstico e a mortalidade de pacientes em HD (OKAZAKI et al., 2014; SUTTORP et al., 2013). Quando o paciente é resistente ao tratamento, somado aos efeitos deletérios do AEE, podemos ter ainda o efeito tóxico

de altas doses de ferro endovenosos que são coadministradas, na tentativa de otimizar a resposta ao AEE e que também impactam na sobrevida (VAN BUREN et al., 2012).

No Brasil, o manejo da anemia na DRC é caracterizado por dois aspectos importantes. Primeiro, desde os anos 90 os pacientes têm acesso gratuito à huEPO e a terapia com ferro endovenoso, sendo que os critérios sobre o uso e manejo são estabelecidos via protocolos clínicos do MS (BRASIL, 2010). Segundo, apesar da importância do tema principalmente do ponto de vista de saúde pública, as evidências que embasam as recomendações são todas baseadas em experiências internacionais e não existe no Brasil estudo prospectivo longitudinal que avalie o tratamento da anemia e a sobrevida de pacientes renais crônicos em HD.

Nesse contexto, o nível da Hb e o tratamento da anemia são questões consistente a ser exploradas em pacientes em hemodiálise. A proposta dessa tese é avaliar o tratamento da anemia com AEE, determinar os fatores que diminuem a resposta desse tratamento e avaliar o impacto desse tratamento na sobrevida de pacientes em HD no Município de São Luís - MA.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

- Avaliar a influência do nível da hemoglobina e do tratamento da anemia na sobrevida de pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise.

3.2 Específicos

- Determinar a prevalência de anemia em pacientes renais crônicos em hemodiálise no período em estudo;
- Identificar os fatores clínicos e laboratoriais relacionados à diminuição da resposta do tratamento da anemia;
- Estimar a taxa de sobrevida em dois anos dos pacientes renais crônicos em estudo;
- Avaliar, no período de dois anos, o comportamento da hemoglobina e doses mensais do(s) medicamento(s) para o tratamento da anemia.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamento do Estudo

Estudo analítico longitudinal prospectivo, integrante do projeto de pesquisa intitulado “Prevalência e fatores associados à sarcopenia em pacientes em hemodiálise”, realizado de maio de 2015 a abril de 2017 na Unidade de Cuidados Renais do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA).

4.2 População de Estudo

A população em estudo se refere aos pacientes de ambos os sexos com idade mínima de 18 anos e em HD na Unidade de Cuidados Renais do HUUFMA. O HUUFMA é um hospital de ensino, pesquisa e extensão, que tem como fonte de financiamento o Sistema Único de Saúde. A Unidade de Cuidados Renais foi inaugurada em 1992 e em abril de 2015 possuía 125 pacientes adultos e idosos cadastrados em programa regular de HD.

Para este estudo, foi considerada a população total de pacientes adultos cadastrados em programa de HD no HUUFMA, São Luís, Maranhão. Entretanto não foram incluídos pacientes que receberam transfusão de eritrócitos no mês anterior ao início da pesquisa, com sangramento agudo ou crônico significativo, doença maligna ativa, doenças hematológicas, trombocitopenia, hiperparatireoidismo secundário não controlado, participação em ensaios clínicos, com cirurgia eletiva de grande porte, cateter de acesso a diálise temporário e hepatopatia crônica. Assim 16 pacientes não entraram no estudo e a amostra final foi de 109 pacientes.

4.3 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada entre maio de 2015 e abril de 2017. A partir do prontuário individual e por entrevista com o próprio paciente. No primeiro momento, foram coletadas variáveis demográficas, socioeconômicas, clínicas e laboratoriais. Sendo que, as variáveis clínicas e laboratoriais foram coletadas novamente a cada mês do estudo.

As variáveis laboratoriais incluíram os parâmetros avaliados na rotina do serviço, sendo que mensalmente foram obtidas informações sobre: creatinina sérica, glicemia, uréia pré e pós-hemodiálise, cálcio sérico, fósforo, potássio, transaminase glutâmica pirúvica (TGP) e Hemograma completo; Trimestralmente: ferro sérico, fosfatase alcalina, transferrina, ferritina e proteinograma; Semestralmente: níveis do paratormônio (PTH) e anualmente o perfil lipídico e o alumínio sérico. Nós acrescentamos a dosagem da Proteína-C reativa ultrasensível na rotina trimestral (PCR-UR) no primeiro ano do estudo.

A coleta de sangue foi realizada na segunda sessão de HD da primeira semana de cada mês. O hemograma completo com todos os parâmetros hemantimétricos foi analisado na plataforma ADVIA. 120 Siemens®. E os outros parâmetros laboratoriais: concentração de transferrina sérica, dosagem da ferritina, fosfatase alcalina, PTH, albumina, uréia pré e pós sessão de HD, sódio, potássio, cálcio, fósforo, TGP, glicemia, creatinina e PCR-UR foram dosados na plataforma cobas® 6000 series - Roche, os reagentes e controle utilizados foram da Roche, fabricados na Alemanha e distribuídos pela Roche Estados Unidos da América.

As variáveis clínicas incluíram: comorbidades; doença de base; uso de medicamentos; tempo de HD; peso seco, percentual de ganho de peso interdialítico (%GPID), Índice Kt/V e o índice de massa corpórea (IMC).

A saturação da transferrina (ST) foi calculada pela fórmula: $ST (\%) = 70,9 \times \text{concentração sérica de ferro } (\mu\text{g/dL}) / \text{concentração de transferrina sérica (mg/dL)}$. A anemia foi definida como níveis de Hb < 10,0 g/dL. Para análise do percentual de ganho de peso obtido entre uma e outra sessão de HD utilizou-se o peso seco e a média do peso Pré-HD nas três primeiras sessões de HD no mês. Sendo o %GPID calculado com a fórmula: $(\text{Média do Peso Pré-HD} - \text{Peso seco}) \times 100 / \text{Peso seco}$.

A eficiência dialítica foi avaliada pelo índice Kt/V. Sendo que o Kt/V foi calculado segundo a equação de Daugirdas, método recomendado pelo NKF-KDOQI, o qual é dado por $Kt/V = -\ln(R - 0,008 \times t) + (4 - 3,5 \times R) \times 0,55 \times UF/V$, sendo R a pré-ureia/pós-ureia, t a duração da sessão em horas, - ln o logaritmo natural negativo, UF

perda de peso em quilogramas e V o volume de distribuição de ureia antropométrico em litros ($0,55 \times$ peso pós-diálise).

Para averiguar a resistência ao tratamento com α EPO, foi calculado mensalmente o índice de resistência a eritropoietina (IRE), cuja a unidade de medida é UI/Kg/semana/Hb, ou seja, a dose semanal da α EPO (UI) administrada no paciente foi ajustada para o peso seco do paciente (Kg) e o nível da Hb (g/dL).

A avaliação nutricional antropométrica foi realizada mensalmente por meio de dados do peso corporal seco e da estatura. A estatura foi obtida com o auxílio de um estadiômetro portátil (Altuxata®, Brasil) com escala de 0 a 220 cm e precisão de 0,1 cm. O estado nutricional foi avaliado segundo o IMC, obtido pela razão entre o peso corporal seco e o quadrado da estatura.

4.4 Análises estatísticas

Os dados coletados foram armazenados em um banco de dados específico e para assegurar a qualidade na entrada dos dados, os mesmos foram digitados duas vezes por pessoas diferentes e as digitações foram comparadas. Na análise descritiva, foram calculadas frequências e porcentagens para as variáveis categóricas e média e desvio padrão (média \pm DP) ou mediana e diferença interquartil (Quartil.3 – Quartil.1) para as numéricas. A normalidade das variáveis numéricas foi avaliada pelo teste Shapiro Wilk.

Um modelo de regressão linear longitudinal com efeitos aleatórios foi ajustado para investigar o efeito de potenciais preditores do IRE no período de junho/2015 a maio/2016. As variáveis independentes incluídas no modelo referiam-se às características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais que apresentaram valor de $p < 0,20$ na análise não ajustada.

Na avaliação da sobrevida foi considerado o período de acompanhamento de dois anos. O desfecho de interesse foi óbito por DRC. Para confirmação da data do óbito foi consultado o sistema de mortalidade (SIM) e a causa do óbito. O tempo de sobrevida (em meses) foi definido entre a data do início do estudo e a ocorrência de

óbito ou censura. Neste estudo, foi considerado censura a mudança na modalidade dialítica, transplante renal abandono do estudo ou estar vivo no final do estudo.

Para verificar o impacto da Hb e do tratamento da anemia na sobrevida, foi ajustado o modelo de risco proporcional dependente do tempo, o qual incorpora um parâmetro dependente do tempo. Para que o efeito dos fatores clínicos e laboratoriais não confundissem a análise do efeito da Hb e do tratamento da anemia, tais fatores também foram considerados no ajuste. Os fatores que apresentaram valor $p < 0,10$ foram incluídas no modelo multivariado. Também foram estimados os riscos proporcionais (HR) e seus respectivos IC95%. O nível de significância considerado em todas as análises foi de 5%. As análises foram realizadas na versão 14 do programa STATA (*Data Analysis and Statistical Software*).

4.4 Considerações Éticas

O projeto, “Prevalência e fatores associados à sarcopenia em pacientes em hemodiálise”, ao qual este estar vinculado foi submetido à apreciação na Comissão de Ética em Pesquisa do HUUFMA e aprovado com número de parecer 1.232.730/2015.

Durante a abordagem ao paciente houve a explicação dos objetivos e procedimentos da pesquisa e a solicitação da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Após a autorização do mesmo, foi preenchido o questionário sócio demográfico.

4. RESULTADOS

4.1 Capítulo 1

Epoetin alfa resistance in hemodialysis patients with chronic kidney disease: a longitudinal study

(Publicado no Brazilian Journal of Medical and Biological Research, Fator de impacto 1,58. Qualis B2 para Medicina I)

Epoetin alfa resistance in hemodialysis patients with chronic kidney disease: a longitudinal study

E.J.F. Santos^{1,3}, E.V. Hortegal², H.O. Serra¹, J.S. Lages^{1,2}, N. Salgado-Filho^{1,3} and A.M. dos Santos^{2,3}

¹Hospital Universitário, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil

²Departamento de Saúde Pública, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil

³Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil

Abstract

Anemia is an inevitable complication of hemodialysis, and the primary cause is erythropoietin deficiency. After diagnosis, treatment begins with an erythropoiesis-stimulating agent (ESA). However, some patients remain anemic even after receiving this medication. This study aimed to investigate the factors associated with resistance to recombinant human erythropoietin therapy with epoetin alfa (α EPO). We performed a prospective, longitudinal study of hemodialysis patients receiving treatment with α EPO at our reference hospital from July 2015 to June 2016. Clinical data was collected, and the response to α EPO treatment was evaluated using the erythropoietin resistance index (ERI). The ERI was defined as the weekly weight-adjusted α EPO dose (U/kg per week)/hemoglobin level (g/dL). A longitudinal linear regression model was fitted with random effects to verify the relationships between clinical and laboratory data and ERI. We enrolled 99 patients (average age, 45.7 (SD \pm 17.6) years; male, 51.5%; 86.8% with hypertension). The ERI showed a significant positive association with serum ferritin and C-reactive protein, percentage interdialytic weight gain, and continuous usage of angiotensin receptor blocker (ARB) hypertension medication. The ERI was negatively associated with serum iron and albumin, age, urea reduction ratio, and body mass index. Our findings indicate that resistance to α EPO was related to a low serum iron reserve, an inflammatory state, poor nutritional status, and continuous usage of ARBs.

Key Words: Epoetin alfa; Drug resistance; Renal insufficiency; Chronic disease; Renal dialysis

Correspondence: E.J.F. Santos: <eltonfreitas86@yahoo.com.br>

Running Title: Epoetin alfa treatment in hemodialysis patients

Introduction

Anemia commonly complicates the last stage of chronic kidney disease (CKD) and is associated with increased morbidity and mortality and a decreased quality of life in dialysis patients (1,2). Several factors contribute to the development of anemia in patients with CKD, including nutritional deficiencies, an inflammatory state, and blood losses related to the dialysis procedure. However, the primary cause of anemia is erythropoietin (EPO) deficiency resulting from diminished production in the kidneys (3,4).

The correction of anemia in patients with CKD requires the use of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) such as epoetin alfa (α EPO). Intravenous iron therapy is used as an adjuvant to prevent iron deficiency and minimize the need for ESA (5,6). Nearly all hemodialysis patients worldwide take an ESA (7), and in Brazil, ESA is taken by an estimated 80% of dialysis patients (8). While anemia correction significantly improves patient quality of life and reduces mortality rates (2,9–11), the response of hemodialysis patients to ESA treatment varies, and hyporesponsiveness or resistance to ESA therapy occurs in 5–10% of patients with CKD (12,13).

Iron deficiency is the primary cause of a poor response to ESAs. However, anemia persists in some hemodialysis patients even after adequate iron supplementation (13). Other causes of anemia include concomitant inflammation or infection, cancer, hemolysis, hemoglobinopathies, severe hyperparathyroidism, aluminum intoxication, vitamin B12 and folate deficiencies, inadequate dialysis, myelosuppressive agents, myelodysplasia, pure red cell aplasia, and thyroid dysfunction (9,12–17). Moreover, other clinical factors have been investigated including ESA and antihypertensive medication interactions, age, and body mass index (BMI) (18,19).

Patients that are hyporesponsive to ESAs have a higher risk of mortality from cardiovascular events and other causes (10,20,21) and must be identified. Further, it

is necessary to determine which factors may limit the response to ESA treatment and optimize the management of anemia in chronic renal patients undergoing hemodialysis. Our main objective was to determine the factors associated with the resistance to α EPO treatment in patients receiving hemodialysis.

Material and Methods

We conducted an analytical, longitudinal study of patients with CKD registered in the hemodialysis program of our reference hospital in the municipal district of São Luís, MA, Brazil from July 2015 to June 2016. Patients (and replacements) were randomly selected by a raffle. All patients were ≥ 18 years of age and capable of communicating and had received ≥ 3 months of dialysis and treatment with α EPO at the time the study began. Our exclusion criteria included erythrocyte transfusion in the previous three months, significant acute or chronic bleeding, active malignant or hematologic disease, folate or vitamin B12 deficiency, thrombocytopenia, uncontrolled secondary hyperparathyroidism, clinical history of parathyroidectomy, clinical trial participation, major elective surgery, temporary dialysis access, and chronic hepatopathy.

The size of the sample was calculated based on the hemodialysis program population of 130 patients, an expected prevalence of ESA resistance of 25%, a 95% confidence level, and a 5% estimated error. The required sample ($n=90$) was increased by 10% to compensate for possible losses during data collection ($n=99$).

During their hemodialysis visit, the patients answered a structured questionnaire containing socioeconomic and demographic data (age, sex, skin color), and a clinical history was taken. The questionnaire was administered by trained interviewers. The skin color was self-reported and classified as white or non-white. The patient variables included comorbidities, medications, treatment time in hemodialysis, dry weight, percentage interdialytic weight gain, Kt/V index, and body mass index (BMI).

Blood samples were collected during the second hemodialysis session of the first week of each month, and hematological parameters were analyzed using an Advia 120 System (Siemens AG, Germany). Other parameters including the transferrin saturation

(TSAT), ferritin level, alkaline phosphatase, parathyroid hormone, albumin, pre- and post-hemodialysis blood urea nitrogen, sodium, potassium, calcium, phosphorus, glutamate-pyruvate transaminase, glucose, creatinine, and ultra-sensitive C-reactive protein (CRP) were evaluated using a Cobas 6000 Analyzer with manufacturer reagents and controls (Roche Diagnostics, USA). Anemia was defined as hemoglobin <10.0 g/dL. The TSAT was calculated as the ratio of serum iron to total iron binding capacity.

The pre-hemodialysis weights at the first three sessions of each month were averaged and used to calculate the percent weight gain between two sessions of hemodialysis (%IDWG):

$$\%IDWG = \frac{(\text{average weight before dialysis} - \text{dry weight}) \times 100}{\text{dry weight}}$$

The BMI was calculated as dry body weight/height².

The Kt/V index was calculated using the Daugirdas equation as recommended by the National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (22):

$$\frac{Kt}{V} = -\ln(R - 0.008 \times t) + (4 - 3.5 \times R) 0.55 \times \frac{UF}{V}$$

where R is pre-urea/post-urea, and t is the duration of the session in hours, $-\ln$ the negative natural logarithm, UF the weight loss in kilograms, and V the anthropometric volume of distribution of urea in liters ($0.55 \times$ post-dialysis weight).

The erythropoietin resistance index (ERI) was defined as the weekly weight-adjusted α EPO dose (U/kg/week) divided by the hemoglobin level (g/dL) and calculated monthly to investigate resistance to α EPO treatment. We analyzed the ERI of all patients during the entire study period to calculate ERI quartiles and establish a resistance cut-off value. Patients in the upper quartile during the first trimester of the study were defined as ESA resistant in the baseline data.

Categorical variables were reported as percentages, and continuous variables as means \pm SD or medians (quartile 3 – quartile 1), according to the normality determined by the Shapiro-Wilk test.

The ERI variable was taken as the outcome of the longitudinal linear regression model with random effects. This model was utilized to investigate potential predictors of α EPO resistance. The independent variables included in the linear regression model referred to the sociodemographic, clinical, and laboratory data obtained. Independent variables with a P-value <0.2 in univariate analyses were selected for inclusion in the adjusted model, and only variables with a P-value <0.05 were independently associated with the outcome of the final model. Data were analyzed using STATA, version 14 (StataCorp LLC., USA).

The study was approved by the Research Ethics Committee of the University Hospital of the Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), and the participating patients were required to sign a consent form (Protocol 1.232.730/2015).

Results

Of the 99 patients (mean age, 45.7 (SD= \pm 17.5); male 51.5%) that participated in this study, 87 remained until its completion. Cases were lost due to transplants, transfers, blood transfusions, and death. The median hemodialysis treatment length was 47 months. The hemodialysis prescriptions were similar concerning types of dialysis solution (acid concentrate and bicarbonate concentrate of 8.4%), dialysate flow (500 mL/min), dialyzer flux (low), frequency and time of hemodialysis sessions (4-h three times a week). Only the blood flow was different among patients, with amplitudes between 300–400 mL/min.

Systemic arterial hypertension (SAH) was the most common cause of CKD (21.2%), followed by chronic nephropathy from a previous graft (20.2%), and diabetes mellitus (DM) (15.1%). SAH (86.8%), DM (26.2%), and cardiovascular disease (22.2%) were the most common comorbidities. Forty-four patients (44.4%) used an angiotensin receptor blocker (ARB) antihypertensive medication, and 36 (36.3%) received adjuvant

intravenous iron (Table 1). When the study began, the Kt/V index mean was 1.5 (SD= \pm 0.3), the urea reduction ratio (URR) mean was 69.8 ± 7.1 , and the monthly average hemoglobin level was 10.2 g/dL (SD= \pm 1.7). The amplitude of variation of the average hemoglobin in the following year was 9.0–11.0 g/dL, and the prevalence of anemia varied between 24.1 and 51.1%.

All patients in this study were treated with the α EPO produced by Bio-Manguinhos/FIOCRUZ and it was administered subcutaneously after dialysis. α EPO resistance was present in all months of the study with a prevalence of 19.7– 42.5%. The average ERI was 15.3(SD= \pm 9.0) in the first month and ranged from 11.9 to 16.9 in the following months. Figure 1 shows the ERI values during the one-year study according to our baseline data analysis of ESA resistance.

Baseline patient characteristics according to α EPO resistance in the first trimester are presented in Table 1. We observed several expected associations with α EPO resistance including an increased prevalence of anemia, high median α EPO dose, and elevated ERI. We also observed that α EPO resistance was associated with the number of red blood cells, hematocrit, hemoglobin, mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), serum albumin, and CRP.

The coefficients of the longitudinal linear regression model are shown in Table 2. In the non-adjusted regression model, we found that the ERI was negatively associated with age, URR %, BMI, serum iron, and serum albumin. The ERI was positively associated with SAH, %IDWG, ARB use, and CRP.

In the adjusted model, age, URR %, BMI, serum iron, and serum albumin were negatively associated with the ERI. ARB use, %IDWG, serum ferritin, and CRP were positively associated with the ERI.

Discussion

In this study, we evaluated the response to α EPO treatment by using the weekly weight-adjusted dose of α EPO and hemoglobin level to calculate the ERI. Patient factors (age, URR, %IDWG, BMI), ARB use, and laboratory parameters (C-reactive protein and serum iron, ferritin, and albumin) were independently associated with α EPO resistance in chronic renal patients on hemodialysis in this 12-month study. Anemia was present in 24.4–51.1% of our patients throughout the study period. According to the Brazilian Society of Nephrology Chronic Dialysis Census, an estimated 26% of the 112,004 Brazilians receiving hemodialysis have hemoglobin <10 g/dL (8). However, this is a clinical condition that must be reversed, as a hemoglobin concentration <10 g/dL is associated with an increased prevalence of cardiovascular alterations, increased hospitalization ratio, decreased quality of life, and higher morbidity and mortality (1,2).

We treated anemic patients with α EPO and intravenous iron. While this regimen can increase hemoglobin levels to recommended values and decrease complications in hemodialysis patients (10,12), the treatment of anemia with an ESA can increase the risk of mortality; high dosages of the ESA and treatment resistance are the primary factors for this outcome (21,23,24). It is important to determine which factors limit the ability of α EPO to correct anemia in hemodialysis patients so that treatment can be optimized. We found some expected associations of first-trimester patient factors with treatment resistance that support the ERI's capacity to evaluate the α EPO treatment response. For example, the prevalence of anemia, the average dosage of α EPO, and the ERI were higher in treatment-resistant individuals. Furthermore, all red blood cell indices (number of red blood cells, hematocrit, hemoglobin, MCV, MCH, and MCHC) were lower in the patients resistant to α EPO.

We observed that age was negatively associated with the ERI. While it seems counterintuitive that older patients show a better response to α EPO treatment, similar results are consistently found in other studies evaluating hemodialysis patients (3,20,25–27). We also observed a negative association between serum levels of albumin and the ERI, that is, an increase in albumin enhanced the response to α EPO.

A positive association between the CRP level and the ERI was identified, that is, an increase in the CRP level resulted in increased resistance to treatment. We used CRP as inflammation marker, as it predicts resistance to ESA treatment (28). The positive association between the ERI and CRP values and index reduction with increased albumin are conditions that are classically described as limitations of anemia treatment with ESAs.

An increase in albumin may reflect the improvement of a hemodialysis patient's general state of health and is usually associated with decreased inflammation and oxidative stress, and an improved nutritional state (29). Furthermore, some clinical conditions, such as malnutrition and inflammation, disrupt erythropoiesis and cause hypoalbuminemia (27,29–31). An evaluation of the inflammatory status is relevant to renal patients receiving chronic hemodialysis because the inflammatory state of CKD causes resistance to the medullary action of EPO (32). Our study supports this conclusion. The mechanism of this association might be post-inflammatory cytokines that, like interleukin and tumor necrosis factor, act on the erythropoietic progenitor cells, opposing EPO and stimulating apoptosis (32,33).

We also observed that an increased BMI was associated with an improved response to α EPO treatment. Previous studies demonstrated that ESA dose requirements and the ERI are inversely related to total adipose tissue in dialysis patients (19,34). The BMI is an important nutritional status marker in these patients. Unlike the general population, in hemodialysis patients, the overweight condition is associated with a better clinical prognosis (21); the lower the BMI, the larger the uremic toxin load (34).

We showed that the %IDWG increase was associated with a decreased response to α EPO. Excessive %IDWG is usually attributed to fluid and sodium overload. Abnormal thirst regulation, hormonal derangements, and social, cultural, and psychological habits may account for low compliance with fluid and salt restrictions. We observed the association between the ERI and %IDWG even after adjusting the regression model with variables of the nutritional status (albumin and BMI). We propose that the association occurs because of an increase of %IDWG might change body fluid status. If the patient is fluid-overloaded, he or she will have lower hemoglobin (35,36).

However, further studies are necessary to analyze that association, because it is important to differentiate a high %IDWG resulting from high hydrosaline intake or from successful dietary intake.

Most patients were hypertensive (86.8%) and 44% were taking ARB class antihypertensive medication. We noted that ARBs were associated with a high ERI, and patients taking an ARB were more resistant to α EPO treatment. This type of antihypertensive medication interferes with the action of angiotensin II in various ways. Although the mechanism is not completely understood, ARBs might inhibit the α EPO liberation induced by angiotensin and elevate plasma levels of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline that impairs the recruitment of pluripotent hematopoietic cells (18,37).

The global management of hemodialysis patients includes iron reserve monitoring as an essential component, because iron deficiency is closely associated with an inadequate response to ESA treatment (6,38,39). Our results reflected this relationship and demonstrated that increased serum iron was associated with diminished treatment resistance. Serum ferritin, another marker of iron reserves, showed a positive association with α EPO resistance, and increased ferritin resulted in a diminished response to α EPO. The high prevalence of comorbidities in hemodialysis patients limits the use of ferritin as an iron deficiency parameter because it can be elevated in acute or chronic inflammation states and by malnutrition, all common conditions in this population (5). Inflammatory conditions, already established as an important factor limiting the response to ESA treatment in hemodialysis patients, are the probable cause of the positive association that exists between ferritin and the ERI (32,33).

The URR is a simple measure of urea reduction (%) during a hemodialysis session. In this study, an increased URR was accompanied by an improved response to the treatment of anemia with α EPO. A high URR may reflect an effective dialysis session, frequently related to an improved response to ESA treatment (13,15,23). However, the pre-dialysis urea concentration might be increased due to factors that are independent of the dialysis prescription, such as protein ingestion and protein catabolic rate. Thus, an increase in the URR might reflect an improvement in the patient's nutritional state

(40), a factor that, as previously discussed, exerts an important influence on the response to anemia treatment with an ESA.

The management of anemia in hemodialysis patients is a clinical challenge because the etiology of anemia in patients with renal disease is multifactorial. One of the limitations of this study was not evaluating the direct contribution of food consumption on the %IDWG. However, our study population selection was designed to minimize the factors that directly affect anemia management, and we excluded patients with severe comorbidities, recent blood transfusion, and folate or B12 deficiencies. Thus, the consideration of the factors that we found to be associated with the ERI may facilitate the optimization of treatment for anemic hemodialysis patients, increasing the percentage of patients who achieve the recommended hemoglobin level and limiting the use of high-dose α EPO.

Our results demonstrated that age, URR, %IDWG, BMI, use of ARBs, and serum iron and albumin were independently associated with the ERI in hemodialysis patients. The prevalence of anemia and resistance to α EPO treatment were high in our study population. We verified that low serum iron reserve, an inflammatory state, poor nutritional status, and continuous use of ARBs limit the efficacy of α EPO treatment.

Acknowledgements

We thank CAPES and FAPEMA (Brazil) for financial support.

References

1. Klinger AS, Fishbane S, Finkelstein FO. Erythropoietic stimulating agents and quality of a patient's life: individualizing anemia treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 354–357. doi: 10.2215/CJN.11961111. PubMed PMID: 22266571.
2. Horl WH. Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 291–301. doi: 10.1038/nrneph.2013.21.
3. Zuo L, Wang M, Hou F, Yan Y, Chen N, Qian J, et al. Anemia management in the China Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Blood Purif* 2016; 42: 33–43. doi: 10.1159/000442741.
4. Jung MY, Hwang SY, Hong YA, Oh SY, Seo JH, Lee YM, et al. Optimal hemoglobin level for anemia treatment in a cohort of hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract* 2015; 34: 20–27. doi: 10.1016/j.krcp.2014.11.003.
5. Mercadal L, Metzger M, Haymann JP, Thervet E, Boffa J-J, Flamant M, et al. A 3-marker index improves the identification of iron disorders in CKD anaemia. *PLoS One* 2014; 9: e84144. doi: 10.1371/journal.pone.0084144.
6. Bahrainwala J, Berns JS. Diagnosis of Iron-Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2016; 36: 94–98. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.02.002.
7. McFarlane PA, Pisoni RL, Eichleay MA, Wald R, Port FK, Mendelssohn D. International trends in erythropoietin use and hemoglobin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010; 78: 215–223. doi: 10.1038/ki.2010.108.
8. Sesso RC, Lopes AA, Thome FS, Lugon JR, Martins CT. Brazilian Chronic Dialysis Census 2014. *J Bras Nefrol.* 2016;38(1):54–61. doi: 10.5935/0101-2800.20160009.
9. Horl WH. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents: an update to selection for anaemia of chronic kidney disease. *Drugs* 2013; 73: 117–130. doi: 10.1007/s40265-012-0002-2.
10. Auerbach M. Anemia management and mortality risk in incident hemodialysis patients. *JAMA* 2010; 304: 41–22. author reply 42–43. doi: 10.1001/jama.2010.890.
11. Iimori S, Naito S, Noda Y, Nishida H, Kihira H, Yui N, et al. Anaemia management and mortality risk in newly visiting patients with chronic kidney disease in Japan: The CKD-ROUTE study. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20: 601–608. doi: 10.1111/nep.12493.
12. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 471–530. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.06.008.
13. Kanbay M, Perazella MA, Kasapoglu B, Koroglu M, Covic A. Erythropoiesis stimulatory agent-resistant anemia in dialysis patients: review of causes and

- management. *Blood Purif.* 2010;29(1):1–12. doi: 10.1159/000245041. PubMed PMID: 19816014.
14. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: S11–145. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.03.010.
 15. Mallick S, Rafiroiu A, Kanthety R, Iqbal S, Malik R, Rahman M. Factors predicting erythropoietin resistance among maintenance hemodialysis patients. *Blood Purif* 2012; 33: 238–244. doi: 10.1159/000335256.
 16. Rafiean-Kopaie M, Nasri H. Impact of inflammation on anemia of hemodialysis patients who were under treatment of recombinant human erythropoietin. *J Renal Inj Prev* 2013; 2: 93–95. doi: 10.12861/jrip.2013.30.
 17. Yamasaki A, Yoda K, Koyama H, Yamada S, Tsujimoto Y, Okuno S, et al. Association of erythropoietin resistance with fatigue in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Nephron* 2016; 134: 95–102. doi: 10.1159/000448108.
 18. Ribeiro S, Costa E, Belo L, Reis F, Santos A. rhEPO for the treatment of erythropoietin resistant anemia in hemodialysis patients – risks and benefits. In: Yoshiaki Kawaguchi, Tetsuya Mine, editors. *Helicobacter pylori infection for hemodialysis patients: INTECH Open Access Publisher; 2013.*
 19. do Sameiro-Faria M, Ribeiro S, Rocha-Pereira P, Fernandes J, Reis F, Bronzed-Rocha E, et al. Body mass index and resistance to recombinant human erythropoietin therapy in maintenance hemodialysis patients. *Ren Fail* 2013; 35: 1392–1398. doi: 10.3109/0886022X.2013.828267.
 20. Roberts TL, Foley RN, Weinhandl ED, Gilbertson DT, Collins AJ. Anaemia and mortality in haemodialysis patients: interaction of propensity score for predicted anaemia and actual haemoglobin levels. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1652–1662. doi: 10.1093/ndt/gfk095.
 21. Okazaki M, Komatsu M, Kawaguchi H, Tsuchiya K, Nitta K. Erythropoietin resistance index and the all-cause mortality of chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2014; 37: 106–112. doi: 10.1159/000358215.
 22. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 884–930. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015.
 23. Eriguchi R, Taniguchi M, Ninomiya T, Hirakata H, Fujimi S, Tsuruya K, et al. Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agent as a prognostic factor in Japanese hemodialysis patients: the Q-cohort study. *J Nephrol* 2015; 28: 217–225. doi: 10.1007/s40620-014-0121-9.
 24. Hung S-C, Lin Y-P, Tarng D-C. Erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease: what have we learned in 25 years? *J Formos Med Assoc* 2014; 113: 3–10. doi: 10.1016/j.jfma.2013.09.004.
 25. Tsubakihara Y, Nishi S, Akiba T, Hirakata H, Iseki K, Kubota M, et al. 2008 Japanese Society for Dialysis Therapy: guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Ther Apher Dial* 2010; 14: 240–275. doi: 10.1111/j.1744-9987.2010.00836.x.

26. Li S, Foley RN, Gilbertson DT, Liu J, Collins AJ. Clinical factors associated with achieving KDOQI hemoglobin targets in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2003; 35:399–405.
27. Antunes SA, Canziani MEF, Campos AF, Vilela RQB. Hypoalbuminemia seems to be associated with a higher rate of hospitalization in hemodialysis patients. *J Bras Nefrol* 2016; 38: 70–75. doi: 10.5935/0101-2800.20160011.
28. Yilmaz I, Ozkok A, Kostek O, Kolukisa A, Duran I, Odabas AR, et al. C-reactive protein but not hepcidin, NGAL and transferrin determines the ESA resistance in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2016; 38: 89–95. doi: 10.3109/0886022X.2015.1106896.
29. Agarwal R, Davis JL, Smith L. Serum albumin is strongly associated with erythropoietin sensitivity in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 98–104. doi: 10.2215/CJN.03330807.
30. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, Lee GH, Nissenson AR, Kopple JD. Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 761–773.
31. Gillespie IA, Macdougall IC, Richards S, Jones V, Marcelli D, Froissart M, et al. Factors precipitating erythropoiesis-stimulating agent responsiveness in a European haemodialysis cohort: case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 414–426. doi: 10.1002/pds.3755.
32. Abensur H. Deficiência de ferro na doença renal crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010; 32: 95–98. doi: 10.1590/S1516-84842010005000047.
33. Romao JE, JR, Haiashi AR, Elias RM, Luders C, Ferraboli R, Castro MCM, et al. Positive acute-phase inflammatory markers in different stages of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006; 26: 59–66. doi: 10.1159/000091806.
34. Kotanko P, Thijssen S, Levin NW. Association between erythropoietin responsiveness and body composition in dialysis patients. *Blood Purif* 2008; 26: 82–89. doi: 10.1159/000110571.
35. Hung SC, Kuo KL, Peng CH, Wu CH, Wang YC, Tarng DC. Association of fluid retention with anemia and clinical outcomes among patients with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e001480. doi: 10.1161/JAHA.114.001480.
36. Toida T, Iwakiri T, Sato Y, Komatsu H, Kitamura K, Fujimoto S. Relationship between hemoglobin levels corrected by interdialytic weight gain and mortality in Japanese hemodialysis patients: Miyazaki dialysis cohort study. *PLoS One* 2017; 12: e0169117. doi: 10.1371/journal.pone.0169117.
37. Mrug M, Julian BA, Prchal JT. Angiotensin II receptor type 1 expression in erythroid progenitors: Implications for the pathogenesis of postrenal transplant erythrocytosis. *Semin Nephrol* 2004; 24: 120–130.
38. Abensur H, Castro MCM. Iron supplementation in anemia treatment. *J Bras Nefrol* 2014; 36: 15–18.

39. Rostoker G, Hummel A, Chantrel F, Ryckelynck JP. Therapy of anemia and iron deficiency in dialysis patients: an update. *Nephrol Ther* 2014; 10: 221–227. doi: 10.1016/j.nephro.2014.02.005.

40. Abbas HN, Rabbani MA, Safdar N, Murtaza G, Maria Q, Ahamd A. Biochemical nutritional parameters and their impact on hemodialysis efficiency. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20: 1105–1109.

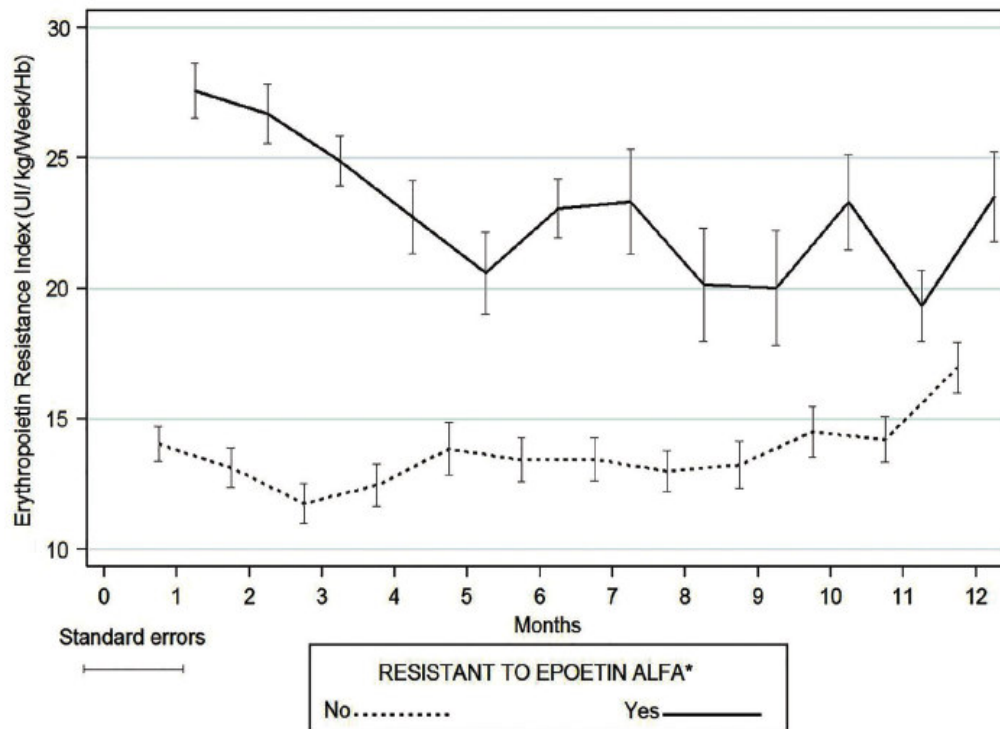


Figure 1. Distribution of the monthly average erythropoietin resistance index (ERI) in hemodialysis patients with chronic kidney disease per the resistance to treatment with epoetin alfa in the baseline data. *Monthly ERI ≥ 19.47 throughout the first trimester.

Table 2. Longitudinal linear regression model of the laboratory and clinical parameters associated with the erythropoietin resistance index in hemodialysis patients.

VARIABLES	NON-ADJUSTED				ADJUSTED			
	β	CI [95%]		p-value	β	CI [95%]		p-value
Age, years	-0.062	-0.088	-0.037	<0.001	-0.137	-0.174	-0.099	<0.001
Arterial hypertension, (yes vs. no)	2.449	1.254	3.645	<0.001	-1.216	-3.377	0.954	0.270
Kt/V Index, %	0.700	-0.260	1.660	0.153	11.61	-0.009	23.238	0.050
Urea reduction ratio, %	-0.089	-0.133	-0.045	<0.001	-0.380	-0.075	-0.004	0.047
Interdialytic weight gain, g	0.301	0.119	0.483	0.001	0.528	0.212	0.844	0.001
Body mass index, Kg/m ²	-0.390	-0.479	-0.302	<0.001	-0.211	-0.359	-0.624	0.005

Table 1. Baseline characteristics of the hemodialysis patients per the epoetin alfa resistance in the first trimester of the study.

VARIABLES	3.919	3.102	4.737	<0.001	2.068	0.472	3.663	0.011
ARB use, yes n (%)	—	—	—	—	-0.094	TOTAL (n=99)	161	<0.001
Serum iron, µg/dL	0.0007	-0.0005	0.002	0.164	0.001	400 (38–31)	0.03	0.243^m
Serum albumin, g/L	-6.990	-8.118	-5.862	<0.001	-1.816	-3.45 (48.4)	0.375	0.024^x
HD vintage, months	0.238	0.083	0.393	0.003	0.119	49 (78–16)	0.181	<0.001^m
Body mass index, Kg/m²	CRP, C-reactive protein; CI, confidence interval; ARB, angiotensin receptor blocker with hydralazine.				22.2 (25.5–19.8)			0.419^m
Kt/V Index, %	1.5 (± 0.3)		1.5 (± 0.1)		1.5 (± 0.3)			0.495^t
Arterial hypertension, yes n (%)	68 (87.1)		18 (85.7)		86 (86.8)			1.000^x
ARB use, yes n (%)	33 (42.3)		11 (52.3)		44 (44.4)			0.211^x
SHPT treatment, yes n (%)	16 (20.2)		3 (15.0)		19 (19.1)			0.756^f
Anemia, yes n (%)	20 (25.6)		19 (90.4)		39 (39.3)			<0.001^x
Urea reduction ratio, %	70.1 (± 7.1)		68.5 (± 7.4)		69.8 (± 7.1)			0.391^t
Interdialytic weight gain, %	3.6 (± 1.7)		3.5 (± 2.0)		3.6 (± 1.7)			0.769^t
Red blood cells, n	4.1 x10 ⁶ (± 7.5 x10 ⁵)		3.4 x10 ⁶ (± 5.6 x10 ⁵)		4.0 x10⁶ (± 7.8 x10⁵)			<0.001^t
Hematocrit, %	34.8 (± 5.0)		26.8 (± 3.1)		33.1 (± 5.7)			<0.001^t
Hemoglobin, g/dL	11.0 (± 1.5)		8.3 (± 0.9)		10.4 (± 1.8)			<0.001^t
MCV, fL	83.8 (± 6.7)		79.3 (± 8.8)		82.8 (± 7.4)			0.010^t
MCH, pg	26.6 (± 2.6)		24.6 (± 3.4)		26.2 (± 2.9)			0.006^t
MCHC, g/dL	31.7 (± 0.98)		31.0 (± 1.61)		31.5 (± 1.17)			0.016^t
Serum iron, µg/dL	53.5 (69–44)		54 (59–43)		54 (69–44)			0.709^m
Ferritin, µg/L	509 (970.7–254)		546 (1006–231.8)		511 (994–245)			0.778^m
TSAT, %	26 (32–20)		23 (30–18)		26 (32–20)			0.530^m
PTH, pg/mL	287 (713–156)		475 (658–140)		313.1 (705.3–152.6)			0.955^m
GPT, U/L	11 (14–7)		8 (11–7)		10 (13–7)			0.074^m
Serum albumin, g/dL	4.1 (4.4–4.0)		3.9 (4.1–3.4)		4.1 (4.4–3.9)			0.006^m
Glucose, mg/dL	111.5 (139–96)		119.0 (138–111)		115 (131–107)			0.335^m
Serum phosphorus, mg/dL	5.1 (± 1.5)		4.8 (± 1.8)		5.0 (± 1.6)			0.496^t
Serum calcium, mg/dL	8.8 (9.1–8.3)		8.7 (9.2–8.3)		8.8 (9.2–8.3)			0.744^m
Serum sodium, mmol/L	139 (142–137)		138.5 (141–136)		139 (142–137)			0.319^m
Serum potassium, mmol/L	5.4 (± 0.90)		5.0 (± 0.73)		5.3 (± 0.88)			0.685^t
Serum creatinine, mg/dL	12.2 (13.9–8.3)		11.7 (14.0–8.8)		12.0 (14.0–8.8)			0.603^m
CRP-US, mg/dL	0.3 (0.7–0.1)		1.1 (4.4–0.3)		0.4 (1.0–0.1)			0.005^m
αEPO dose, UI/Kg/Week	131.6 (173.9–70.7)		222.2 (242.4–200)		161 (200–78)			<0.001^m
ERI*, UI/Kg/Week/Hb	11.6 (17.5–5.7)		25.5 (29.5–19.5)		15.0 (21.9–6.4)			<0.001^m

*Monthly ERI ≥19.47 throughout the first trimester.; ^tindependent samples t-test; ^mMann-Whitney test; ^xchi-squared test; ^fFisher's exact. Results are expressed mean (± standard deviation) or median (quartile 3 - quartile 1); HD, hemodialysis; Kt/V, quality of dialysis; ARB, angiotensin receptor blocker; SHPT, secondary hyperparathyroidism; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; TSAT, transferrin saturation; PTH, parathyroid hormone; GPT, glutamate-pyruvate transaminase; CRP-US, ultra-sensitive C-reactive protein; αEPO, epoetin alfa; ERI, erythropoietin resistance index.

4.2. Capítulo 2

Influência do tratamento da anemia na sobrevida de pacientes renais crônicos em hemodiálise: uma abordagem longitudinal

(Submetido para a Revista de Saúde Pública, Fator de impacto 1,50. Qualis B2 para Medicina I)

INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO DA ANEMIA NA SOBREVIDA DE PACIENTES RENAI CRÔNICOS EM HEMODIÁLISE: UMA ABORDAGEM LONGITUDINAL

INFLUENCE OF ANEMIA TREATMENT ON SURVIVAL IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: A LONGITUDINAL APPROACH

Elton Jonh Freitas Santos^{1;2}
Natalino Salgado Filho¹
Alcione Miranda dos Santos¹

1- Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Brasil.

2- Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Brasil.

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto do tratamento da anemia, ao longo do tempo, na sobrevida de pacientes em hemodiálise. O seguimento do estudo foi de 48 meses, obtivemos informações mensalmente sobre o uso de medicamentos, características clínicas e laboratoriais. O desfecho de interesse foi óbito por doença renal crônica, o tempo de sobrevida foi definido entre a data do início do estudo e a ocorrência de óbito ou censura. Para avaliar o nível da hemoglobina, o tratamento da anemia e a sobrevida, foi ajustado o modelo de risco proporcional dependente do tempo, o qual incorpora um parâmetro dependente do tempo. Para que o efeito dos fatores clínicos e laboratoriais não confundissem a análise do efeito da hemoglobina e do tratamento da anemia, tais fatores também foram considerados no ajuste. A amostra foi composta por 109 pacientes com média de idade de $46,8 \pm 18,3$ anos, sendo 53,6% homens. As variáveis relacionadas ao tratamento da anemia que impactaram na sobrevida foram a Hb, a dose da alfaepoetina, a dose do ferro endovenoso e a capacidade de resposta ao tratamento como alfaepoetina. Nossos achados corroboram que o manejo ideal da anemia na hemodiálise deve ser individualizado, de forma a identificar os fatores limitantes do tratamento e coibir o uso de altas doses da alfaepoetina, assim diminuir as complicações provenientes desse tratamento e o risco de mortalidade.

PALAVRAS-CHAVE: Anemia; Tratamento Farmacológico; Insuficiência Renal Crônica; Diálise Renal; Sobrevivência.

ABSTRACT

The aim of the present study was to evaluate the impact of treatment of anemia, over time, on the survival of patients on hemodialysis. The follow-up of the study was 48 months, we obtained monthly information on the use of medications, clinical and laboratory characteristics. The outcome of interest was death due to chronic kidney disease, the survival time was defined between the date of the study start and the occurrence of death or censorship. To evaluate hemoglobin level, anemia treatment and survival, the time-dependent proportional hazard model was adjusted, which incorporates a time-dependent parameter. In order that the effect of clinical and laboratory factors did not confuse the analysis of hemoglobin effect and anemia treatment, such factors were also considered in the adjustment. We enrolled 109 patients (average age, 46.8 (SD \pm 18.3) years; male, 53.6%. The Variables related to the treatment of anemia that impacted survival were hemoglobin, epoetin alfa dose, intravenous iron dose and response to treatment with epoetin alfa. However, our findings corroborate that the optimal management of anemia in hemodialysis should be individualized, to identify the limiting factors of treatment and to curb the use of high doses epoetin alfa, thus reducing the complications arising from this treatment and the risk of mortality.

KEY WORDS: Anemia; Drug Therapy; Renal Insufficiency, Chronic; Renal Dialysis; Survival.

Correspondência

E. J. F. Santos

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão

Unidade de Cuidados Renais

R. Barão de Itapari, 227 - Centro, São Luís - MA, 65020-070, Brasil

eltonfreitas86@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada pelas implicações na saúde devido à perda gradual e irreversível da função dos rins (1), atualmente atinge cerca de 15% da população mundial e é reconhecida como um problema de saúde pública no mundo (2). O estágio final da DRC é fatal se não for tratada por uma terapia renal substitutiva (TRS). A hemodiálise (HD) é a TRS mais realizada no mundo (3), contudo a mortalidade na HD é elevada (4) e é frequentemente associada a hipertrofia do ventrículo esquerdo e disfunção diastólica (5).

Anemia é uma complicação quase universal de pacientes em HD (6) e é frequentemente associada ao aumento das taxas de morbimortalidade (7–9). Embora a etiologia da anemia seja multifatorial, a deficiência de eritropoetina e a deficiência de ferro constituem os fatores mais importantes (10).

O tratamento da anemia pode melhorar a qualidade de vida, diminuir as repercussões cardiovasculares e as taxas da morbimortalidade (11). No final da década de 1980, a introdução dos agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) permitiu alcançar níveis maiores de hemoglobina (Hb) nesses pacientes (12). Contudo, ensaios clínicos de intervenção mostraram a elevação do risco de eventos cardiovasculares graves quando pacientes com DRC alcançam níveis de Hb elevado e estavam em uso de AEE (13, 14).

Embora a importância do tema, estudos que avaliam o impacto da Hb e do tratamento da anemia na sobrevida de pacientes em HD são raros no Brasil e inexistente estudo com abordagem longitudinal que considere as mudanças da Hb e de outros fatores no decorrer do tratamento da anemia. Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo avaliar o impacto da Hb e do tratamento da anemia, ao longo do tempo, na sobrevida de pacientes em HD.

MÉTODO

Trata-se de um estudo analítico longitudinal prospectivo pelo período de 24 meses com pacientes portadores de DRC submetidos à HD em um hospital de referência do

município de São Luís (MA). Foram considerados para participar desse estudo, a população total de pacientes adultos e idosos cadastrados no programa regular de HD, excetuando os quais apresentavam sangramento agudo ou crônico significativo, doença maligna ativa, doenças hematológicas, trombocitopenia, hiperparatireoidismo secundário não controlado, participação em ensaios clínicos, com cirurgia eletiva de grande porte e hepatopatia crônica. Assim 16 pacientes não entraram no estudo e a amostra final foi de 109 pacientes.

Os dados foram coletados de maio de 2015 a abril de 2017. A partir do prontuário individual e por entrevista com o próprio paciente. No primeiro momento, foram coletadas variáveis demográficas, socioeconômicas, clínicas e laboratoriais. Sendo que, as variáveis clínicas e laboratoriais foram coletadas novamente a cada mês do estudo.

As variáveis laboratoriais incluíram os parâmetros avaliados na rotina do serviço, sendo que mensalmente foram obtidas informações sobre: creatinina sérica, glicemia, uréia pré e pós HD, cálcio sérico, fósforo, potássio, transaminase glutâmica pirúvica (TGP) e Hemograma completo; Trimestralmente: ferro sérico, fosfatase alcalina, transferrina, ferritina e proteinograma; Semestralmente: níveis do paratormônio (PTH).

A coleta de sangue foi realizada na segunda sessão de HD da primeira semana de cada mês. O hemograma completo com todos os parâmetros hemantimétricos foi analisado na plataforma ADVIA. 120 Siemens®. E os outros parâmetros laboratoriais: concentração de transferrina sérica, dosagem da ferritina, fosfatase alcalina, PTH, albumina, uréia pré e pós sessão de HD, sódio, potássio, cálcio, fósforo, glicemia e creatinina foram dosados na plataforma cobas® 6000 series - Roche. As variáveis clínicas incluíram: comorbidades; uso de medicamentos; tempo de HD; percentual de ganho de peso interdialítico; Índice Kt/V e o índice de massa corpórea (IMC).

A saturação da transferrina (ST) foi calculada pela fórmula: $ST (\%) = 70,9 \times \text{concentração sérica de ferro } (\mu\text{g/dL}) / \text{concentração de transferrina sérica } (\text{mg/dL})$. Para análise do percentual de ganho de peso obtido entre uma e outra sessão de HD (%GPID) utilizou-se o peso seco e a média do peso Pré-HD nas três primeiras sessões

de HD no mês. Sendo o %GPID calculado com a fórmula: $(\text{Média do Peso Pré-HD} - \text{Peso seco}) \times 100 / \text{Peso seco}$.

A eficiência dialítica foi avaliada pelo índice Kt/V. Sendo que o Kt/V foi calculado segundo a equação de Daugirdas, método recomendado pelo NKF-KDOQI, o qual é dado por $Kt/V = -\ln(R - 0,008 \times t) + (4 - 3,5 \times R) 0,55 \times UF/V$, sendo R a pré-ureia/pós-ureia, t a duração da sessão em horas, -ln o logaritmo natural negativo, UF perda de peso em quilogramas e V o volume de distribuição de ureia antropométrico em litros (0,55 x peso pós-diálise).

A avaliação nutricional antropométrica foi realizada mensalmente por meio de dados do peso corporal seco e da estatura. A estatura foi obtida com o auxílio de um estadiômetro portátil (Altuxata®, Brasil) com escala de 0 a 220 cm e precisão de 0,1 cm. O estado nutricional foi avaliado segundo o IMC, obtido pela razão entre o peso corporal seco e o quadrado da estatura.

Para averiguar a resistência ao tratamento com alfaepoetina (α EPO), foi calculado mensalmente o índice de resistência a eritropoietina (IRE), cuja a unidade de medida é UI/Kg/semana/Hb, ou seja, a dose semanal da α EPO (UI) administrada no paciente foi ajustada para o peso seco do paciente (Kg) e o nível da Hb (g/dL).

O resultado da dosagem da Hb foi dividido em seis categorias: (1) Hb < 9 g/dL; (2) 9 g/dL ≤ Hb < 10 g/dL; (3) 10 g/dL ≤ Hb < 11 g/dL; (4) 11 g/dL ≤ Hb < 12 g/dL; (5) 12 g/dL ≤ Hb < 13 g/dL; e (6) Hb ≥ 13 g/dL. A faixa de 10–11 g/dL foi considerada como o valor de referência. Com relação ao IRE, foram calculados os tercis. Bem como para a dose do Ferro endovenoso e α EPO.

Os dados foram tabulados e analisados na versão 14 do programa STATA (*Data Analysis and Statistical Software*). A análise descritiva foi realizada calculando frequências e porcentagens para as variáveis categóricas e média e desvio padrão (média ± DP) ou mediana (Quartil3 – Quartil1) para as numéricas. A normalidade das variáveis numéricas foi avaliada com o teste Shapiro Wilk.

Os pacientes foram acompanhados por um período de dois anos. O desfecho de interesse foi óbito por complicações relacionadas a DRC. Para confirmação da data do óbito foi consultado o sistema de mortalidade (SIM) e a causa do óbito. O tempo de sobrevida (em meses) foi definido entre a data do início do estudo e a ocorrência de óbito ou censura. Neste estudo, foi considerado censura a mudança na modalidade dialítica, transplante renal, a transferência de unidade de diálise e o abandono do estudo.

Para verificar o impacto da Hb e do tratamento da anemia na sobrevida, foi ajustado o modelo de risco proporcional dependente do tempo, o qual incorpora um parâmetro dependente do tempo. Para que o efeito dos fatores clínicos e laboratoriais não confundissem a análise do efeito da Hb e do tratamento da anemia, tais fatores também foram considerados no ajuste. Os fatores que apresentaram valor $p < 0,10$ foram incluídas no modelo multivariado. Também foram estimados os riscos proporcionais (HR) e seus respectivos IC95%. O nível de significância considerado em todas as análises foi de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, sob parecer consubstanciado 1.232.730/2015. Os pacientes ou responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, autorizando a participação na pesquisa.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 109 pacientes que estavam em tratamento hemodialítico em maio de 2015. O tempo médio de seguimento foi de 22,4 ($\pm 4,3$) meses. Durante o período de acompanhamento ocorreram 21 mortes (19,2%), relacionadas principalmente a doenças cardiovasculares e infecções sistêmicas. Ocorreram 13 censuras, devido ao advento do transplante renal, mudança de modalidade dialítica, transferência de unidade de diálise e 75 pacientes (68,8%) permaneceram até o final do estudo.

A média da idade foi de $46,8 \pm 18,3$ anos, sendo 53,6 % homens. As comorbidades mais comuns foram a hipertensão arterial sistêmica (87,2 %) e o diabetes mellitus (28,1 %). A distribuição da frequência das faixas de Hb em todo o seguimento do estudo é apresentada na figura 1. E todas as trajetórias longitudinais da Hb, em relação ao status de óbito e censura podem ser observados na figura 2.

Em relação ao impacto da Hb, ao longo do tempo, na sobrevida dos pacientes. Observou-se que pacientes com faixa Hb < 9 g/dL apresentaram maior risco de morte (HR=2,1; IC95%=1,45 – 3,15) quando comparado aos pacientes com Hb entre 10 – 11 g/dL (tabela 2).

Quando avaliado o impacto do tratamento da anemia na sobrevida. Os tercis da dose de α EPO ao longo do tempo foram associadas à maior mortalidade, a dose do ferro endovenoso variando ao longo do tempo foi associada à diminuição da mortalidade e os tercis do IRE ao longo do tempo foram associados a maior mortalidade (tabela 2).

Na análise ajustada, considerando o modelo de risco proporcional dependente do tempo, Hb foi independentemente associada ao risco de morte (tabela 3).

A dose de α EPO permaneceu associada significativamente com risco de morte. Observa-se que o risco de morte, aumenta com a elevação da dose de α EPO administrada (HR=1,002; IC95%[1,0005-1,004]). A dose do ferro endovenoso também permaneceu associada significativamente com risco de morte. Aumento da dose do ferro endovenoso diminui o risco de morte (HR=0,822; IC95% 0,723-0,934) (tabela 3).

Quando ajustado o modelo de risco proporcional dependente do tempo, incluindo fatores clínicos e laboratoriais, estiveram associados independentemente com risco de morte: sexo; hipertensão arterial; necessidade de hospitalização; ferritina sérica; albumina sérica e percentual de redução de ureia (tabela 3).

DISCUSSÃO

Neste estudo, pacientes em HD foram acompanhados durante dois anos, tendo os níveis de Hb, dose da α EPO, dose do ferro endovenoso e índice de resistência a

α EPO observados mensalmente. Estudos com essa abordagem longitudinal contendo medidas repetidas para avaliar o risco de morte são escassos.

Entre os achados, destacamos que a dose da α EPO, a dose do ferro endovenoso, o índice de resistência a α EPO e o nível de Hb impactaram na sobrevida dos pacientes renais, independente dos outros fatores clínicos e laboratoriais.

A relevância da diminuição da Hb na morbimortalidade cardiovascular de pacientes com DRC é bem estabelecido (7–9). Sabe-se que ocorrem adaptações hemodinâmicas para manter a oxigenação tecidual quando a anemia é persistente. Entre essas adaptações, ocorre um estado de alto débito cardíaco, aumento da pré-carga e diminuição na resistência vascular sistêmica. O resultante desse processo de compensação é a diminuição da pós-carga, que promove a dilatação do ventrículo esquerdo, aumento da tensão da parede e pode levar a remodelação e hipertrofia ventricular. Além disso, a nível celular, a hipóxia da anemia promove depleção de adenosina trifosfato, liberação de espécies reativas de oxigênio e inibição do nitrogênio endotelial (óxido nítrico) o que pode causar disfunção endotelial e dano vascular (15).

O tratamento da anemia inclui AEE e/ou ferro intravenoso sendo que a seleção da terapia individual depende da gravidade da anemia e da presença de deficiência de ferro. Esse tratamento pode reduzir e prevenir a morbimortalidade cardiovascular (16, 17). Contudo, evidenciamos que o aumento da dose da α EPO representou uma elevação do risco de mortalidade. Embora pareça contraditório, é importante considerar que a explicação para esse achado deve estar nos efeitos adversos que o AEE pode desencadear no paciente em HD, efeitos estes eritropoiéticos e não eritropoiéticos.

Entre os efeitos adversos eritropoiéticos destacamos a trombocitose, Streja e cols. (18) demonstraram que doses altas do AEE pioram a depleção de ferro e levam ao aumento da contagem de plaquetas. Outro efeito eritropoiético é o aumento da viscosidade sanguínea. Isso, por sua vez, predispõe os pacientes ao aumento da resistência vascular e ao desenvolvimento de hipertensão (16). É sabido que a

principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com DRC é a doença cardiovascular, para a qual a hipertensão é um fator de risco bem estabelecido.

A hipertensão também pode ser um efeito não eritropoiético do AEE, foi demonstrado que o uso de doses altas desse medicamento, têm efeitos indesejáveis em outros tipos de células que expressam receptores de EPO, incluindo células endoteliais, nas quais a EPO pode induzir a hipertensão (19, 20). Outros efeitos não eritropoéticos incluem hiperplasia intimal (indução promovida pela EPO na expressão do fator de crescimento endotelial) e a progressão tumoral induzida pela EPO que promove redução da sobrevida em pacientes com câncer tratados com AEE (16).

Neste estudo, foi avaliada a resposta ao tratamento com α EPO utilizando a relação da dose semanal deste medicamento ajustado para o peso corporal e o nível da Hb, conforme descrito no cálculo do IRE. A análise do IRE permite avaliar a capacidade de resposta individual a α EPO, uma vez que este índice aumenta para pacientes que não atingem a concentração desejada da Hb apesar de doses mais altas do AEE, ou quando são usadas doses cada vez mais altas do AEE para manter uma concentração de Hb.

Observamos que existiu uma associação do IRE com aumento do risco de mortalidade, considerando os achados discutidos anteriormente podemos entender essa associação, uma vez que esse índice aumenta com a diminuição do nível de Hb e/ou com a elevação da dose de α EPO administradas, situações já discutidas e evidenciadas como risco para mortalidade na HD.

A terapia adjuvante com ferro endovenoso associou-se independentemente com a diminuição do risco de mortalidade. Entre as explicações para esse achado têm-se papel que o ferro desempenha melhorando a resposta do tratamento com AEE, ou seja, reduzindo a resistência ao AEE (21–23). Além disso, estabelece-se um estado pró-trombótico relativo quando existe deficiência de ferro e são usadas altas doses do AEE (18). Sendo assim, o impacto positivo da reposição de ferro endovenoso na sobrevida pode ser explicado porque a correção da deficiência de ferro, coíbe o uso de altas doses do AEE e reduz as complicações trombóticas.

Entre as variáveis estudadas consideradas no ajuste do modelo de regressão o risco de mortalidade foi associado de forma positiva e independente com a ferritina sérica; a presença de hipertensão e necessidade de hospitalização. Já o contrário, ou seja, uma associação negativa e independente ocorreu com a elevação da albumina sérica; aumento do percentual de redução de ureia e para indivíduos do sexo masculino.

Ao avaliar a associação destas variáveis com a mortalidade é preciso entender que entre as principais causas de mortalidade na HD estão as doenças cardiovasculares e infecciosas (24, 25). Dessa forma, a associação da HAS e mortalidade provavelmente deve ao impacto que essa variável representa para a morbimortalidade cardiovascular. A necessidade de hospitalização também elevou o risco de mortalidade, acreditamos que essa associação ocorreu porque a hospitalização predispõe o paciente em HD a elevação do risco de infecções sistêmicas (26).

A elevação da ferritina é associada a morbimortalidade na HD (27). Devemos compreender que embora a ferritina seja um marcador da reserva de ferro, na HD, a prevalência de comorbidades como inflamação e quadro de desnutrição também podem elevar os níveis de ferritina (28, 29). O estudo corrobora a elevação da ferritina como risco para mortalidade na HD, considerando que a reposição do ferro foi associada a diminuição do risco de mortalidade, acreditamos que a explicação provavelmente é o estado inflamatório e/ou desnutrido do paciente.

A elevação da albumina sérica diminuir a mortalidade é um achado esperado para pacientes em HD, uma vez que o aumento da albumina geralmente reflete uma melhora geral do estado de saúde e está associada a melhora do estado inflamatório, do estresse oxidativo e do estado nutricional (30–33). O aumento do percentual de redução de ureia também diminuiu o risco de mortalidade, entre as explicações possíveis devemos lembrar que a elevação do PRU pode refletir um paciente com um estado de nutrição melhor (34) e também um paciente com uma melhora da qualidade de diálise. Fatos importantes na diminuição da mortalidade na HD (3).

Observamos nesse estudo a diminuição do risco de mortalidade para o sexo masculino. Embora esse resultado seja semelhante a análise do estudo DOPPS (35)

no qual o risco de mortalidade associado a doença cardiovascular foi maior em pacientes em HD do sexo feminino. Sabe-se que essa associação apresenta uma ampla variação de resultados (35), contudo entre as explicações para um maior risco da população feminina, encontra-se um efeito da dosagem de diálise (que deveria diferenciar-se por gênero) e a interação entre a menopausa e o risco de doenças cardiovasculares (36).

Em contraste com achados recorrentes (37) que impactam na mortalidade na HD, não evidenciamos associação independente para o risco de mortalidade a fatores como idade, Kt/V, IMC, produto cálcio x fósforo e PTH. Entre as limitações do estudo podemos citar o fato dos dados provirem de uma única instituição, contudo essa abordagem foi importante para garantir a qualidade das informações coletadas.

Contudo os achados desse estudo são evidências do impacto do tratamento da anemia na mortalidade de pacientes em HD. Observamos que o nível de Hb menor que 9 g/dL aumentou consideravelmente o risco de morrer, contudo além disso não existiu uma faixa específica de Hb que reduziu consideravelmente o risco de morrer e observamos uma tendência de diminuição do risco de mortalidade com a elevação da Hb. Outro achado, foi que o uso da α EPO e a resistência a esse tratamento também representaram riscos, ou seja, é importante o paciente tratar a anemia e elevar a Hb, mas além disso é importante otimizar o tratamento da anemia e diminuir as doses necessárias do AEE.

Fica evidente que o tratamento da anemia na HD é um processo complexo e um verdadeiro desafio. Porém, defendemos que o manejo ideal da anemia na HD deve ser individualizado, de forma a identificar os fatores limitantes do tratamento e coibir o uso de altas doses do medicamento, segundo nossos achados a reposição com ferro endovenoso é importante na diminuição das complicações provenientes desse tratamento e na diminuição do risco de mortalidade.

Colaboradores

E. J. F. Santos contribuiu substancialmente para a concepção e planejamento, análise e interpretação dos dados; contribuiu significativamente na elaboração do rascunho. N. Salgado-Filho contribuiu substancialmente na revisão crítica do conteúdo; participou da aprovação da versão final do manuscrito. A. M. Santos contribuiu substancialmente para a concepção e planejamento, análise e interpretação dos dados; contribuiu significativamente na elaboração do rascunho e na revisão crítica do conteúdo; participou da aprovação da versão final do manuscrito.

Agradecimentos

Autores agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAAPEMA) pelo apoio financeiro.

Referências

1. KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcomes: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [CKD Work Group]. *Kidney Int Suppl.* 2013 [cited 2018 Feb 11]; (3):1–150. Available from: URL: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
2. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner J-A, Fogo AB et al. Global kidney health 2017 and beyond: A roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet* 2017; 390(10105):1888–917.
3. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bhave N, Bragg-Gresham J et al. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2018; 71(3S1):A7.
4. Matos JPSd, Almeida JR, Guinsburg A, Marelli C, Barra ABL, Vasconcellos MS et al. Assessment of a five-year survival on hemodialysis in Brazil: A cohort of 3,082 incident patients. *J Bras Nefrol* 2011; 33(4):436–41.
5. Dummer CD, Thomé FS, Veronese FV. Doença renal crônica, inflamação e aterosclerose: Novos conceitos de um velho problema. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2007; 53(5):446–50.

6. Anemia of Chronic Disease and Renal Failure: Overview, Mechanism of Anemia of Chronic Disease, Prevalence of Anemia of Chronic Disease and CKD; 2017 [cited 2018 Feb 11]. Available from: URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1389854-overview#a2>.
7. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(1):53–61.
8. Robinson BM, Joffe MM, Berns JS, Pisoni RL, Port FK, Feldman HI. Anemia and mortality in hemodialysis patients: Accounting for morbidity and treatment variables updated over time. *Kidney Int* 2005; 68(5):2323–30.
9. Toida T, Iwakiri T, Sato Y, Komatsu H, Kitamura K, Fujimoto S. Relationship between Hemoglobin Levels Corrected by Interdialytic Weight Gain and Mortality in Japanese Hemodialysis Patients: Miyazaki Dialysis Cohort Study. *PLoS ONE* 2017; 12(1):e0169117.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO): Anemia Work Group KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012 [cited 2018 Feb 11]; (2):279–335. Available from: URL: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-Anemia%20GL.pdf.
11. Horl WH. Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9(5):291–301.
12. Biggar P, Kim G-H. Treatment of renal anemia: Erythropoiesis stimulating agents and beyond. *Kidney Res Clin Pract* 2017; 36(3):209–23.
13. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(3):471–530.
14. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX et al. Meta-analysis: Erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010; 153(1):23–33.
15. Rao M, Pereira BJG. Optimal anemia management reduces cardiovascular morbidity, mortality, and costs in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68(4):1432–8.
16. Hung S-C, Lin Y-P, Tarng D-C. Erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease: what have we learned in 25 years? *J Formos Med Assoc* 2014; 113(1):3–10.
17. Parfrey PS, Lauve M, Latremouille-Viau D, Lefebvre P. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(4):755–62.

18. Streja E, Kovesdy CP, Greenland S, Kopple JD, McAllister CJ, Nissenson AR et al. Erythropoietin, iron depletion, and relative thrombocytosis: A possible explanation for hemoglobin-survival paradox in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(4):727–36.
19. Liu Y, Xu Y, Thilo F, Friis UG, Jensen BL, Scholze A et al. Erythropoietin increases expression and function of transient receptor potential canonical 5 channels. *Hypertension* 2011; 58(2):317–24.
20. Vogel J, Gassmann M. Erythropoietic and non-erythropoietic functions of erythropoietin in mouse models. *J Physiol (Lond)* 2011; 589(Pt 6):1259–64.
21. Sibbel SP, Koro CE, Brunelli SM, Cobitz AR. Characterization of chronic and acute ESA hyporesponse: A retrospective cohort study of hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2015; 16:144.
22. Okazaki M, Komatsu M, Kawaguchi H, Tsuchiya K, Nitta K. Erythropoietin resistance index and the all-cause mortality of chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2014; 37(2):106–12.
23. Petruilienė K, Žiginskienė E, Kuzminskis V, Nedzelskienė I, Bumblytė IA. Hepcidin serum levels and resistance to recombinant human erythropoietin therapy in hemodialysis patients. *Medicina (Kaunas)* 2017; 53(2):90–100.
24. Yan G, Norris KC, Xin W, Ma JZ, Yu AJ, Greene T et al. Facility size, race and ethnicity, and mortality for in-center hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(12):2062–70.
25. Masakane I, Nakai S, Ogata S, Kimata N, Hanafusa N, Hamano T et al. An Overview of Regular Dialysis Treatment in Japan (As of 31 December 2013). *Ther Apher Dial* 2015; 19(6):540–74.
26. Sakhuja A, Nanchal RS, Gupta S, Amer H, Kumar G, Albright RC et al. Trends and Outcomes of Severe Sepsis in Patients on Maintenance Dialysis. *Am J Nephrol* 2016; 43(2):97–103.
27. Shoji T, Niihata K, Fukuma S, Fukuhara S, Akizawa T, Inaba M. Both low and high serum ferritin levels predict mortality risk in hemodialysis patients without inflammation. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21(4):685–93.
28. Mercadal L, Metzger M, Haymann JP, Thervet E, Boffa J-J, Flamant M et al. A 3-marker index improves the identification of iron disorders in CKD anaemia. *PLoS ONE* 2014; 9(2):e84144.
29. Nakanishi T, Hasuike Y, Otaki Y, Nanami M, Kuragano T. Dysregulated iron metabolism in patients on hemodialysis. *Contrib Nephrol* 2015; 185:22–31.

30. Gillespie IA, Macdougall IC, Richards S, Jones V, Marcelli D, Froissart M et al. Factors precipitating erythropoiesis-stimulating agent responsiveness in a European haemodialysis cohort: case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24(4):414–26.
31. Agarwal R, Davis JL, Smith L. Serum albumin is strongly associated with erythropoietin sensitivity in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1):98–104.
32. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, Lee GH, Nissenson AR, Kopple JD. Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4):761–73.
33. Antunes SA, Canziani MEF, Campos AF, Vilela RQB. Hypoalbuminemia seems to be associated with a higher rate of hospitalization in hemodialysis patients. *J Bras Nefrol* 2016; 38(1):70–5.
34. Abbas HN, Rabbani MA, Safdar N, Murtaza G, Maria Q, Ahamd A. Biochemical nutritional parameters and their impact on hemodialysis efficiency. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20(6):1105–9.
35. Hecking M, Bieber BA, Ethier J, Kautzky-Willer A, Sunder-Plassmann G, Säemann MD et al. Sex-specific differences in hemodialysis prevalence and practices and the male-to-female mortality rate: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *PLoS Med* 2014; 11(10):e1001750.
36. Szuster DAC, Caiaffa WT, Andrade EIG, Acurcio FdA, Cherchiglia ML. Sobrevida de pacientes em diálise no SUS no Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2012; 28(3):415–24.
37. Ma L, Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017; 238:151–8.

Tabela 1. Características basais da população estudada

VARIÁVEIS	TOTAL (n=109)
Idade (anos)	46,86 ± 18,36
Masculino, n (%)	59 (53,64)
Diabetes mellitus, n (%)	31 (28,18)
Hipertensão Arterial sistêmica, n (%)	96 (87,27)
Doença cardiovascular, n (%)	25 (22,73)
Anemia (Hemoglobina < 10g/dL), n (%)	41 (37,27)
Índice de Massa Corpórea (kg/m ²)	22,97 ± 4,26
Tempo em Hemodiálise (meses)	52,85 ± 40,21
Percentual de redução da ureia (%)	69,34 ± 7,46
Índice Kt/V [▲]	1,53 ± 0,25
Usa BRA ^a , n (%)	52 (47,27)
Trata HPTS ^b , n (%)	20 (18,18)
Hospitalização, n (%)	1 (0,91)
Valores laboratoriais basais	
Hemoglobina (g/dL)	10,45 ± 1,84
Albumina sérica (g/dL)	4,10 (4,40 - 3,85)
Creatinina sérica (mg/dL)	11,93 (13,98 - 8,31)
Fósforo sérico (mg/dL)	5,13 ± 1,45
Cálcio sérico (mg/dL)	8,8 (9,1 - 8,4)
Produto: cálcio x fósforo (mg ² /dL ²)	44,94 ± 13,29
Hormônio da paratireoide (pg/mL)	286,80 (671,50 - 145,80)
Ferritina sérica (ng/mL)	530,90 (1000,00 - 254,00)
Ferro sérico (ng/mL)	51,00 (64,50 - 43,00)
Saturação da Transferrina (%)	26,00 (32,00 - 20,00)
Tratamento da anemia	
Dose da alfaepoetina (UI/kg/sem)	171,12 (205,92 - 86,93)
Usa ferro endovenoso, n (%)	35 (31,82)
IRE* (UI/kg/sem/hemoglobina)	15,23 (20,95 - 6,55)

Resultados apresentados em percentual (%), média ± desvio padrão ou mediana (75th percentil - 25th percentil).

▲Kt/V, Clereance da diálise (Kt) por volume (V) do fluido; ^aBRA – Bloqueadores dos receptores de angiotensina; ^bHPTS – Hiperparatireoidismo secundário; *IRE – Índice de Resistência a Eritropoetina

Tabela 2. Análise não ajustada do modelo de regressão proporcional dependente do tempo para a faixa da hemoglobina e fatores relacionados ao tratamento da anemia.

VARIÁVEIS	Mortalidade geral		P-valor
	HR	IC 95 %	
Faixa da hemoglobina^a			
Hb < 9 g/dL	2,14	1,45 – 3,15	<0,001
9 ≤ Hb < 10 g/dL	1,08	0,70 – 1,68	0,713
10 ≤ Hb < 11 g/dL	1	Referência	
11 ≤ Hb < 12 g/dL	0,98	0,65 – 1,47	0,947
12 ≤ Hb < 13 g/dL	0,88	0,55 – 1,41	0,609
Hb ≥ 13 g/dL	0,55	0,26 – 1,12	0,103
Dose da alfaepoetina^a			
Não estava em uso	1	Referência	
1º tercil (<84,11 UI/Kg/semana)	2,90	1,16 – 7,76	0,022
2º tercil (84,11-177,36 UI/Kg/semana)	3,79	1,50 – 9,12	0,004
3º tercil (>177,36 UI/Kg/semana)	3,75	1,44 – 8,78	0,004
Índice de resistência a alfaepoetina^a			
Não estava em uso de alfaepoetina	1	Referência	
1º tercil (<8,84 UI/Kg/semana/Hb)	1,77	0,84 – 3,71	0,127
2º tercil (8,84-16,87 UI/Kg/semana/Hb)	2,10	1,01 – 4,38	0,046
3º tercil (>16,87 UI/Kg/semana/Hb)	2,63	1,27 – 5,42	0,009
Dose do ferro endovenoso^a			
Não estava em uso	1	Referência	
1º tercil (0,1 - 1,53 mg/Kg/semana)	0,65	0,40 – 1,06	0,091
2º tercil (1,53-2,46 mg/Kg/semana)	0,49	0,28 – 0,87	0,016
3º tercil (>2,46 mg/Kg/semana)	0,82	0,53 – 1,28	0,402

^aVariando ao longo do tempo; HR, hazard ratio;

Tabela 3. Análise ajustada do modelo de regressão proporcional dependente do tempo para a faixa da hemoglobina, fatores relacionados ao tratamento da anemia e variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais.

VARIÁVEIS	Modelo ajustado		
	HR	Intervalo de confiança 95%	p-valor
Faixa da hemoglobina^a, g/dL			
Hb < 9	1,62	1,07 – 2,47	0,020
9 ≤ Hb < 10	1,12	0,71 – 1,78	0,610
10 ≤ Hb < 11	1	Referência	
11 ≤ Hb < 12	1,14	0,74 – 1,75	0,547
12 ≤ Hb < 13	1,03	0,61 – 1,74	0,884
Hb ≥ 13	0,58	0,26 – 1,28	0,180
Dose da alfaepoetina^a, UI/Kg/semana	1,002	1,0005 1,004	0,014
Dose do ferro endovenoso^a, mg/Kg/semana	0,822	0,723 0,934	0,003
Idade, anos	1,005	0,992 1,019	0,421
Gênero, masculino x feminino	0,682	0,491 0,949	0,023
Tempo em hemodiálise, meses	1,001	0,996 1,006	0,614
Índice de massa corpórea^a, Kg/m²	1,033	0,990 1,077	0,127
Hipertensão arterial, sim x não	6,334	1,497 26,79	0,012
Diabetes, sim x não	1,461	0,949 2,249	0,084
Doença cardiovascular, sim x não	0,995	0,700 1,414	0,978
Usa BRA^a, sim x não	0,953	0,679 1,337	0,781
Trata o HPTS^a, sim x não	1,040	0,699 1,548	0,843
Ferritina^a, µg/L	1,0004	1,0001 1,0007	0,009
Saturação da transferrina^a, %	0,998	0,987 1,009	0,839
Hormônio da paratireoide^a, pg/mL	0,999	0,999 1,000	0,273
Albumina sérica^a, g/dL	0,382	0,269 0,543	<0,001
Percentual de redução da ureia^a, %	0,983	0,971 0,996	0,011
Hospitalização^a, sim x não	2,779	1,226 6,300	0,014

^aVariando ao longo do tempo; HR- hazard ratio; BRA – Bloqueadores dos receptores de angiotensina;

^bHPTS – Hiperparatireoidismo secundário;

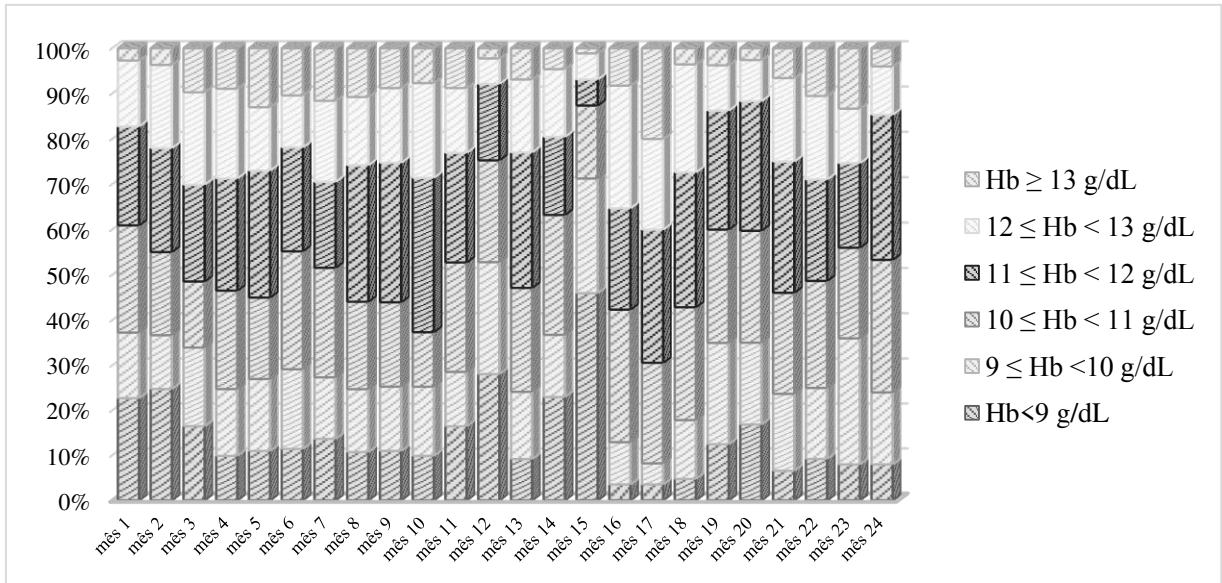


Figura 1. Distribuição das proporções de faixas de hemoglobina mensal. População inicial de 109 pacientes e tempo total do estudo de 24 meses (maio/2015 – abril/2017).

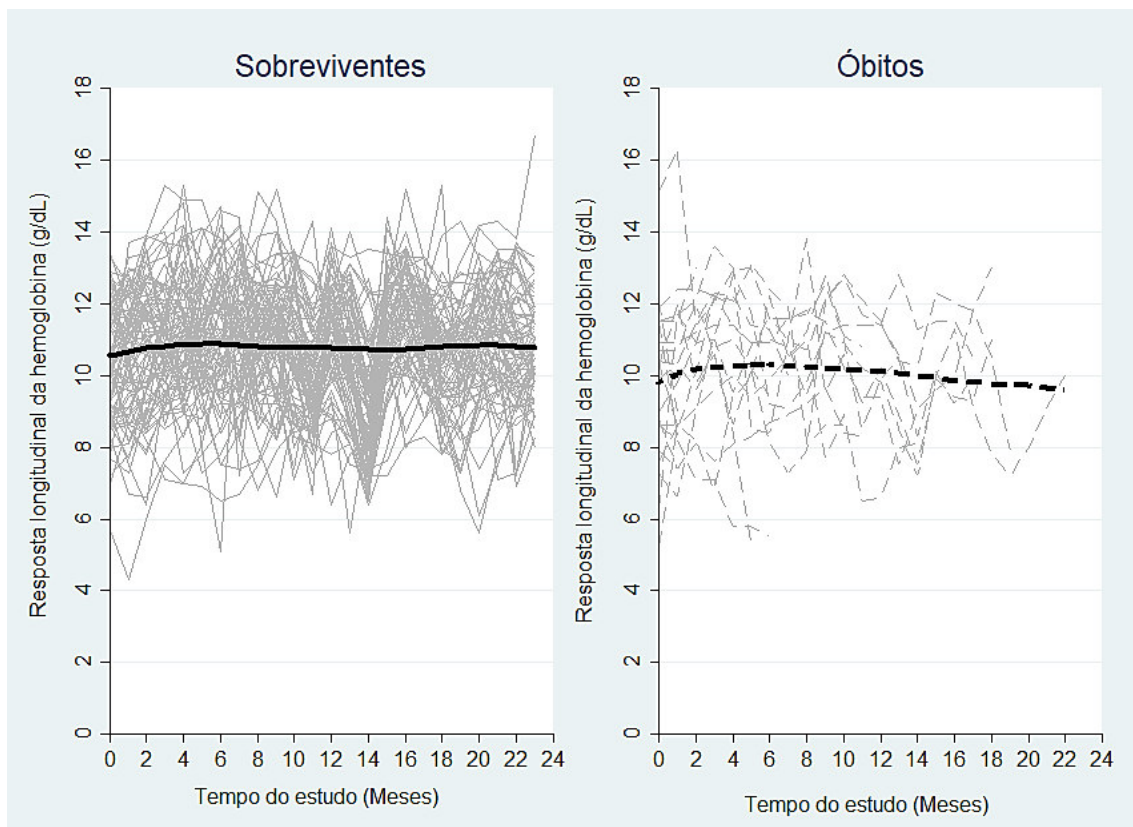


Figura 2. Trajetórias longitudinais da hemoglobina, em relação ao status de óbito ou sobrevivente no período de 24 meses (maio/2015 – abril/2017).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa tese demonstrou que o tratamento da anemia impacta na sobrevida de pacientes em hemodiálise. Corroboramos que o nível da hemoglobina abaixo de 9 g/dL é um fator importante no aumento do risco de mortalidade. Entretanto, evidenciamos que o uso da alfaepoetina pode representar um risco para essa clientela, uma vez que, a diminuição da resposta a esse tratamento e seu consequente uso excessivo aumentaram o risco de mortalidade.

Variáveis relacionadas ao status do ferro foram associadas a mortalidade e a resposta ao tratamento com alfaepoetina, sendo que os pacientes que faziam reposição de ferro diminuíram o risco de mortalidade e a melhora da resposta ao tratamento com alfaepoetina ocorreu com a elevação do ferro sérico. Além do status do ferro, a piora do estado nutricional e o estado inflamatório diminuíram a resposta a alfaepoetina e aumentaram o risco de mortalidade.

Concluimos que é importante tratar a anemia e reverter os níveis de Hb abaixo de 9 g/dL. Porém a prescrição desse tratamento deve considerar as características individuais que influenciam a resposta do tratamento com alfaepoetina como idade, PRU, %GPDI, IMC, uso de BRA, ferro sérico e albumina sérica. Desta forma, será possível potencializar os benefícios e diminuir os efeitos adversos do tratamento, ou seja, melhorar a resposta do tratamento da anemia e diminuir o impacto na sobrevida.

Destacamos que a metodologia utilizada foi importante para avaliar o tratamento da anemia, pois a mesma conseguiu analisar as mudanças na hemoglobina, nas doses do AEE e/ou ferro endovenoso que ocorrem normalmente na tentativa de manter a faixa recomendada de hemoglobina. Além disso, os modelos de análise consideram outros fatores clínicos variáveis ao longo do tempo.

6. REFERÊNCIAS

ABREU, Patrícia Ferreira; ROMÃO JUNIOR, João Egídio; BASTOS, Marcus Gomes. Use of erythropoiesis stimulating agents. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 36, n. 1, 2014. doi:10.5935/0101-2800.2014S006.

AKIZAWA, Tadao; SAITO, Akira; GEJYO, Fumitake; SUZUKI, Masashi; NISHIZAWA, Yoshiki; TOMINO, Yasuhiko; TSUBAKIHARA, Yoshiharu; AKIBA, Takashi; HIRAKATA, Hideki; WATANABE, Yuzo; KAWANISHI, Hideki; BESSHO, Masami; UDAGAWA, Yukio; AOKI, Kotonari; UEMURA, Yukari; OHASHI, Yasuo. Low hemoglobin levels and hypo-responsiveness to erythropoiesis-stimulating agent associated with poor survival in incident Japanese hemodialysis patients. **Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy**, v. 18, n. 5, p. 404–413, 2014. doi:10.1111/1744-9987.12155.

ALTUNOREN, Orcun; DOGAN, Ekrem; SAYARLIOGLU, Hayriye; ACAR, Gurkan; YAVUZ, Yasemin Coskun; AYDIN, Naci; SAHIN, Murat; AKKOYUN, Murat; ISIK, Ismet Onder; ALTUNOREN, Ozlem. Effect of hemoglobin variability on mortality and some cardiovascular parameters in hemodialysis patients. **Renal failure**, v. 35, n. 6, p. 819–824, 2013. doi:10.3109/0886022X.2013.801270.

BARROS, Francisca; NETO, Ricardo; VAZ, Raquel; PESTANA, Manuel. Anemia na doença renal crônica: Da evidência à prática clínica. **Acta Medica Portuguesa**, p. 869–874, 2011. Disponível em: <<http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/1584/1167>>. Acesso em: 2 nov. 2016.

BASTOS, Marcus Gomes; KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni. Doença renal crônica: Importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 33, n. 1, p. 93–108, 2011. doi:10.1590/S0101-28002011000100013.

BELLINGHERI, Guido; CONDEMI, Carmela Giuseppina; SAITTA, Salvatore; TRIFIRO, Gianluca; GANGEMI, Sebastiano; SAVICA, Vincenzo; BUEMI, Michele; SANTORO, Domenico. Erythropoiesis-stimulating agents: dose and mortality risk. **Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation**, v. 25, n. 2, p. 164–168, 2015. doi:10.1053/j.jrn.2014.10.012.

BESARAB, A.; AMIN, N.; AHSAN, M.; VOGEL, S. E.; ZAZUWA, G.; FRINAK, S.; ZAZRA, J. J.; ANANDAN, J. V.; GUPTA, A. Optimization of epoetin therapy with

intravenous iron therapy in hemodialysis patients. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 11, n. 3, p. 530–538, 2000.

BESARAB, A.; BOLTON, W. K.; BROWNE, J. K.; EGRIE, J. C.; NISSENSON, A. R.; OKAMOTO, D. M.; SCHWAB, S. J.; GOODKIN, D. A. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. **The New England journal of medicine**, v. 339, n. 9, p. 584–590, 1998. doi:10.1056/NEJM199808273390903.

BIGGAR, Patrick; KIM, Gheun-Ho. Treatment of renal anemia: Erythropoiesis stimulating agents and beyond. **Kidney research and clinical practice**, v. 36, n. 3, p. 209–223, 2017. doi:10.23876/j.krcp.2017.36.3.209.

BRASIL. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica – Alfaepoetina. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>>. Acesso em: 12 fev. 2018.

BREGMAN, Rachel; PECOITS-FILHO, Roberto. Hemoglobin target range. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 36, n. 1, 2014. doi:10.5935/0101-2800.2014S007.

COCKCROFT, D. W.; GAULT, M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron**, v. 16, n. 1, p. 31–41, 1976.

DEVITA, M. V.; FRUMKIN, D.; MITTAL, S.; KAMRAN, A.; FISHBANE, S.; MICHELIS, M. F. Targeting higher ferritin concentrations with intravenous iron dextran lowers erythropoietin requirement in hemodialysis patients. **Clinical nephrology**, v. 60, n. 5, p. 335–340, 2003.

DUMMER, Claus Dieter; THOMÉ, Fernando Saldanha; VERONESE, Francisco Veríssimo. Doença renal crônica, inflamação e aterosclerose: Novos conceitos de um velho problema. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 53, n. 5, p. 446–450, 2007. doi:10.1590/S0104-42302007000500022.

EBBEN, James P.; GILBERTSON, David T.; FOLEY, Robert N.; COLLINS, Allan J. Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 1, n. 6, p. 1205–1210, 2006. doi:10.2215/CJN.01110306.

ECKARDT, Kai-Uwe; KIM, Joseph; KRONENBERG, Florian; ALJAMA, Pedro; ANKER, Stefan D.; CANAUD, Bernard; MOLEMANS, Bart; STENVINKEL, Peter; SCHERNTHANER, Guntram; IRELAND, Elizabeth; FOUQUERAY, Bruno; MACDOUGALL, Iain C. Hemoglobin variability does not predict mortality in European hemodialysis patients. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 21, n. 10, p. 1765–1775, 2010. doi:10.1681/ASN.2009101017.

ECKARDT, Kai-Uwe; CORESH, Josef; DEVUYST, Olivier; JOHNSON, Richard J.; KÖTTGEN, Anna; LEVEY, Andrew S.; LEVIN, Adeera. Evolving importance of kidney disease: From subspecialty to global health burden. **Lancet** (London, England), v. 382, n. 9887, p. 158–169, 2013. doi:10.1016/S0140-6736(13)60439-0.

ERIGUCHI, Rieko; TANIGUCHI, Masatomo; NINOMIYA, Toshiharu; HIRAKATA, Hideki; FUJIMI, Satoru; TSURUYA, Kazuhiko; KITAZONO, Takanari. Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agent as a prognostic factor in Japanese hemodialysis patients: the Q-Cohort study. **Journal of nephrology**, v. 28, n. 2, p. 217–225, 2015. doi:10.1007/s40620-014-0121-9.

FIGUEIREDO, Carlos Eduardo Poli de; BARROS, Elvino. Adjuvant Therapy. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 36, n. 1, 2014. doi:10.5935/0101-2800.2014S008.

FISHBANE, Steven; BESARAB, Anatole. Mechanism of increased mortality risk with erythropoietin treatment to higher hemoglobin targets. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 2, n. 6, p. 1274–1282, 2007. doi:10.2215/CJN.02380607.

FOUQUE, D.; KALANTAR-ZADEH, K.; KOPPLE, J.; CANO, N.; CHAUVEAU, P.; CUPPARI, L.; FRANCH, H.; GUARNIERI, G.; IKIZLER, T. A.; KAYSEN, G.; LINDHOLM, B.; MASSY, Z.; MITCH, W.; PINEDA, E.; STENVINKEL, P.; TREVINO-BECERRA, A.; WANNER, C. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. **Kidney international**, v. 73, n. 4, p. 391–398, 2008. doi:10.1038/sj.ki.5002585.

GILBERTSON, David T.; EBBEN, James P.; FOLEY, Robert N.; WEINHANDL, Eric D.; BRADBURY, Brian D.; COLLINS, Allan J. Hemoglobin level variability: associations with mortality. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 3, n. 1, p. 133–138, 2008. doi:10.2215/CJN.01610407.

GILG, D.; RIEDL, B.; ZIER, A.; ZIMMERMANN, M. F. Analytical methods for the characterization and quality control of pharmaceutical peptides and proteins, using erythropoietin as an example. *Pharmaceutica acta Helvetiae*, v. 71, n. 6, p. 383–394, 1996.

GONCALVES, Fernanda Aguiar; DALOSSO, Ingrid Fernandes; BORBA, Jessica Maria Camargo; BUCANEVE, Juliana; VALERIO, Nayra Maria Prado; OKAMOTO, Cristina Terumy; BUCHARLES, Sergio Gardano Elias. Quality of life in chronic renal patients on hemodialysis or peritoneal dialysis: a comparative study in a referral service of Curitiba - PR. **Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 37, n. 4, p. 467–474, 2015. doi:10.5935/0101-2800.20150074.

HAHN, Deirdre; CODY, June D.; HODSON, Elisabeth M. Frequency of administration of erythropoiesis-stimulating agents for the anaemia of end-stage kidney disease in

dialysis patients. **The Cochrane database of systematic reviews**, n. 5, CD003895, 2014. doi:10.1002/14651858.CD003895.pub3.

HORL, Walter H. Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease. **Nature reviews. Nephrology**, v. 9, n. 5, p. 291–301, 2013a. doi:10.1038/nrneph.2013.21.

HORL, Walter H. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents: an update to selection for anaemia of chronic kidney disease. **Drugs**, v. 73, n. 2, p. 117–130, 2013b. doi:10.1007/s40265-012-0002-2.

HSU, C. Y.; BATES, D. W.; KUPERMAN, G. J.; CURHAN, G. C. Relationship between hematocrit and renal function in men and women. **Kidney international**, v. 59, n. 2, p. 725–731, 2001. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.059002725.x.

HUNG, Szu-Chun; LIN, Yao-Ping; TARNG, Der-Cherng. Erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease: what have we learned in 25 years? **Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi**, v. 113, n. 1, p. 3–10, 2014. doi:10.1016/j.jfma.2013.09.004.

II. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 47, 5 Suppl 3, S16-85, 2006a. doi:10.1053/j.ajkd.2006.03.012.

JHA, Vivekanand; GARCIA-GARCIA, Guillermo; ISEKI, Kunitoshi; LI, Zuo; NAICKER, Saraladevi; PLATTNER, Brett; SARAN, Rajiv; WANG, Angela Yee-Moon; YANG, Chih-Wei. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. **The Lancet**, v. 382, n. 9888, p. 260–272, 2013. doi:10.1016/S0140-6736(13)60687-X.

JING, Zhou; WEI-JIE, Yuan; NAN, Zhu; YI, Zhou; LING, Wang. Hemoglobin targets for chronic kidney disease patients with anemia: a systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 7, n. 8, e43655, 2012. doi:10.1371/journal.pone.0043655.

KAINZ, Alexander; MAYER, Bernd; KRAMAR, Reinhard; OBERBAUER, Rainer. Association of ESA hypo-responsiveness and haemoglobin variability with mortality in haemodialysis patients. **Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 25, n. 11, p. 3701–3706, 2010. doi:10.1093/ndt/gfq287.

KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcomes: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney Int Suppl.**, n. 3, p. 1–150, 2013. Disponível em: <http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf>. Acesso em: 11 fev. 2018.

HAMMER, G. D.; MCPHEE, S. J. **Fisiopatologia da Doença** - 7ed, 2015. ISBN 9788580555288. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=myFmCgAAQBAJ>>.

KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 50, n. 3, p. 471–530, 2007. doi:10.1053/j.ajkd.2007.06.008.

KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 66, n. 5, p. 884–930, 2015. doi:10.1053/j.ajkd.2015.07.015.

KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 47, 5 Suppl 3, S11-145, 2006b. doi:10.1053/j.ajkd.2006.03.010.

KHANKIN, Eliyahu V.; MUTTER, Walter P.; TAMEZ, Hector; YUAN, Hai-Tao; KARUMANCHI, S. Ananth; THADHANI, Ravi. Soluble erythropoietin receptor contributes to erythropoietin resistance in end-stage renal disease. **PloS one**, v. 5, n. 2, e9246, 2010. doi:10.1371/journal.pone.0009246.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney international supplements**, v. 3, n. 1, p. 1–150, 2013.

KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni; SALGADO FILHO, Natalino; DRAIBE, Sérgio Antônio; PÁDUA NETTO, Marcus Vinícius de; THOMÉ, Fernando Saldanha; SOUZA, Edison; BASTOS, Marcus Gomes. Fast Reading of the KDIGO 2012: Guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 36, n. 1, p. 63–73, 2014. doi:10.5935/0101-2800.20140012.

KLIGER, Alan S.; FISHBANE, Steven; FINKELSTEIN, Fredric O. Erythropoietic stimulating agents and quality of a patient's life: individualizing anemia treatment. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 7, n. 2, p. 354–357, 2012. doi:10.2215/CJN.11961111.

KURAGANO, Takahiro; MATSUMURA, Osamu; MATSUDA, Akihiko; HARA, Taiga; KIYOMOTO, Hideyasu; MURATA, Toshiaki; KITAMURA, Kenichiro; FUJIMOTO, Shouichi; HASE, Hiroki; JOKI, Nobuhiko; FUKATSU, Atushi; INOUE, Toru; ITAKURA, Ikuhiro; NAKANISHI, Takeshi. Association between hemoglobin variability, serum

ferritin levels, and adverse events/mortality in maintenance hemodialysis patients. **Kidney international**, v. 86, n. 4, p. 845–854, 2014. doi:10.1038/ki.2014.114.

LAPIERRE, A.; SOUQUET, P-J. Utilisation des facteurs de croissance érythrocytaires. **Revue des maladies respiratoires**, v. 31, n. 2, p. 162–172, 2014. doi:10.1016/j.rmr.2013.10.002.

LEVEY, Andrew S. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. **Annals of Internal Medicine**, v. 130, n. 6, p. 461, 1999. doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.

LEVEY, Andrew S. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. **Annals of Internal Medicine**, v. 150, n. 9, p. 604, 2009. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.

LEVEY, Andrew S.; CORESH, Josef. Chronic kidney disease. **The Lancet**, v. 379, n. 9811, p. 165–180, 2012. doi:10.1016/S0140-6736(11)60178-5.

LEVIN, Adeera; TONELLI, Marcello; BONVENTRE, Joseph; CORESH, Josef; DONNER, Jo-Ann; FOGO, Agnes B.; FOX, Caroline S.; GANSEVOORT, Ron T.; HEERSPINK, Hiddo J. L.; JARDINE, Meg; KASISKE, Bertram; KÖTTGEN, Anna; KRETZLER, Matthias; LEVEY, Andrew S.; LUYCKX, Valerie A.; MEHTA, Ravindra; MOE, Orson; OBRADOR, Gregorio; PANNU, Neesh; PARIKH, Chirag R.; PERKOVIC, Vlado; POLLOCK, Carol; STENVINKEL, Peter; TUTTLE, Katherine R.; WHEELER, David C.; ECKARDT, Kai-Uwe. Global kidney health 2017 and beyond: A roadmap for closing gaps in care, research, and policy. **Lancet** (London, England), v. 390, n. 10105, p. 1888–1917, 2017. doi:10.1016/S0140-6736(17)30788-2.

LOCATELLI, F. Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 18, n. 2, p. 362–369, 2003. doi:10.1093/ndt/18.2.362.

LOCATELLI, Francesco; BARANY, Peter; COVIC, Adrian; FRANCISCO, Angel de; DEL VECCHIO, Lucia; GOLDSMITH, David; HORL, Walter; LONDON, Gerard; VANHOLDER, Raymond; VAN BIESEN, Wim. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. **Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 28, n. 6, p. 1346–1359, 2013. doi:10.1093/ndt/gft033.

LOCATELLI, Francesco; PISONI, Ronald L.; COMBE, Christian; BOMMER, Juergen; ANDREUCCI, Vittorio E.; PIERA, Luis; GREENWOOD, Roger; FELDMAN, Harold I.; PORT, Friedrich K.; HELD, Philip J. Anaemia in haemodialysis patients of five

European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). **Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 19, n. 1, p. 121–132, 2004.

MACDOUGALL, Iain C.; BIRCHER, Andreas J.; ECKARDT, Kai-Uwe; OBRADOR, Gregorio T.; POLLOCK, Carol A.; STENVINKEL, Peter; SWINKELS, Dorine W.; WANNER, Christoph; WEISS, Gunter; CHERTOW, Glenn M. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. **Kidney international**, v. 89, n. 1, p. 28–39, 2016. doi:10.1016/j.kint.2015.10.002.

MENEZES, Fabiana Gatti de; BARRETO, Daniela Veit; ABREU, Rodrigo Martins; ROVEDA, Fabiana; PECOITS FILHO, Roberto Flavio Silva. Overview of hemodialysis treatment funded by the Brazilian Unified Health System—An economic perspective. **Jornal brasileiro de nefrologia : ‘orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 37, n. 3, p. 367–378, 2015. doi:10.5935/0101-2800.20150057.

MIRANDA, Samuel de Paula; MACEDO, Rafael Nogueira de; SILVA JÚNIOR, Geraldo Bezerra da; DAHER, Elizabeth De Francesco. Síndrome cardiorenal: Fisiopatologia e tratamento. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 1, p. 89–94, 2009. doi:10.1590/S0104-42302009000100022.

NASCIMENTO, Michele Cardoso; DO CANTO ABREU, Clarice Lima; COSTA, Rodrigo Netto; MOURA, Wlamir Corrêa de; DELGADO, Isabella Fernandes. A eritropoietina humana recombinante: Uma breve revisão com ênfase no processo de controle da qualidade. *Universitas: Ciências da Saúde*, v. 11, n. 1, 2013. doi:10.5102/ucs.v11i1.1980.

OKAZAKI, Masayuki; KOMATSU, Mizuki; KAWAGUCHI, Hiroshi; TSUCHIYA, Ken; NITTA, Kosaku. Erythropoietin resistance index and the all-cause mortality of chronic hemodialysis patients. **Blood purification**, v. 37, n. 2, p. 106–112, 2014. doi:10.1159/000358215.

OLIVEIRA JUNIOR, Wander Valadares de; SABINO, Adriano de Paula; FIGUEIREDO, Roberta Carvalho; RIOS, Danyelle Romana Alves. Inflammation and poor response to treatment with erythropoietin in chronic kidney disease. **Jornal brasileiro de nefrologia : ‘orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 37, n. 2, p. 255–263, 2015. doi:10.5935/0101-2800.20150039.

ORTIZ, Alberto; COVIC, Adrian; FLISER, Danilo; FOUQUE, Denis; GOLDSMITH, David; KANBAY, Mehmet; MALLAMACI, Francesca; MASSY, Ziad A.; ROSSIGNOL, Patrick; VANHOLDER, Raymond; WIECEK, Andrzej; ZOCCALI, Carmine; LONDON,

Gérard M. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. **The Lancet**, v. 383, n. 9931, p. 1831–1843, 2014. doi:10.1016/S0140-6736(14)60384-6.

PAGANINI, E. P.; LATHAM, D.; ABDULHADI, M. Practical considerations of recombinant human erythropoietin therapy. **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 14, 2 Suppl 1, p. 19–25, 1989.

PALMER, Suetonia C.; NAVANEETHAN, Sankar D.; CRAIG, Jonathan C.; JOHNSON, David W.; TONELLI, Marcello; GARG, Amit X.; PELLEGRINI, Fabio; RAVANI, Pietro; JARDINE, Meg; PERKOVIC, Vlado; GRAZIANO, Giusi; MCGEE, Richard; NICOLUCCI, Antonio; TOGNONI, Gianni; STRIPPOLI, Giovanni F. M. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. **Annals of internal medicine**, v. 153, n. 1, p. 23–33, 2010. doi:10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00252.

PHROMMINTIKUL, Arintaya; HAAS, Steven Joseph; ELSIK, Maros; KRUM, Henry. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. **Lancet (London, England)**, v. 369, n. 9559, p. 381–388, 2007. doi:10.1016/S0140-6736(07)60194-9.

RIBEIRO-ALVES, Maria Almerinda; GORDAN, Pedro Alejandro. Diagnosis of anemia in patients with chronic kidney disease. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 36, n. 1, 2014. doi:10.5935/0101-2800.2014S003.

ROBINSON, Bruce M.; JOFFE, Marshall M.; BERNS, Jeffrey S.; PISONI, Ronald L.; PORT, Friedrich K.; FELDMAN, Harold I. Anemia and mortality in hemodialysis patients: accounting for morbidity and treatment variables updated over time. **Kidney international**, v. 68, n. 5, p. 2323–2330, 2005. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00693.x.

SESSO, Ricardo Cintra; LOPES, Antonio Alberto; THOME, Fernando Saldanha; LUGON, Jocemir Ronaldo; DOS SANTOS, Daniel Rinaldi. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2013 - trend analysis between 2011 and 2013. **Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 36, n. 4, p. 476–481, 2014. doi:10.5935/0101-2800.20140068.

SESSO, Ricardo Cintra; LOPES, Antonio Alberto; THOME, Fernando Saldanha; LUGON, Jocemir Ronaldo; MARTINS, Carmen Tzanno. Brazilian Chronic Dialysis Census 2014. **Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 38, n. 1, p. 54–61, 2016. doi:10.5935/0101-2800.20160009.

SESSO, Ricardo Cintra; LOPES, Antonio Alberto; THOMÉ, Fernando Saldanha; LUGON, Jocemir Ronaldo; MARTINS, Carmen Tzanno. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. **Jornal Brasileiro de Nefrologia** : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia, v. 39, n. 3, p. 261–266, 2017. doi:10.5935/0101-2800.20170049.

SINGH, Ajay K. Anaemia: Does the KDIGO guideline move the needle in CKD anaemia? **Nature reviews. Nephrology**, v. 8, n. 11, p. 616–618, 2012. doi:10.1038/nrneph.2012.218.

SUTTROP, Marit M.; HOEKSTRA, Tiny; ROTMANS, Joris I.; OTT, Ilka; MITTELMAN, Moshe; KREDIET, Raymond T.; DEKKER, Friedo W. Erythropoiesis-stimulating agent resistance and mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. **BMC nephrology**, v. 14, p. 200, 2013. doi:10.1186/1471-2369-14-200.

TANHEHCO, Yvette C.; BERNS, Jeffrey S. Red blood cell transfusion risks in patients with end-stage renal disease. **Seminars in dialysis**, v. 25, n. 5, p. 539–544, 2012. doi:10.1111/j.1525-139X.2012.01089.x.

U.S. RENAL DATA SYSTEM. 2015 USRDS annual data report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Disponível em: <<https://www.usrds.org/2015/view/Default.aspx>>. Acesso em: 24 out. 2016.

VALDERRABANO, Fernando. Anaemia management in chronic kidney disease patients: an overview of current clinical practice. **Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, 17 Suppl 1, p. 13–18, 2002.

VAN BUREN, Peter; VELEZ, Ruben L.; VAZIRI, Nosratola D.; ZHOU, Xin J. Iron overdose: a contributor to adverse outcomes in randomized trials of anemia correction in CKD. **International urology and nephrology**, v. 44, n. 2, p. 499–507, 2012. doi:10.1007/s11255-011-0028-5.

VINHAS, J.; BARRETO, C.; ASSUNCAO, J.; PARREIRA, L.; VAZ, A. Treatment of anaemia with erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease does not lower mortality and may increase cardiovascular risk: a meta-analysis. **Nephron. Clinical practice**, v. 121, 3-4, c95-101, 2012. doi:10.1159/000345158.

ANEXOS

Apêndice A - ACEITE E SUBMISSÃO DOS ARTIGOS**Brazilian Journal of Medical and Biological Research**

Decision Letter (7288.R1)

From: bjournal@terra.com.br

To: eltonfreitas86@yahoo.com.br

Subject: BJMBR - 7288.R1 - Aceito no merito científico

Body: 22-Feb-2018

Prezado Dr. ELTON SANTOS,

Temos a satisfacao de informar que seu manuscrito "7288.R1 - Epoetin alfa resistance in hemodialysis patients with chronic kidney disease: a longitudinal study" foi aceito quanto ao merito científico para publicacao no Brazilian Journal of Medical and Biological Research.

IMPORTANTE: Informamos que o trabalho sera verificado e preparado pelo Editor de Estilo e o texto corrigido e eventuais questoes serao enviadas a V.Sa. via e-mail. A DATA DE ACEITACAO DEFINITIVA SERA INSERIDA NO TEXTO SOMENTE APOS o pagamento da Publication Charge e APOS a devolucao do texto corrigido pelo Editor de Estilo. Atrasos eventuais serão descontados da data de submissão do trabalho. Neste momento sera providenciada a preparacao da Prova Grafica que sera lida pela Redatora da revista e enviada para aprovacao dos autores.

Estamos a disposicao para esclarecer qualquer questao adicional, atraves do e-mail (bjournal@terra.com.br) ou telefone (16) 3630-2778, (16) 3315-9120 ou (16) 3315-3173 (Sr. Reinaldo).

Contamos com sua compreensao e colaboracao. **POR FAVOR ACUSE O RECEBIMENTO DESTE EMAIL.**

Atenciosamente,

Dr. Isabela Bensenor
Editor
Brazilian Journal of Medical and Biological Research
Date Sent: 22-Feb-2018

Cadernos de Saúde Pública



SAGAS

Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos
Cadernos de Saúde Pública / Reports in Public Health

[Início](#) | [Autor](#) | [Consultor](#) | [Editor](#) | [Mensagens](#) | [Sair](#)

CSP_1262/18

Arquivos	Versão 1 [Resumo]
Seção	Artigo
Título	INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO DA ANEMIA NA SOBREVIDA DE PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS EM HEMODIÁLISE: UMA ABORDAGEM LONGITUDINAL
Título corrido	TRATAMENTO DA ANEMIA E SOBREVIDA NA HEMODIÁLISE
Área de Concentração	Sistemas, Programas, Serviços e Tecnologia de Saúde
Palavras-chave	Anemia, Tratamento Farmacológico, Insuficiência Renal Crônica, Diálise Renal, Sobrevivência
Fonte de Financiamento	FAPEMA e CAPES
Sugestão de consultores	Maria Eugenia Fernandes Canziani <dialisefor@uol.com.br> MARCUS GOMES BASTOS <marcusbastos7@gmail.com>
Autores	Elton Jonh Freitas Santos (Universidade Federal do Maranhão) Natalino Salgado Filho (Universidade Federal do Maranhão) Alcione Miranda dos Santos (Universidade Federal do Maranhão)

DECISÕES EDITORIAIS: [[Exibir histórico](#)]

Versão	Recomendação	Decisão	Pareceres	Data de Submissão
1	Não recomendado para publicação	Decisão Editorial	03 de Julho de 2018	

Apêndice B - NORMAS DAS REVISTAS

Brazilian Journal of Medical and Biological Research

Scope and policy

The purpose of the Brazilian Journal of Medical and Biological Research is to publish the results of original experimental research that contribute significantly to knowledge in medical and biological sciences. Major criteria for acceptance are scientific quality, originality, and conciseness. Preference will be given to manuscripts that develop new concepts or experimental approaches and are not merely repositories of data. Papers that report negative results require special justification for publication. Methodological papers shall be considered for publication provided they describe new principles or a significant improvement of an existing method.

The following papers will not be accepted for publication

Studies on people not approved by an accredited Ethics Committee or without written informed consent from the subject or legal guardian.

Studies on animals not approved by an accredited Ethics and Animal Care Committee. Manuscripts that report preliminary results or only confirm previously reported results. Manuscripts that describe the pharmacokinetics, bioavailability and toxicity of drugs in people or animals.

Manuscripts that deal with transcultural adaptation and validation of instruments of measurements.

Manuscripts that translate a text published in another language and validate it on local patients. Manuscripts that use questionnaires translated from the language of another country and their validation in local patients.

Manuscripts that present only in silico analysis.

Manuscripts from the area of veterinary medicine.

The Journal does not publish toxicological studies.

Publication charges

The authors are responsible for "publication charges" of all accepted papers. Publication charges will be billed to the Corresponding Author when the paper is accepted.

The charge is R\$3.300,00/paper for Brazilian authors and US\$1.600,00/paper for authors outside Brazil and is independent of the length of the paper.

Preparation of Research Manuscripts

The Brazilian Journal of Medical and Biological Research publishes original research articles of outstanding scientific significance. Manuscripts must be submitted in English. We will consider manuscripts of any length; we encourage the submission of both substantial full-length bodies of work and shorter manuscripts that report novel findings that might be based on a limited number of experiments. The key criteria are that the research clearly demonstrates its novelty, its importance to a particular field as well as its interest to those outside that discipline, and conclusions that are justified by the data.

Authorship requirements

Only those persons who contributed directly to the intellectual content of the paper should be listed as authors. Authors should meet all of the following criteria, thereby allowing persons named as authors to take public responsibility for the content of the paper.

Conceived, planned and carried out the experiments that led to the paper or interpreted the data it presents, or both.

Wrote the paper, or reviewed successive versions.

Approved the final version.

Holding positions of administrative leadership, contributing patients, and collecting and assembling data, however important to the research, are not by themselves criteria for authorship. Other persons who have made substantial, direct contributions to the work but cannot be considered authors should be cited in the Acknowledgment section, with their permission, and a description of their specific contributions to the research should be given.

Cover Letter

It is important that you include a cover letter with your manuscript. Take the time to consider why this manuscript is suitable for publication in the Brazilian Journal of Medical and Biological Research. Why will your paper inspire the other members of your field, and how will it drive research forward? Please explain this in your cover letter.

The cover letter should also contain the following information:

Title of article.

Name(s) of all author(s).

Name, complete mailing address, including zip code, telephone number, fax number and e-mail of author to whom correspondence should be sent.

If a version of the manuscript has been previously submitted for publication to another journal, include comments from the peer reviewers and indicate how the authors have responded to these comments.

Papers in the area of Clinical Investigation should include a statement indicating that the protocol has been approved by the Hospital Ethics Committee (Hospital with which at least one of the authors is associated) and that written informed consent was obtained from all participants. This information must also be cited in the Material and Methods section of the manuscript.

Text format

The text of a manuscript can only be accepted as a Microsoft Word file created with MS Word as a ".doc", ".docx" or ".rtf" document.

Each page should contain the page number in the upper right-hand corner starting with the title page as page 1.

Report all measurements in Système International, SI (<http://physics.nist.gov/cuu/Units>) and standard units where applicable (see below).

Do not use abbreviations in the title and limit their use in the abstract and text.

The length of the manuscript and the number of tables and figures must be kept to a minimum.

Ensure that all references are cited in the text.

Generic names must be used for all drugs. Instruments may be referred to by proprietary name; the name and country or electronic address of the manufacturer should be given in parentheses in the text.

Guidance on grammar, punctuation, and scientific writing can be found in the following sources:

Scientific Style and Format: The CSE Manual for Authors, Editors, and Publishers. 8th edn. Rockefeller University Press, Reston, 2006.

<http://www.scientificstyleandformat.org/Home.html> Medical Style and Format. Huth EJ (Editor). ISI Press, Philadelphia, 1987, Marketed by Williams & Wilkins, Baltimore, MD.

Writing scientific articles like a native English speaker: top ten tips for Portuguese speakers. Clinics

The Brazilian Journal of Medical and Biological Research follows the reference format of the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, which can be found on the website of the National Library of Medicine (<http://www.icmje.org/>).

The writing style should be concise and accessible. Editors will make suggestions for how to achieve this, as well as suggestions for cuts or additions that could be made to the article to strengthen the argument. Our aim is to make the editorial process rigorous and consistent, but not intrusive or overbearing.

Authors are encouraged to use their own voice and to decide how best to present their ideas, results, and conclusions.

Although we encourage submissions from around the globe, we require that manuscripts be submitted in American English. As a step towards overcoming language barriers, we encourage authors to seek the assistance of professional services available on the homepage of the journal/Service and Information.

Footnotes

Text footnotes, if unavoidable, should be numbered consecutively in superscript in the manuscript and written on a separate page following the abstract.

Abbreviations

Abbreviations should be kept to a minimum. Define all abbreviations upon first use in the abstract and the text. Non-standard abbreviations should not be used unless they appear at least three times in the text.

Explain all abbreviations in the abstract, text, figure and table legends when they first appear.

Keep the number of abbreviations to a minimum.

Do not explain abbreviations for units of measurement [3 mL, not 3 milliliters (mL)] or standard scientific symbols [Na, not sodium (Na)].

Abbreviate long names of chemical substances and terms for therapeutic combinations. Abbreviate names of tests and procedures that are better known by their abbreviations than by the full name (VDRL test, SMA-12).

Use abbreviations in figures and tables to save space, but they must be defined in the legend.

Nomenclature

The use of standardized nomenclature in all fields of science and medicine is an essential step toward the integration and linking of scientific information reported in published literature. We will enforce the use of correct and established nomenclature wherever possible: We strongly encourage the use of SI units.

s for second

min for minute

h for hour

L for liter

m for meter

kDa for mass in kilodaltons

5 mM rather than $5 \times 10^{-3} \text{ M}$ or 0.005 M

Species names (e.g., *Homo sapiens*), genes, mutations, genotypes, and alleles should be italicized. Use the recommended name by consulting the appropriate genetic nomenclature database, e.g., HUGO for human genes. It is sometimes advisable to indicate the synonyms for the gene the first time it appears in the text.

The Recommended International Non-Proprietary Name (rINN) of drugs should be provided.

Manuscript categories

Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be a Full-length Paper, Short Communication, Review Article, Overview, Concepts and Comments, or Case Report.

Full-length paper

Each manuscript should clearly state its objective or hypothesis; the experimental design and methods used (including the study setting and time period, patients or participants with inclusion and exclusion criteria, or data sources and how these were selected for the study); the essential features of any interventions; the main outcome measures; the main results of the study; and a discussion placing the results in the context of published literature.

The manuscript should contain:

abstract of no more than 250 words no more than 6 key words

a running title to be used as a page heading, which should not exceed 60 letters and spaces the text should be divided into separate sections (Introduction, Material and Methods, Results, Discussion), without a separate section for conclusions no more than 40 references (without exceptions)

Organization of the Manuscript

Most articles published in the Brazilian Journal of Medical and Biological Research will be organized into the following sections:

Title, Authors, Affiliations, Abstract, Key words, Running Title, Author for Correspondence and email

address

Introduction

Material and Methods

Results

Discussion

Acknowledgments

References

Tables with a short descriptive title and footnote legends

Figures with a short descriptive title, descriptive legends and uniformity in format

Continuous page numbers are required for all pages including figures. There are no specific length restrictions for the overall manuscript or individual sections. However, we urge authors to present and discuss their findings concisely. We recognize that some articles will not be best presented in our research article format. If you have a manuscript that would benefit from a different format, please contact the editors to discuss this further.

Title Page

Title - The title should be as short and informative as possible, should not contain non-standard acronyms or abbreviations, and should not exceed two printed lines.

Example: Single-step purification of crotoxin and crotoxin from *Crotalus durissus terrificus* venom using preparative isoelectric focusing

Authors and Affiliations

Initials and last name(s) of author(s) (matched with superscript numbers identifying institutions).

Institution(s) (Department, Faculty, University, City, State, Country) of each author (in Portuguese if

authors are from Brazil).

Example:

A.S. Aguiar¹, A.R. Melgarejo¹, C.R. Alves² and S. Giovanni-De-Simone^{2,3} ¹Divisão de Animais Peçonhentos, Instituto Vital Brazil, Niterói, RJ, Brasil

2Laboratório de Microsequenciamento de Proteínas, Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

3Departamento de Biologia Celular e Molecular, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil

Abstract

Since abstracts are published separately by Information Services, they should contain sufficient hard data, to be appreciated by the reader. The Brazilian Journal publishes unstructured abstracts in a single paragraph. The abstract should not exceed 250 words.

The abstract should briefly and clearly present the objective, experimental approach, new results as quantitative data if possible, and conclusions. It should mention the techniques used without going into methodological detail and mention the most important results.

Abbreviations should be kept to a minimum and should be defined in both the Abstract and text.

Please do not include any reference citations in the abstract. If the use of a reference is unavoidable, the full citation should be given within the abstract.

Please see <http://www.bjournal.com.br/writing_a_good_abstract.html> for suggestions on writing a good abstract

Key Words

A list of key words or indexing terms (no more than 6) should be included. A capital letter should be used for the first letter of each key word, separated by a semicolon. The Journal recommends the use of medical subject headings of Index Medicus for key words to avoid the use of several synonyms as entry terms in the index for different papers on the same subject. Remember, key words are used by the Scielo Database (see [http://www.scielo.br/bjmbr;articles search/subject](http://www.scielo.br/bjmbr;articles%20search/subject)) to index published articles.

Running title

This short title, to be used as a page heading, should not exceed 60 letters and spaces.
Corresponding author

One of the authors should be designated as the corresponding author. It is the corresponding authors responsibility to ensure that the author list is accurate and complete. If the article has been submitted on behalf of a consortium, all consortium members and affiliations should be listed in the Acknowledgments section. Provide the name and email address of the author to whom correspondence should be sent.

Introduction

The Introduction should put the focus of the manuscript into a broader context. As you compose the Introduction, think of readers who are not experts in this field. This should state

the purpose of the investigation and justification for undertaking the research and relationship to other work in the field. An extensive listing or review of the literature should not be used. If there are relevant controversies or disagreements in the field, they should be mentioned so that a non-expert reader can delve into these issues further. The Introduction should conclude with a brief statement of the overall aim of the experiments and a comment about what was achieved.

Material and Methods

Sufficient information should be provided in the text or by referring to papers in generally available journals to permit the work to be repeated.

This section should provide enough detail for reproduction of the findings. Protocols for new methods should be included, but well-established protocols may simply be referenced. We encourage authors to submit, as separate files, detailed protocols for newer or less well-established methods. These will be linked to the article and will be fully accessible.

Results

The results should be presented clearly and concisely. Tables and figures should be used only when necessary for effective comprehension of the data. The Results section should provide results of all of the experiments that are required to support the conclusions of the paper. There is no specific word limit for this section, but a description of experiments that are peripheral to the main message of the article and that detract from the focus of the article should not be included. The section may be divided into subsections, each with a concise subheading. Large datasets, including raw data, should be submitted as supplementary files; these are published online linked to the article. The Results section should be written in past tense. In some situations, it may be desirable to combine Results and Discussion into a single section.

Discussion

The purpose of the Discussion is to identify new and relevant results and relate them to existing knowledge. Information given elsewhere in the text, especially in Results, may be cited but all of the results should not be repeated in detail in the Discussion. The Discussion should spell out the major conclusions and interpretations of the work including some explanation of the significance of these conclusions. How do the conclusions affect the existing assumptions and models in the field? How can future research build on these observations? What are the key experiments that must be done? The Discussion should be concise and tightly argued. If warranted, the Results and Discussion may be combined into one section.

Acknowledgments

When appropriate, briefly acknowledge technical assistance, advice and contributions from colleagues. People who contributed to the work, but do not fit the criteria for authors should be listed in the Acknowledgments section, along with their contributions. Donations of animals, cells, or reagents should also be acknowledged. You must also ensure that anyone named in the Acknowledgments agrees to being so named. Financial support for the research and fellowships should be acknowledged in this section (agency and grant number).

Figures

Figures must be submitted in high-resolution version (600 dpi).

Please ensure that the files conform to our Guidelines for Figure Preparation when preparing your figures for production and/or "Image Quality Specifications". The link contains important information about image quality from PubMed Central where the Brazilian Journal of Medical and Biological Research is indexed.

The Brazilian Journal of Medical and Biological Research requires the same quality as PubMed Central.

Please follow these instructions when you submit figures to the Brazilian Journal.

Preparing figure files for submission

The Brazilian Journal of Medical and Biological Research encourages authors to use figures where this will increase the clarity of an article. The use of color figures in articles is free of charge. The following guidelines must be observed when preparing figures. Failure to do so is likely to delay acceptance and publication of the article.

Each figure of a manuscript should be submitted as a single file.

Figures should be numbered in the order they are first mentioned in the text, and uploaded in this order.

Figure titles and legends should be provided in the main manuscript, not in the graphic file.

The aim of the figure legend should be to describe the key messages of the figure, but the figure should also be discussed in the text.

An enlarged version of the figure and its full legend will often be viewed in a separate window online, and it should be possible for a reader to understand the figure without moving back and forth between this window and the relevant parts of the text.

Each legend should have a concise title of no more than 15 words. The legend itself should be succinct, while still explaining all symbols and abbreviations. Avoid lengthy descriptions of methods. Statistical information should be given as well as the statistical tests used.

Arrows or letters should be used in the figure and explained in the legend to identify important structures.

Figures with multiple panels should use capital letters A, B, C, etc. to identify the panels. Each figure should be closely cropped to minimize the amount of white space surrounding the illustration. Cropping figures improves accuracy when placing the figure in combination with other elements, when the accepted manuscript is prepared for publication.

Individual figure files should not exceed 5 MB. If a suitable format is chosen, this file size is adequate for extremely high quality figures.

Please note that it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures (or tables) that have previously been published elsewhere. In order for all figures to be open-access, authors must have permission from the rights holder if they wish to include images that have been published elsewhere in non-open-access journals. Permission should be indicated in the figure legend, and the original source included in the reference list.

Supported file type

The following file format can be accepted: TIFF (suitable for images) with 600 dpi.

Micrographs should be treated like photographs with the following additional guidelines

Electron micrographs must contain a magnification bar with its equivalence in micrometers. This information can be found on all micrographs together with the magnification size.

Details of any stains used and the method of preparation the sample should be given in the figure legend or in the Material and Methods section.

Detailed information about the microscope used should be included in the Material and Methods section.

The type of camera, photographic software and details of any subsequent image manipulation should be included in the Material and Methods section.

Tables

Tables must be submitted in Word (.doc) or Excel (.xls), not as an image.

Tables must be numbered consecutively with Arabic numerals in the text.

Tables must have a concise and descriptive title.

All explanatory information should be given in a footnote below the table. Footnotes should be used to explain abbreviations and provide statistical information, including statistical tests used.

All abbreviations must be defined in this footnote, even if they are explained in the text.

Tables must be understandable without referring to the text.

Tables occupying more than one printed page should be avoided, if possible.

Vertical and diagonal lines should not be used in tables; instead, indentation and vertical or horizontal space should be used to group data.

Tables in Excel must be cell-based; do not use picture elements, text boxes, tabs, or returns in tables.

References

Only published or accepted manuscripts should be included in the reference list. Meeting abstracts, conference talks, or papers that have been submitted but not yet accepted should not be cited. Limited citation of unpublished work should be included in the body of the text only. All personal communications should be supported by a letter from the relevant authors. Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for correct text citation. When possible, references which are easily available in English should be cited.

The BJMBR uses the numbered citation (citation-sequence) method. References are listed and numbered in the order that they appear in the text. In the text, citations should be indicated by the reference number in parentheses. Multiple citations within a single set of parentheses should be separated by commas without a space (1,5,7). Where there are 3 or more sequential citations, they should be given as a range (4-9).

Because all references will be linked electronically (doi), if possible, to the papers they cite, proper

formatting of the references is crucial. For all references, list the first 6 authors followed by et al., Title of article, Journal (abbreviation), Year, Volume, Complete Pages, The Brazilian Journal of Medical and Biological Research follows the reference format of the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, which can be found on the website of the National Library of Medicine (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Use the Medline journal abbreviations and follow the reference style shown on the Website noted above, with several exceptions. See below for details. If the author uses the program "Reference Manager", copy the file containing the style of the Brazilian Journal of Medical and Biological Research and place it in the folder of "Styles". When submitting

the manuscript, send the file produced in Reference Manager (".rmd" and ".rmx") as an attachment.

Please use the following style for the reference list:

Published Papers. First 6 authors followed by et al., Title, Journal (abbreviation in italics), Year, Volume, Complete Pages. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. The 6-minute walk test: normal values for children of 4-11 years of age. *Arch Dis Child* 2008; 93: 464-468. Zhang Q, Malik P, Pandey D, Gupta S, Jagnandan D, Belin de CE, et al. Paradoxical activation of endothelial nitric oxide synthase by NADPH oxidase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1627-1633.

Article accepted for publication but not yet published. First 6 authors followed by et al., Title, Journal (abbreviation), Year of expected publication, (in press) at the end of the citation.

Janiszewski M, Lopes LR, Carmo AO, Pedro MA, Brandes RP, Santos CXC, et al. Regulation of NAD(P)H oxidase by associated protein disulfide isomerase in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2005 (in press).

Internet Communication. Ensure that URLs are active and available. Provide DOI, if available.

Developmental toxicology. <http://www.devtox.org/nomenclature/organ.php>. Accessed April 10, 2015.

CAPES Statistics. <http://www.capes.gov.br/capes/portal>. Accessed March 16, 2006.

CNPq Plataforma Lattes, "Investimentos do CNPq em CT&I".

<http://fomentonacional.cnpq.br/dmfomento/home/index.jsp>. Accessed March 16, 2006.

Audiovisual Material

Physician's Desk Reference (PDR). Release 2003.1AX. [CD-ROM]. Montvale: Thomson PDR; 2003.

Computer Program

Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brendel KA, Smith DC, Burton AH, et al. Epi info, version 6.04: a word processing database and statistics program for public health on IBM-compatible microcomputers. [Computer program]. Atlanta: Centers of Disease Control and Prevention; 1998.

Patent

Larsen CE, Trip R, Johnson CR. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart.

Patent No. 5.529.067. Novoste Corporation; 1995.

Book, Whole. Authors, Book title, Edition, City, Publisher, Year.

American College of Sports Medicine. Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.

Book, Chapter. Authors, Chapter Title, Editors, Book title, Edition, City, Publisher, Year, Pages of citation.

Kronfol A. Behavioral effects of cytokines: a psychiatrist's perspective. In: Plotnikoff NP, Faith RE, Murgu

AJ, Good RA (Editors), Cytokines, stress and immunity. London: CRC Press; 2007. p 1-16.

Kintzios SE. What do we know about cancer and its therapy? In: Kintzios SE, Barberaki MG (Editors),

Plants that fight cancer. New York: CRC Press; 2004. p 1-14.

Report

WHO (World Health Organization), IPCS (International Program in Chemical Safety). Environmental health criteria: 118 Inorganic mercury. Geneva: World Health Organization; 1991.

National Commission on Sleep Disorders Research. Wake up America: a national sleep alert. Washington:

Government Printing Office; 1993.

National Heart Lung and Blood Institute. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda:

National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute publication No. 02-3659; 2006.

Thesis

Joselevitch C. Visão no ultravioleta em *Carassius auratus* (Ostariophysi, Cypriformes, Cyprinidae): estudo

eletrofisiológico do sistema cone - células horizontais. [Master's thesis]. São Paulo: Instituto de Psicologia, USP; 1999.

Conference, Symposium Proceedings. Cite papers only from published proceedings.

Hejzlar RM, Diogo PA. The use of water quality modelling for optimising operation of a drinking water reservoir. Proceedings of the International Conference Fluid Mechanics and Hydrology. 1999 Jun 23-26; Prague. Prague: Institute of Hydrodynamics AS CR; 1999. p 475-482.

"Unpublished results", "Personal communication" and "Submitted papers". Reference should appear in the text with the individual name(s) and initials and not in the reference list. (Santos CS, da-Silva GB, Martins LT, unpublished results).

It is assumed that the author has obtained permission from the source when "personal communication" is cited.

Manuscript criteria and information

The Brazilian Journal of Medical and Biological Research is a peer-reviewed electronic journal published monthly by the Associação Brasileira de Divulgação Científica (ABDC).

Submission of a manuscript to the Brazilian Journal implies that the data have not been published previously and will not be submitted for publication elsewhere while the manuscript is under review.

The following represent "prior publication": any printed material in excess of 500 words describing results or methods of a submitted/in press manuscript; published tables or illustrations that duplicate the content of a manuscript; electronic manuscripts or posters available via the Internet. When part of the material in a manuscript has been presented as a preliminary communication or in an unrefereed symposium, this should be cited as a footnote on the title page and a copy should accompany the submitted manuscript.

Copyright

The Brazilian Journal of Medical and Biological Research (BJMBR) applies the Creative Commons Attribution License (CCAL) to all works published (read the human-readable

summary or the full license legal code). Under the CCAL, authors retain ownership of the copyright for their article and can allow anyone to download, reuse, reprint, modify, distribute, and/or copy articles published in the BJMBR, as long as the original authors and source are cited. No permission is required from the publishers.

Cell Biology

The main characteristic of research papers in the area of Cell Biology is the emphasis on the integration at the cellular level of biochemical, molecular, genetic, physiological, and pathological information. This section considers manuscripts dealing with either prokaryotic or eukaryotic biological systems at any developmental stage. Papers on all aspects of cellular structure and function are considered to be within the scope of Cell Biology by the BJMBR. The Editors encourage submission of manuscripts defining cell biology as an area of convergence of several other research fields, especially manuscripts providing

insights into the cellular basis of immunology, neurobiology, microbial pathology, developmental biology, and disease. Manuscripts containing purely descriptive observations will not be published. Manuscripts reporting new techniques will be published only when adequately validated and judged by the Editors to represent a significant advance.

Biological activity of natural products

The Journal will consider papers for publication which describe the activity of substances of biological origin only if they satisfy all of the following criteria:

Papers should describe the separation of the crude material into fractions (not necessarily into homogeneous materials) with the fractions containing biological activity identified clearly in the separation scheme. Phytochemical studies should be accompanied by biological tests. A survey of pharmacological activity of plant extracts or teas will not be considered for publication.

In addition to the demonstration of activity in one or more biological system, experiments must be performed attempting to provide information concerning the mechanism(s) of action of the substance(s) being tested.

Sufficient experimental information must be provided to permit repetition of the preparation of fractions and the bioassay used.

Sources should be identified completely, and, if plant material, a specimen should be classified by an expert and deposited in a local botanical garden, university or research institute. The name and institution of the person who classified the plant and the number of the voucher under which it was deposited should be provided in the Material and Methods section.

The Journal does not publish toxicological studies.

Editorial review and processing

The receipt of manuscripts is acknowledged immediately. Once a paper has been evaluated by peer review, the authors will be notified of the editorial decision.

Papers accepted on scientific merit for publication sent to authors for scientific english correction and galley proofs will be sent to authors for the correction of errors. Authors are responsible for all statements made in their article, including changes made by the copy editor and authorized by the corresponding author.

The dates of receipt and acceptance will be published for each article. Authors are expected to return manuscripts to the Journal within 15 calendar days after they are sent to them for modifications or for style and copy editing, and to return galley proofs within 72 hours. The total number of "late" days will be added to the submission date at the time of publication.

All the content of the journal, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons License

Brazilian Journal of Medical and Biological Research
Av. Bandeirantes, 3900
14049-900 Ribeirão Preto SP Brazil
Tel. / Fax: +55 16 3315-9120
bjournal@terra.com.br

Cadernos de Saúde Pública

Scope and policy

Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health (CSP) publishes original articles of high scientific merit, which contribute with the study of public health in general and related disciplines. Since January 2016, CSP is only publishing its online version, in a continuous publication system for articles in periodicals indexed in the SciELO database. We recommend the authors to carefully read the instructions before submitting their articles to CSP.

As the abstract of the article achieves more visibility and distribution than the article per se, we suggest the specific recommendations for its writing be carefully read. ([link abstract](#)).

There are no fees for submission and evaluation of articles.

The Journal adopts Ephorous system for plagiarism identification.

Articles will be reviewed preferably by three consultants from the same field of research, members of Brazilian and international teaching and research institutions with proven scientific research production.

Following corrections and suggestions as appropriate, the article will be accepted by the Editorial Board of CSP if it meets the journal's criteria for quality, originality, and methodological rigor.

The author retains copyright of the work, giving the publication in Public Health, the right of first publication.

Manuscripts' form and presentation

We recommend that authors read the following instructions carefully before submitting their manuscripts to CSP.

1. CSP accepts papers for the following sections:

1.1 – Perspectives: analysis of convergent themes, of short-term interest, and of importance for Population Health (maximum of 1.600 words);

1.2 – Debate: analysis of relevant themes in the field of Public Health, followed by critical comments made by guest authors invited by the Editors, and the response of the author of the main article (maximum of 6.000 words e 5 illustrations);

1.3 – Thematic Section: section destined to the publication of 3 to 4 articles or a little debate about a common theme that is relevant for Collective Health. Those interested in submitting papers for this Section should consult the Editors;

1.4 – Review: critical review of the literature on themes related to Public Health, maximum of 8,000 words and 5 illustrations. Every systematic review should have its protocol published or registered in a registry of systematic reviews, such as PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>); systematic reviews should be submitted in English (read more – [LINK 3](#));

1.5 – Essay: original text where an argument on a well-circumscribed theme is developed and it may have up to 8.000 words (read more – LINK 4);

1.6 – Methodological Issues (LINK 5): articles focused on the discussion, comparison or assessment of important methodological aspect for the field, whether about study design, data analysis or qualitative methods (maximum of 6.000 words and 5 illustrations); articles about epidemiologic measurement tools should be submitted to this Section, preferably in accordance with the rules for Brief Communication (maximum of 1.700 words and 3 illustrations);

1.7 – Article: resulting from research of empirical nature (maximum of 6.000 words and 5 illustrations). Among the different types of empirical studies, we present two examples: article on etiologic research in epidemiology (LINK 1), and article using qualitative methodology

(LINK 2); 1.8 – Brief Communication: reporting preliminary research results, or results from original studies that can be presented abridged (maximum of 1.700 words and 3 illustrations);

1.9 – Letters: criticism of article published in a previous issue of CSP (maximum of 700 words);

1.10 – Book Reviews: critical review of books related to the field of the CSP, published in the past two years (maximum of 1.200 words).

2. Presentation of manuscripts

2.1 CSP only considers publishing original, previously unpublished manuscripts that are not being reviewed simultaneously for publication by any other journal. Authors must state these conditions in the submission process. In case previous publication or simultaneous submission to another journal is identified, the article will be rejected. Duplicate submission of a scientific manuscript constitutes a serious breach of ethics by the author(s).

2.2 Submissions are accepted in Portuguese, Spanish, or English.

2.3 Footnotes, endnotes, and attachments will not be accepted.

2.4 The word count includes only the body of the text and references (see item 12.13).

2.5 All authors of articles accepted for publication will automatically be included in the journal's database of consultants, and the authors agree to participate as peer reviewers of articles submitted on the same theme as their own.

3. Publication of clinical trials

3.1 Manuscripts presenting partial or complete results of clinical trials must include the number and name of the agency or organization where the clinical trial is registered.

3.2 This requirement complies with recommendations by BIREME/PAHO/WHO on the Registration of Clinical Trials to be published based on the guidelines of the World Health Organization (WHO), the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), and the ICTPR Workshop.

3.3 Agencies and organizations that register clinical trials according to ICMJE criteria include:

Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)

ClinicalTrials.gov

International Standard Randomised Controlled Trial Number
(ISRCTN)

Nederlands Trial Register (NTR)

UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)

WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

4. Funding sources

4.1 Authors must disclose all sources of institutional or private funding or support for conducting the study.

4.2 Suppliers of free or discount materials or equipment should be disclosed as funding sources, including the origin (city, state, and country).

4.3 If the study has been performed without institutional and/or private funding, the authors should state that the research did not receive any funding.

5. Conflicts of interests

5.1 Authors must disclose any potential conflicts of interest, including political and/or financial interests associated with patents or property and manufacturer's supply of materials and/or inputs and equipment used in the study.

6. Authors

6.1 The various authors' individual contributions to the elaboration of the article should be specified.

6.2 We emphasize that the authorship criteria should be based on the uniform requirements of the ICMJE, which establish the following: recognition of authorship should be based on substantial contributions to the following: 1. conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2. drafting the article or revising it critically for important intellectual content; 3. final approval of the version to be published; 4. Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Authors should meet all four conditions.

7. Acknowledgements

7.1 Potential acknowledgments include institutions that in some way allowed or facilitated the research and/or persons that collaborated with the study but fail to meet the authorship criteria.

8. References

8.1 References should be numbered consecutively in the order in which they first appear in the text. They should be identified by superscript Arabic numerals (e.g.: Silva 1). Cited references should be listed at the end of article, in numerical order, following the Uniform

Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html].

References as footnotes or endnotes will not be accepted. References cited only in tables and figures should be numbered starting after the last reference cited in the text.

8.2 All references should be presented in correct and complete form. The veracity of the information contained in the list of references is the responsibility of the author(s).

8.3 If using a references management software (EndNote, for example), the authors should convert the references to text.

9. Nomenclature

9.1 The manuscript should comply with the rules of zoological and botanical nomenclature, as well as with the abbreviations and conventions adopted in the specialized fields.

10. Ethics in research involving human subjects

10.1 The publication of articles with results of research involving human subjects is conditioned on compliance with the ethical principles contained in the Helsinki Declaration (1964, revised in 1975, 1983, 1989, 1996, and 2000), of the World Medical Association.

10.2 In addition, the research must comply with the specific legislation (when existing) of the country in which the research was performed.

10.3 Articles that present the results of research involving human subjects must contain a clear statement of this compliance (this statement should be the last paragraph of the manuscript's Methodology section).

10.4 After the manuscript is accepted for publication, all the authors must sign a specific form, to be provided by the Editorial Secretariat of CSP, stating their full compliance with the ethical principles and specific legislations.

10.5 The Editorial Board of CSP reserves the right to request additional information on the ethical principles adopted in the research.

11. On-line submission process

11.1 Articles should be submitted electronically through the System for Article Review and Management (SAGAS), available at: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>.

11.2 No other forms of submission will be accepted. The following are complete instructions for submission. In case of doubt, kindly contact the SAGAS support system at the following e-mail: cspartigos@ensp.fiocruz.br.

11.3 The author should begin by entering SAGAS. Next, key in the user name and password to go to the restricted article management area. New users of SAGAS should register through the "Register" link on the homepage. In case you have forgotten your password, request that it be sent automatically as follows: "Forgot your password? Click here".

11.4 For new users of SAGAS. After clicking on "Register", you will be directed to the SAGAS registry. Key in your name, address, e-mail, telephone, and institution.

12. Sending the article

12.1 On-line submission is done in the restricted article management area. The author should access "Author Central" and select the link "Submit a new article".

12.2 The first stage in the submission process consists of checking the CSP Instructions to Authors. The manuscript will only be considered by the CSP Editorial Secretariat if it meets all the uniform requirements for publication.

12.3 During the second stage, all data referring to the article will be keyed in: title, short title, field, key words, disclosure of funding and conflicts of interest, abstracts, and acknowledgments when necessary. If they wish, authors may suggest potential peer reviewers (name, email, and institution) whom they consider capable of reviewing the manuscript.

12.4 The full title (in the article's original language) must be concise and informative, with a maximum of 150 characters, including spaces. 12.5 The short title (in the original language) may contain a maximum of 70 characters with spaces.

12.6 The key words (minimum of 3, maximum of 5, in the article's original language) should appear in the Biblioteca Virtual em Saúde/Virtual Health Library (BVS).

12.7 *Abstract.* With the exception of contributions submitted to the Book Review, Letters, or Perspectives sections, all articles submissions should include the abstract in the article's original language, which may contain a maximum of 1,700 characters with spaces. In order to expand the reach of published articles, CSP publishes the abstracts in Portuguese, English, and Spanish. In order to ensure quality standards in the work, we offer free translation of the abstract into the languages for publication.

12.8 *Acknowledgements.* The acknowledgements of institutions and/or individuals may contain a maximum of 500 characters with spaces. 12.9 The third stage includes the full name(s) of the article's author(s) and respective institutions(s), with the complete address, telephone, and e-mail, as well as a specification of each author's contribution. The author that registers the article will automatically be included as an author. The order of the authors' names should be the same as in the publication.

12.10 The fourth stage is the file transfer with the body of the text and references.

12.11 The file containing the manuscript text should be formatted in DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), or ODT (Open Document Text), and may not exceed 1 MB.

12.12 The text should be formatted with 1.5 cm spacing, font Times New Roman, size 12.

12.13 The text file should contain only the body of the article and the bibliographic references. The following items should be inserted in separate fields during the submission process: abstracts; name(s) of the author(s), plus institutional affiliation or any other information that

identifies the author(s); acknowledgments and contributions; illustrations (photographs, flowcharts, maps, graphs, and tables).

12.14 The fifth stage includes transferring the files with the article's illustrations (photographs, flowcharts, maps, graphs, and tables), when necessary. Each illustration should be sent in a separate file, clicking on "Transfer"

12.15 *Illustrations*. Illustrations should be kept to a minimum, as specified in item 1 (photographs, flowcharts, maps, graphs, and tables).

12.16 Authors will cover the costs of illustrations that exceeds this limit.

12.17 Authors should obtain written authorization from any respective copyright holders to reproduce previously published illustrations. 12.18 *Tables*. Tables may be up to 17cm wide, considering a size 9 font. They must be submitted in text file: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), or ODT (Open Document Text). Tables must be numbered (Arabic numerals) in the order in which they appear in the text and must be cited in the body of the manuscript. Data in the tables must be inserted in separate cells and divided into rows and columns.

12.19 *Figures*. The following types of figures will be allowed by CSP: Maps, Graphs, Satellite Images, Photographs, Flow Diagrams, and Flowcharts.

12.20 Maps should be submitted in vector format, and the following types of files are allowed: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsulated PostScript), or SVG (Scalable Vectorial Graphics). Note: maps originally generated in raster or image format and later exported to vector format will not be accepted.

12.21 Graphs should be submitted in vector format and will be allowed in the following types of files: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsulated PostScript), or SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.22 Satellite images and photographs must be submitted in either TIFF (Tagged Image File Format) or BMP (Bitmap). Minimum resolution must be 300dpi (dots per inch), and minimum width 17.5cm. Maximum file size is 10Mb.

12.23 Flow diagrams and flowcharts should be submitted in text file or in vector format and will be allowed in the following types of files: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsulated PostScript), or SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.24 Figures must be numbered (Arabic numerals) in the order in which they appear in the text and must be cited in the body.

12.25 Titles and legends of figures should be presented in a text file separate from the figure files.

12.26 *Vector format*. A vector drawing is generated based on geometric descriptions of shapes and normally consists of curves, ellipses, polygons, text, and other elements, i.e., using mathematical vectors for its description.

12.27 *Completion of Submission*. Upon completing the entire file transfer process, click on "Complete Submission"

12.28 *Confirmation of Submission*. After completing the submission, the author will receive an e-mail message confirming receipt of the article by CSP. In case you do not receive the e-mail confirmation within 24 hours, contact the CSP Editorial Secretariat by e-mail: cspartigos@ensp.fiocruz.br.

13. Monitoring the article review process

13.1 Authors can monitor the article's editorial flow through the SAGAS system. Decisions on the article will be communicated by e-mail and made available in the SAGAS system.

14. Sending new versions of articles

14.1 New versions of the article may be submitted by using the restricted article management area (<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>) in the SAGAS system, accessing the article and clicking on the "Submit New Version".

15. Digital Proof

15.1 The digital proof is accessed by the corresponding author(s) via the system [<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>]. Viewing the article's proof requires Adobe Reader or a similar program. Adobe Reader can be downloaded free of cost from: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>.

15.2 – To access the digital proof and declarations, the corresponding author(s) must access the system's link, <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>, using the login and password previously registered on the CSP website. The files will be available using the "Documents" tab, following the step-by-step procedure:

15.2.1 – On the "Documents" tab, download the PDF file with the text and declarations: *Approval of Digital Proof*, *Copyright Transfer (Scientific Publication)*, and *Terms and Conditions*;

15.2.2 – Forward the digital proof and *Copyright Transfer (Scientific Publication)* to each of the authors;

15.2.3 – Each author must verify the digital proof and sign the *Copyright Transfer (Scientific Publication)*;

15.2.4 – The declarations signed by the authors must be scanned and forwarded by the corresponding author via the system, on the "Authors" tab. The documents must be uploaded on the spaces for each respective author;

15.2.5 – Important information for sending corrections to the proof:

15.2.5.1 – The digital proof will have numbered lines to facilitate the location of possible corrections;

15.2.5.2 – Corrections made directly to the PDF file will not be accepted;

15.2.5.3 – Corrections must be listed on the "Chats" tab, specifying the line numbers and the respective corrections.

15.3 – The Declarations signed by the authors and the corrections must be sent within 72 hours via the system (<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>).

All the content of the journal, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons License

Rua Leopoldo Bulhões, 1480

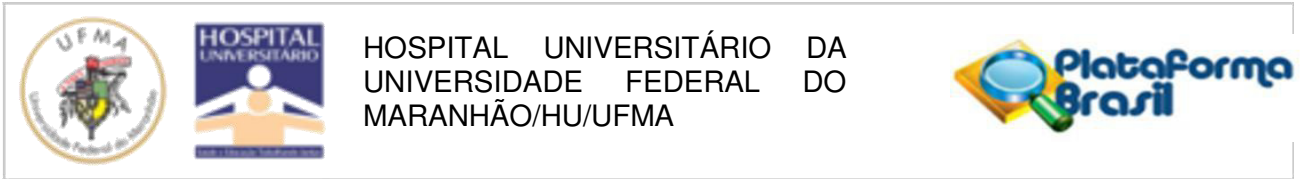
21041-210 Rio de Janeiro RJ Brazil

Tel.:+55 21 2598-2511

Fax: +55 21 2598-2737 / +55 21 2 598-2514

cadernos@fiocruz.br

Apêndice C - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência e fatores associados à sarcopenia em pacientes em hemodiálise

Pesquisador: Elane Viana Hortegal

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 34934514.5.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: FUND DE AMPARO A PESQUISA AO DESEN CIENTIFICO E TECNOLÓGICO DO MARANHÃO - FAPEMA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.232.730

Apresentação do Projeto:

A sarcopenia se refere ao declínio gradual tanto na quantidade quanto na qualidade no músculo. Reconhecida como uma síndrome associada a várias condições médicas, causadas pelo processo inflamatório e catabólico comuns nas doenças crônicas. Na presença da desnutrição, há diminuição da massa muscular, bem como alteração na função do músculo e diminuição da força muscular, que podem surgir antes mesmo das alterações nos parâmetros antropométricos e laboratoriais. A proteína do músculo esquelético, representada pela massa corporal magra, está relacionada à morbidade, mortalidade e pior prognóstico em pacientes em hemodiálise. Trata-se de um estudo transversal que será realizado no Setor de Nefrologia do Hospital Universitário da UFMA. Farão parte deste estudo 100 indivíduos de ambos os sexos, com idade acima de 20 anos, que possuam doença renal crônica e estejam em programa regular de diálise. Não serão incluídas gestantes e pessoas com amputação de membros, portadoras de doenças neurológicas ou sequelas de acidente vascular encefálico que predisponham à diminuição da força de apreensão da mão ou comprometimento cognitivo, além daquelas com doenças autoimunes e infecciosas, câncer e síndrome da imunodeficiência adquirida. A coleta de dados será realizada no período de julho 2014 a setembro de 2019 com pacientes cadastrados em programa regular de diálise do Serviço de Nefrologia do HUUFMA. Neste estudo

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO **CEP:** 65.020-070

UF: MA **Município:** SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250 **Fax:** (98)2109-1223 **E-mail:** cep@huufma.br



serão coletados dados demográficos, socioeconômicos e clínico-laboratoriais, a partir do prontuário médico individual ou por entrevista com o próprio paciente. Será realizada análise descritiva para caracterização dos pacientes. As variáveis categóricas serão apresentadas por meio de frequências e porcentagens e as quantitativas por meio de média e desvio padrão (média \pm DP). Será testada a normalidade das variáveis pelo teste Shapiro-Wilk. Para avaliar a correlação entre a FPM e IMM será utilizado o coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman, conforme adequado. Para avaliação da associação entre as variáveis de interesse, será realizado o teste qui-quadrado. Posteriormente, serão realizadas análises univariada e multivariada. O nível de significância adotado será de 5%. O software a ser utilizado será o Stata 12.0. Financiado pela FAPEMA.

Objetivo da Pesquisa:

Geral

Determinar a prevalência da sarcopenia e o impacto na sobrevida de pacientes em hemodiálise

Específico

- Descrever as características demográficas, socioeconômicas e clínico-laboratoriais da população de estudo;
- Realizar avaliação do estado nutricional, laboratorial e de funcionalidade do músculo esquelético;
- Avaliar a síndrome da sarcopenia no portador de doença renal crônica em hemodiálise.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos para o desenvolvimento de complicações são raros, pois a maioria dos dados serão coletados da rotina de exames físicos e laboratoriais dos pacientes, já estabelecida pelo serviço de nefrologia através de regulamentações do Ministério da Saúde. Desta forma, durante a coleta de sangue que ocorre periodicamente, o paciente pode apresentar algum pequeno hematoma, devido a inserção da agulha. Caso isto ocorra, será prontamente resolvido pela equipe médica e de enfermagem do serviço, como consta nos procedimentos operacionais padronizados do serviço. Além disso, algumas questões que constam no questionário podem ser interpretadas como inapropriadas ou produzir sentimentos indesejáveis ou desconforto, causando eventual dano psíquico, moral ou cultural. Neste caso, o paciente será atendido pelo Psicólogo do serviço para minimizar o dano causado.

O presente estudo pretende contribuir para o conhecimento da sarcopenia em pacientes com DRC.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA **Município:**

SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

Fax: (98)2109-1223

E-mail: cep@huufma.br



Desta forma, permitirá o desenvolvimento de estratégias que visem melhorar a assistência nutricional, com consequente melhora do estado nutricional, estado geral do paciente, da adesão ao tratamento e redução da morbimortalidade. Contribuirá ainda na orientação de pacientes e familiares sobre a terapia nutricional, por meio de atividades de educação nutricional e na formação de graduandos e pós-graduandos de residência na área de nutrição em nefrologia, mestrado e doutorado

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é de grande relevância por permitir o desenvolvimento de estratégias que visem melhorar a assistência nutricional, com consequente melhora do estado nutricional, da adesão ao tratamento e redução da morbimortalidade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo cumpre com as exigências em relação aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha derosto, Declaração de compromisso em anexar os resultados na plataforma Brasil garantindo o sigilo, Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) Autorização do Gestor para a realização da coleta de dados e Projeto de Pesquisa Original na íntegra. Atende, portanto às exigências da Norma Operacional no 001/2013 (item 3/ 3.3).

Recomendações:

Após o término da pesquisa o CEP-HUUFMA solicita que os resultados do estudo sejam encaminhados aos participantes, em caso de manifestação de interesse, ou à instituição que autorizou a coleta de dados de forma anonimizada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O PROJETO atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS nº 466/12 e suas complementares.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa–CEP-HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº.466/2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser inseridas à plataforma encaminhada

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
Bairro: CENTRO **CEP:** 65.020-070
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250 **Fax:** (98)2109-1223 **E-mail:** cep@huufma.br



ao CEP-HUUFMA de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. O pesquisador deve: desenvolver o projeto conforme delineado; elaborar e apresentar relatórios parciais e final; apresentar dados solicitados pelo CEP quando solicitado; e encaminhar os resultados para publicação sejam eles favoráveis ou não e justificar ao CEP caso haja interrupção do projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Declaração de Instituição e Infraestrutura	copmic elane.pdf	15/07/2014 11:34:48		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto.pdf	19/08/2014 15:37:23		Aceito
Outros	PB_XML_INTERFACE_REBEC.xml	19/08/2014 15:38:07	Elane Viana Hortegal	Aceito
Outros	PB_XML_INTERFACE_REBEC.xml	07/01/2015 01:56:52	Elane Viana Hortegal	Aceito
Outros	termo de compromisso CEP.doc	28/05/2015 15:33:27		Aceito
Outros	DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA cep.doc	28/05/2015 15:34:32		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	18/08/2015 16:42:59	Elane Viana Hortegal	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	instituto.jpg	18/08/2015 16:44:01	Elane Viana Hortegal	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	macieira.jpg	18/08/2015 16:44:29	Elane Viana Hortegal	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	termo.pdf	18/08/2015 16:44:54	Elane Viana Hortegal	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclesarc.pdf	18/08/2015 16:45:12	Elane Viana Hortegal	Aceito
Outros	declaracao.doc	18/08/2015 16:47:14	Elane Viana Hortegal	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEP3108.doc	01/09/2015 13:25:15	Elane Viana Hortegal	Aceito
Cronograma	Cronograma.doc	01/09/2015	Elane Viana	Aceito

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO **CEP:** 65.020-070

UF: MA **Município:** SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250 **Fax:** (98)2109-1223

E-mail: cep@huufma.br



Cronograma	Cronograma.doc	13:25:54	Hortegal	Aceito
Outros	0.docx	01/09/2015 13:27:41	Elane Viana Hortegal	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_351039.pdf	01/09/2015 13:28:41		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 17 de Setembro de 2015

Assinado por:
Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa
(Coordenador)

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
Bairro: CENTRO **CEP:** 65.020-070
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250 **Fax:** (98)2109-1223 **E-mail:** cep@huufma.br