LUCAS DE JESUS PEREIRA

**Uso da solução de icodextrina para avaliar a capacidade de
transporte peritoneal**

São Paulo
2020

LUCAS DE JESUS PEREIRA

**Uso da solução de icodextrina para avaliar a capacidade de
transporte peritoneal**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo, para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa: Nefrologia.
Orientador: Prof. Dr. Hugo Abensur.

São Paulo
2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pereira, Lucas de Jesus

Uso da solução de icodextrina para avaliar a
capacidade de transporte peritoneal / Lucas de
Jesus Pereira. -- São Paulo, 2020.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Nefrologia.

Orientador: Hugo Abensur.

Descritores: 1.Diálise 2.Diálise peritoneal
3.Ultrafiltração 4.Peritônio 5.Teste de equilíbrio
peritoneal 6.Icodextrina

USP/FM/DBD-060/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À minha mãe,

por ser a minha companheira em todas as minhas escolhas.

Esta conquista é mais dela do que minha.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por permitir que minha fração de vida fosse cercada por pessoas fantásticas.

À minha família que é a minha casa: Nice, Carlito, Larisse, Lorena, Abraão, Djeimes, Tia Mara, Tia Joana, Tio Aloísio, Damare e Danilla.

Aos meus colegas enfermeiros do Ambulatório de Diálise Peritoneal do Hospital das Clínicas de São Paulo: Érica Adelina e Rodrigo Adão, por todo suporte, cuidado e dedicação para a realização desse estudo.

Aos queridos amigos: Ton, Cris, Jai, Luciana, Mari, Andrea, Fernanda, Allana, Alâna, Paulinho, Luiz Goulart, Mirian, Sandrinha, Adriana, Arnaldo, Samuel, Marli, Michele, Denise, Daniela, Edinelma, Geni, Amanda e Edmilson. Sem vocês a minha estrada não seria tão florida. Serei eternamente grato por toda força e apoio. Vocês são fundamentais.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Hugo Abensur, por elevar meus conhecimentos científicos a um outro patamar. Pela dedicação a cada trabalho apresentado, por mostrar os meus erros e iluminar um caminho que é ao mesmo tempo árduo e gratificante. Desejo sempre estar ao seu lado nessa extraordinária jornada científica.

À Prof^a. Dr^a Rosilene Mota Elias, pela gigantesca colaboração nesse estudo, pelo árduo trabalho na análise dos resultados, especialmente, pelo incentivo a cada etapa deste projeto. Sempre solícita, sempre presente, sempre humana.

Ao Programa de Pós-Graduação da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, exemplo de excelência acadêmica no mundo. Sou muito grato e me sinto bastante orgulhoso de me formar como mestre e pertencer à sua comunidade. Eliana e Pedro, aquele abraço!

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo suporte financeiro de auxílio à pesquisa.

Aos Amigos e Funcionários do HCFMUSP e da Nefrologia HCFMUSP, vocês fazem parte de todo o processo de crescimento, foram essenciais em diversas etapas desta jornada.

Aos pacientes que colaboraram com este estudo, pela ajuda e dedicação em cada etapa, sem vocês não haveria esse sonho.

A todos que, apesar de não citados, opinaram e me incentivaram ao longo de todo o caminho desta pesquisa.

EPÍGRAFE

Vivendo os sonhos daqueles que não alcançaram a liberdade.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver);

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011;

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Dedicatória	
Agradecimentos	
Epígrafe	
Normalização adotada	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de siglas	
Resumo	
<i>Abstract</i>	
1 INTRODUÇÃO.....	15
2 OBJETIVO.....	21
3 MÉTODOS.....	22
3.1 Aspectos éticos e legais.....	22
3.2 Tipo do estudo.....	22
3.3 Local e período do estudo.....	22
3.4 Participantes do estudo.....	23
3.4.1 Critérios de inclusão.....	23
3.4.2 Critérios de exclusão.....	24
3.5 Procedimentos de coleta de dados.....	24
3.5.1 Instrumento para coleta de dados.....	24
3.5.2 Coleta de dados.....	24
3.6 Análise estatística.....	26
4 RESULTADOS.....	28
5 DISCUSSÃO.....	33
6 CONCLUSÃO.....	35
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	36
8 REFERÊNCIAS.....	37
9 ANEXOS.....	41
Anexo A – Parecer de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa...	41
Anexo B - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	44
Anexo C - Submissão do artigo para publicação	47
10 APÊNDICE.....	48
Apêndice 1 - Questionário.....	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Comparação do volume de ultrafiltração obtido com glicose 2,5%, glicose 4,25% e icodextrina 7,5% entre dois grupos de pacientes: transportador médio-lento e lento / transportador médio-rápido e rápido. (A) Relação entre as concentrações de glicose no dialisado de 4 e 0 h, determinada pelo teste de equilíbrio peritoneal; (B) Relação dialisato / plasma para creatinina, conforme determinado pelo teste de equilíbrio peritoneal. NS = não significante.....30

Figura 2: Correlações entre o volume de ultrafiltração e o transporte peritoneal de acordo com a razão entre as concentrações de glicose no dialisado de 4 horas e 0 h (razão D_4 / D_0 , A – C) e a razão dialisato / plasma para creatinina (razão D / PCr , D –F), conforme determinado pelo teste de equilíbrio peritoneal, obtido com glicose 2,5% (A,B), glicose 4,25% (C,D), e icodextrina 7.5% (E,F).....31

Figura 3: Curvas *Receiver operator characteristic (ROC)* para o perfil de transporte peritoneal de acordo com a razão entre as concentrações de glicose no dialisado de 4 horas e 0 h e a razão de creatinina no dialisato / plasma com glicose 4,25% (A e B, respectivamente) e com icodextrina 7,5% (C e D, respectivamente). AUC = área sob a curva.....32

LISTA DE TABELAS

Tabela1: Volume de ultrafiltração com uso de cada solução e classificação de acordo com os resultados do PET com base na relação de glicose no dialisato na 4ª hora e no tempo zero (G_4/G_0).....29

Tabela 2: Volume de ultrafiltração em cada solução de acordo com os resultados do PET com base na concentração de creatinina no dialisato e no plasma (relação D/P)29

LISTA DE SIGLAS

DP:	Diálise Peritoneal
D/Pcr:	Relação de creatinina dialisato e sérico
DPA:	Diálise Peritoneal Automatizada
DPAC:	Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua
G4:	Glicose na quarta hora
G0:	Glicose inicial
ICO:	Icodextrina 7,5%
PET:	<i>Peritoneal Equilibration Test</i>
ROC:	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
TCLE:	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UF:	Ultrafiltração

RESUMO

Pereira LJ. *Uso da solução de icodextrina para avaliar a capacidade de transporte peritoneal* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

INTRODUÇÃO: O Teste de Equilíbrio Peritoneal (PET) é o padrão ouro para avaliar o transporte peritoneal. A aferição do volume drenado após 4 horas de permanência de uma solução de glicose a 4,25% permite avaliar, de maneira simplificada, a integridade da membrana peritoneal. **OBJETIVO:** desenvolver um método para avaliar o padrão de transporte peritoneal apenas com a aferição do volume drenado após 4 horas de permanência de uma solução de icodextrina a 7,5%. **MÉTODOS:** 35 pacientes em programa de diálise peritoneal foram submetidos a 03 procedimentos: PET, verificação do volume drenado após 4 horas de permanência com a solução de glicose a 4,25% e verificação do volume drenado após 4 horas de permanência com a solução de ICO. **RESULTADOS:** Os pacientes transportadores rápidos tiveram maior volume ultrafiltrado com o emprego da icodextrina. Houve correlação negativa entre o volume ultrafiltrado com icodextrina e a relação D4/D0 de glicose ($R = -0.579$ e $p = 0.002$) e correlação positiva entre o volume ultrafiltrado com icodextrina e a relação D/Pcr ($R = 0.474$ e $p = 0.002$). A área abaixo da Curva ROC foi 0.867 ($p < 0.001$) e 0.792 ($p = 0.004$) respectivamente com PET de creatinina e glicose. Com a solução de glicose a 4,25% ela foi menor 0.738 e 0.710 ($p = 0.020$ e $p = 0.041$, respectivamente). O *cut off* de 141ml discriminou os pacientes médio-rápidos e rápidos transportadores dos pacientes médio-lentos e lentos transportadores. **CONCLUSÃO:** O volume drenado após 4 horas de permanência com ICO prevê melhor os padrões de transportes peritoneais em comparação com o volume drenado com solução contendo glicose a 4,25%.

Descritores: Diálise; Diálise peritoneal; Ultrafiltração; Peritônio; Teste de equilíbrio peritoneal; Icodextrina.

ABSTRACT

Pereira LJ. *Use of icodextrin solution to evaluate peritoneal transport capacity* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

BACKGROUND: The peritoneal equilibration test (PET) is the gold standard for evaluating peritoneal transport, and measurement of the drain volume after a 4-h dwell time with glucose 4.25% is a simple means of evaluating peritoneal membrane integrity. **OBJECTIVE:** to develop a method to evaluate the pattern of peritoneal transport only by measuring the drain volume after a 4-h dwell time with icodextrin 7.5%. **METHODS:** Patients in a peritoneal dialysis program (N = 35) underwent three procedures: a PET; determination of the drain volume after a 4-h dwell time with glucose 4.25%; and determination of the drain volume after a 4-h dwell time with icodextrin. **RESULTS:** Among the patients who were classified as high transporters, the ultrafiltration volume was greater after icodextrin use. The icodextrin ultrafiltration volume correlated negatively with the ratio between the 4-h and 0-h dialysate glucose concentrations (D4/D0 ratio, $r = -0.579$; $p = 0.002$), correlating positively with the dialysate-to-plasma ratio for creatinine (D/PCr ratio, $r = 0.474$; $p = 0.002$). For icodextrin, the area under the receiver operating characteristic curve was 0.867 and 0.792 for the D/PCr and D4/D0 ratios ($p < 0.0001$ and $p = 0.004$, respectively), compared with 0.738 and 0.710 for glucose 4.25% ($p = 0.020$ and $p = 0.041$, respectively). A cut-off volume of 141 mL discriminated high/high-average transporters from low/low-average transporters. **CONCLUSIONS:** The volume drained after icodextrin use better predicts peritoneal transport patterns than does that drained after the use of glucose 4.25%.

Descriptors: Dialysis; Peritoneal dialysis; Ultrafiltration; Peritoneum; Peritoneal equilibration test; Icodextrin.

1 INTRODUÇÃO

O peritônio é uma grande membrana que recobre a parede abdominal e órgãos viscerais da cavidade abdominal. A cavidade peritoneal é um espaço potencial entre as camadas parietais e viscerais do peritônio¹. Normalmente ela contém menos de 100 ml de fluido². A superfície peritoneal nos adultos é semelhante à superfície corpórea³.

A extensão do peritônio visceral corresponde a cerca de 90% da superfície peritoneal total e a do peritônio parietal, a apenas 10%⁴. Apesar deste fato, um estudo com ratos eviscerados mostrou que o peritônio parietal foi responsável por 56-59% da ultrafiltração e 75-77% da absorção de glicose infundida na cavidade peritoneal⁵, demonstrando que a relativa contribuição do peritônio visceral e parietal na diálise peritoneal não se correlaciona necessariamente com a superfície anatômica.

Rippe e cols.^{6,7} propuseram o modelo matemático dos três poros para explicar as peculiaridades do transporte peritoneal. Este modelo assume a presença de poros pequenos (raio de 40 a 50 Å) na membrana peritoneal, representado pelas junções intercelulares, que são permeáveis à maioria dos solutos pequenos e água, combinados com uma quantidade pequena de poros grandes, representados por vesículas ou cadeias de vesículas ou mesmo poros grandes intercelulares (raio de cerca de 250 Å), que permitem o transporte unidirecional de macromoléculas do sangue para o peritônio. Além destes, os capilares peritoneais apresentam poros ultra- pequenos (raio de cerca de 3 Å),

que permitem apenas a passagem de água e rejeitam o transporte de solutos, representados por aquaporinas endoteliais⁸. .

Segundo este modelo, durante um ciclo de Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua - DPAC, a ureia e creatinina passam para a cavidade peritoneal por difusão através dos poros pequenos e as proteínas alcançam a cavidade peritoneal através dos poros grandes. A glicose exerce seu efeito cristaloidosmótico tanto através dos poros pequenos, como dos ultrapequenos, porém ela vai sendo retirada da cavidade peritoneal, por difusão, através dos poros pequenos, de modo que o gradiente osmótico gerado pela glicose na solução de diálise vai diminuindo ao longo do tempo de permanência da solução de diálise na cavidade peritoneal.

Vários autores verificaram variações das características de transporte de solutos através da membrana peritoneal entre os pacientes em programa de diálise peritoneal e ao longo do tempo da terapia⁹⁻¹³. No ano de 1987, Twardowski et al. propuseram o Teste de Equilíbrio Peritoneal (*Peritoneal Equilibration Test – PET*). O teste consiste, de maneira resumida, na determinação da razão entre as concentrações da creatinina na solução de diálise e no soro aos 240 minutos de permanência da solução de diálise na cavidade peritoneal, traduzindo a velocidade do equilíbrio; e a razão entre a concentração de glicose peritoneal aos 240 minutos e sua concentração inicial, refletindo a velocidade da absorção. A partir dos resultados, o paciente é classificado em quatro padrões de transporte peritoneal: transportador lento, transportador médio lento, transportador médio rápido ou transportador rápido¹¹.

O transporte de soluto através da membrana peritoneal varia entre os pacientes em programa de DP e ao longo do tempo de terapia no mesmo paciente^{11,12,13}.

Os pacientes caracterizados pelo PET como rápidos transportadores apresentam menor volume ultrafiltrado em programa de DPAC e quando já não mais possuem diurese ficam edemaciados e hipertensos¹⁴. A alta permeabilidade à solutos pequenos, determinada pelo PET, está associada à maior absorção de glicose da cavidade peritoneal, desta maneira dissipando, mais precocemente, o gradiente osmótico gerado pela própria glicose, sendo a diminuição do volume ultrafiltrado durante os ciclos de DPAC a consequência final. Estes pacientes também apresentam maior transporte de ureia e creatinina para a cavidade peritoneal, porém nem sempre estão adequadamente dialisados em DPAC, pois a massa extraída de creatinina ou de ureia pode ser menor em comparação aos pacientes que possuem resultados de PET dentro da média. A massa extraída de soluto corresponde ao produto da sua concentração no volume drenado pelo volume drenado. Como o volume drenado é menor nos pacientes transportadores rápidos, a massa extraída é, então, reduzida, assim como a depuração peritoneal do soluto, que é a razão entre a massa extraída do soluto e a sua concentração sérica¹⁵. Para os pacientes transportadores rápidos está indicada modalidades de diálise peritoneal com ciclos mais curtos, como a diálise peritoneal intermitente noturna (NIPD).

Ao contrário do que foi descrito acima, o paciente também pode ser transportador lento de solutos, o que leva a uma menor depuração dos mesmos, mas devido à menor absorção de glicose, um gradiente osmótico mais elevado

é mantido ao longo do tempo de permanência da solução de diálise na cavidade peritoneal, concorrendo para uma ultrafiltração mais eficiente.

O aumento da velocidade de transporte peritoneal de solutos é a causa mais frequente de perda de ultrafiltração na diálise peritoneal^{16,17,18}. Heimbürger e cols.¹⁹ verificaram que a frequência de falha de ultrafiltração aumenta de 3% após 1 ano em programa de DPAC para 31% após 6 anos. Selgas e cols.²⁰ acompanharam longitudinalmente 90 pacientes em programa de diálise peritoneal e verificaram que 19 pacientes (20%) apresentaram aumento da velocidade de transporte peritoneal de creatinina e perda da capacidade de ultrafiltração. Este achado de aumento do transporte peritoneal com o tempo de programa de diálise peritoneal foi ainda confirmado por outros estudos^{21,14}.

Uma maneira rápida de avaliar a funcionalidade da membrana peritoneal é por meio da avaliação do volume drenado após 4 horas de permanência de uma solução de glicose a 4,25% na cavidade peritoneal. Se o volume ultrafiltrado for inferior a 400 ml, suspeita-se de rápido transporte²².

As soluções de diálise habitualmente empregadas nos pacientes em programa de diálise peritoneal não são biocompatíveis¹⁹, pois apresentam baixo pH(5,5); contém lactato como tampão; elevada concentração de glicose (1500-4250 mg/dL); elevada osmolaridade (334-486 mOsm/L); produtos de degradação da glicose (aldeídos), devido à esterilização a quente dos fluidos²³. Estudos empregando culturas de células mesoteliais evidenciaram a toxicidade da glicose e da combinação do lactato e do baixo pH^{24,25}. A elevada

concentração de glicose na solução de diálise parece ser o fator mais importante de toxicidade para a membrana peritoneal ^{26,27}.

A solução de Icodextrina a 7,5% (*Extraneal®*) – ICO, foi introduzida na década de 80 como uma alternativa às soluções contendo glicose na diálise peritoneal (DP)²⁸. A ICO é um polímero de glicose de alto peso molecular, derivada do amido, cujas moléculas são ligadas principalmente por ligações α -1,4²⁹. Por ser uma molécula grande, apenas uma pequena fração da ICO é absorvida da cavidade peritoneal, diferentemente do observado com a glicose. Apenas 10 a 20% das macromoléculas infundidas são absorvidas da cavidade peritoneal, mantendo gradiente oncótico peritoneal contínuo e proporcionando níveis glicêmicos mais adequados nos pacientes diabéticos em DP³⁰⁻³³. Há evidências de que esta solução isosmótica pode ser menos prejudicial para a membrana peritoneal do que as soluções contendo glicose³⁴. Além disso, as soluções de DP à base de glicose, quando infundidas na cavidade peritoneal produzem gradiente osmótico para ultrafiltração, que é máximo no início do período de permanência e se reduz progressivamente pela absorção de glicose da cavidade abdominal. Com a ICO, o perfil inicial de ultrafiltração é menos intenso, pois o gradiente coloidosmótico gerado é pequeno, em torno de 37 mmHg, porém mais sustentado ao longo do tempo de permanência na cavidade peritoneal, uma vez que a ICO é pouco absorvida da cavidade peritoneal devido ao seu elevado peso molecular (16800 Daltons)^{35,36}.

A ICO exerce pressão coloidal através da membrana peritoneal, atuando principalmente nos poros pequenos. Os pacientes transportadores rápidos têm maior vascularização na membrana peritoneal e maior número de poros

pequenos e, portanto, apresentam maior ultrafiltração quando empregamos solução de ICO³⁷. Este comportamento é o oposto do verificado quando se emprega solução de glicose em pacientes transportadores rápidos. Como a glicose é rapidamente absorvida da cavidade peritoneal nos transportadores rápidos, ocorre rápida dissipação do gradiente osmótico e, como consequência, menor ultrafiltração¹⁴.

A vantagem da ICO em relação aos outros polímeros testados é que a pequena quantidade de ICO absorvida não se acumula no organismo pois ela é metabolizada pela amilase sanguínea em maltose²⁸, que por sua vez é eliminada por difusão para a própria solução de diálise ou é metabolizada para glicose pela maltase celular³⁸. Os outros polímeros utilizados ao serem absorvidos geravam quadros semelhantes aos das doenças de depósito.

De acordo com as informações supracitadas, temos como hipótese que por meio da aferição do volume drenado após 4 horas de permanência de uma solução de ICO na cavidade peritoneal podemos inferir o perfil de transporte peritoneal, sendo esperado que o paciente transportador rápido tenha um maior volume ultrafiltrado.

2 OBJETIVOS

Desenvolver um método para avaliar o padrão de transporte peritoneal apenas com a avaliação do volume drenado após 4 horas de permanência de uma solução de ICO na cavidade peritoneal.

Avaliar se a aferição do volume drenado após 4 horas de permanência de uma solução de Icodextrina é superior em prever o padrão de transporte peritoneal definido pelo PET em comparação com a aferição do volume drenado após 4 horas de permanência de uma solução de glicose a 4,25%, sendo o PET o padrão-ouro.

3 MÉTODOS

3.1. Aspectos Éticos e Legais

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Projeto de pesquisa *on-line* nº16143), e segue conforme as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, regulamentada pela Resolução CNS 196/96 – Comitê HCFMUSP e pela Plataforma Brasil (Anexo 1).

3.2. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal, unicêntrico, comparando duas maneiras de avaliar o padrão de transporte peritoneal, sendo o padrão ouro o Teste de Equilíbrio Peritoneal – PET.

3.3. Local e Período do estudo

O estudo foi realizado no Ambulatório de Diálise Peritoneal do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICHC FMUSP), entre o mês de agosto de 2017 e janeiro de 2018.

O HCFMUSP é um complexo hospitalar público governamental de porte extra, formado por seis institutos especializados, dois hospitais auxiliares, uma divisão de reabilitação e um hospital associado. Esta pesquisa foi realizada na unidade de Diálise que atende pacientes crônicos, localizada no bloco sete do

5º andar do Prédio dos Ambulatórios, anexo ao Instituto Central do HC-FMUSP. O horário de funcionamento do serviço de DP é de segunda a sábado das 06:00 às 18:00 horas e possui 43 pacientes inscritos no programa. O serviço oferta dois tipos de diálise Peritoneal: A Diálise Peritoneal Automatizada (DPA) e Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua (DPAC).

A equipe multidisciplinar e interdisciplinar de saúde é composta por três enfermeiros, três médicos nefrologistas, uma psicóloga, um farmacêutico, uma assistente social e uma nutricionista.

3.4. Participantes do Estudo

Dentre os 43 pacientes do serviço de DP do ambulatório de nefrologia do HCFMUSP, 35 pacientes participaram do estudo por atenderem os critérios de inclusão.

3.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, capazes de compreender os objetivos do estudo e de responder verbalmente às perguntas lidas pelo pesquisador. Foi necessário que o paciente estivesse cadastrado no Programa de DP há mais de 30 dias.

3.4.2 Critérios de exclusão

Seriam excluídos os pacientes que relatassem alergia a ICO, ou alguma alergia a polímeros à base de amido de milho, intolerância a maltose ou

isomaltose; portadores de doenças crônicas concomitantes tais como hepatite, malignidade, doenças cardíacas graves, ou Infecção em curso ou com infecção conhecida nos últimos 30 dias. As mulheres com gravidez planejada ou em andamento não fizeram parte da amostra.

3.5. Procedimento de coleta de dados

3.5.1 Instrumento para a coleta de dados

O instrumento para coleta de dados é um questionário (Apêndice 1) elaborado pelos pesquisadores com base na literatura, nas experiências e com o auxílio de profissionais mais experientes na área e foi preenchido pelo pesquisador durante entrevista com os pacientes.

O questionário semiestruturado abordou questões sociodemográficas, condições clínicas e terapêuticas do paciente, e outros itens relacionados à presença de algum tipo de alergia.

Os resultados dos exames laboratoriais foram registrados em planilhas.

3.5.2 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada pelo pesquisador, no período de agosto de 2017 e janeiro de 2018, após aprovação da CAPPesq e Plataforma Brasil, e mediante apresentação e ciência da chefia imediata da Unidade de Diálise;

A partir da leitura dos prontuários da Unidade de DP foram selecionados, inicialmente, quais pacientes participariam do estudo. Nos prontuários foram

examinadas as variáveis demográficas (idade, sexo, cor; religião, ocupação, renda familiar); bem como as condições clínicas e terapêuticas: peso, estatura, causa da DRC, comorbidades associadas, diurese residual, tempo em diálise, sistema de DP, número de peritonites e a data;

Após a análise dos prontuários houve uma prévia seleção dos pacientes que se encaixariam inicialmente nos critérios de inclusão;

O pesquisador convidou os pacientes para participarem do estudo, houve esclarecimento de todos os objetivos e da possibilidade de recusar-se em participar da pesquisa. Os pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias, sendo que uma cópia ficou com o pesquisador e a outra com o paciente (Anexo B).

A coleta de dados seguiu por meio de uma entrevista formulada a partir do questionário semiestruturado, aplicado pelo próprio pesquisador aos pacientes. Nesse momento da pesquisa foram abordados alguns dos outros critérios de exclusão, como por exemplo, o questionamento sobre a existência de alguma Infecção em curso ou infecção conhecida nos últimos 30 dias. Foram indagados também sobre a existência de alergia ao amido. Para as mulheres houve questionamentos sobre os planos de engravidar, ou se havia gestação em curso.

Após afastar todos os critérios de exclusão, houve o agendamento dos dias para a realização do PET no ambulatório da Diálise peritoneal do ICHC, mediante a disponibilidade dos pacientes e dos pesquisadores. Importante salientar que os testes foram feitos em três momentos: realização do PET clássico (com solução de glicose 2,5%); avaliação do volume drenado após 04 horas de permanência com solução de glicose a 4,25% e avaliação do volume

drenado após 04 horas de permanência com solução de ICO. Foi respeitado um intervalo mínimo de 7 dias e máximo de 9 dias entre cada teste.

A técnica empregada para a realização do PET foi a pré-estabelecida pela Instituição, a qual consiste inicialmente em drenar a cavidade peritoneal; Infundir 2L de solução de diálise peritoneal (desprezar o excesso até comportar dois litros da solução); Orientar o paciente para movimentar-se, visando homogeneizar a solução na cavidade peritoneal; Drenar 200ml da bolsa de infusão; Colher 5 ml de solução de diálise drenada para dosagem de glicose (G0); Devolver os 195 ml na cavidade; Marcar o tempo; Com quatro horas drenar a cavidade, medir o volume drenado, enviar para o laboratório as amostras para dosagem de glicose (G4) e de creatinina (CrD).

A análise laboratorial foi realizada conforme técnicas já padronizadas no laboratório central do HC-FMUSP: teste ultravioleta enzimático com hexoquinase para determinar a concentração de glicose, e colorímetro cinético para quantificar a creatinina. Somente os exames para realização do PET foram colhidos para o presente protocolo.

3.6 Análise estatística

Os dados foram lançados em uma planilha do Excel para análise posterior. Análise estatística incluiu a descrição dos dados (média e desvio padrão para as variáveis paramétricas, mediana e percentis 25,75 para as variáveis não paramétricas e valor percentual para as variáveis categóricas). Comparações de volumes de ultrafiltração entre soluções (glicose a 2,5%, glicose a 4,25% e ICO) foram realizadas por Kruskal-Wallis com pós-teste de *Dunn*. De acordo com os

resultados do PET, os pacientes foram classificados em dois grupos: lento / médio lento; rápido / médio rápido, e então comparados por Mann-Whitney. Correlações entre variáveis individuais foram feitas por Spearman. A *Receiver Operating Characteristic* (ROC) foi utilizada para avaliar a sensibilidade e especificidade dos volumes de ultrafiltração obtidos com a ICO em comparação com aqueles obtidos com glicose. As análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0 (SPSS, Chicago IL, EUA). O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. Os dados estão apresentados por meio de textos, tabelas e gráficos. Os resultados deste estudo podem ser publicados em revista indexada, além de divulgados em congressos e cursos intra e/ou extra-institucionais.

4 RESULTADOS

Dos 43 pacientes inscritos no programa de diálise peritoneal durante o período do estudo, oito (18,6%) foram excluídos: um recusou-se a participar do estudo; dois tiveram peritonite; um não estava disponível para todos os três testes; e quatro tiveram dificuldade de locomoção. Portanto, a amostra final foi composta por 35 pacientes. A idade média foi de 47 ± 17 anos, sendo que 18 (51,4%) dos pacientes eram do sexo masculino. As principais doenças de base foram: hipertensão arterial sistêmica, em 13 (37,1%) dos pacientes; diabetes mellitus, em quatro (11,4%); lúpus eritematoso sistêmico, em três (8,6%); outras causas, em 14 (40,0%); e desconhecido, em um (2,9%). Antes da inclusão no estudo, os pacientes estavam incluídos no programa de diálise peritoneal por uma média de $13,5 \pm 11,0$ meses. Todos os pacientes estavam usando solução padrão de glicose. Dos 35 pacientes avaliados, 30 (85,7%) estavam em Diálise Peritoneal Automatizada, e cinco (14,3%) estavam em Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua.

A tabela 1 ilustra a Classificação do PET mediante a relação G4/G0 e as respectivas ultrafiltrações com o emprego da solução de glicose a 2,5%, 4,25% e solução de ICO. O volume de ultrafiltração com ICO foi maior entre pacientes rápidos transportadores do que nos lentos. Já o volume ultrafiltrado com glicose 4,25% foi maior nos transportadores lentos. O volume ultrafiltrado com glicose 2,5% não discriminou os padrões de transporte peritoneal.

A tabela 2 ilustra resultados similares, porém, com a classificação do PET mediante a relação D/Pcr.

Tabela 1 - Volume de ultrafiltração de cada solução de acordo com os resultados do PET baseado na relação de glicose no dialisato na 4ª hora e no tempo zero (G4/G0) – HCFMUSP – 2017 a 2018

Classificação do PET	Ultrafiltração com Glicose 2,5% ml		Ultrafiltração com Glicose 4,25% ml		Ultrafiltração com Icodextrina 7,5% ml	
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana
Rápido (N=3)	367,7 ± 316,5	370,0	602,3 ± 1337	657,0	486,7 ± 210,1*	480,0
Médio Rápido (N=10)	187,6 ± 159,0	212,0	567,2 ± 202,7 ^a	561,0	173,5 ± 180,5	170,0
Médio lento (N=13)	298,5 ± 78,9	300,0	693,4 ± 209,0 ^a	780,0	74,6 ± 111,2	50,0
Lento (N=9)	276,7 ± 145,4 ^o	250,0	798,7 ± 211,0 ^a	800,0	- 28,7 ± 86,9	0

PET, teste de equilíbrio peritoneal; G4/G0, relação da glicose na 4ª hora e no tempo 0; UF, ultrafiltração. ^ap<0.05 vs. Lento; ^bp<0.05 vs. UF com glicose 2.5% e UF com icodextrina; ^cp<0.05 vs. UF com Icodextrina

Tabela 2 – Volume de ultrafiltração de cada solução de acordo com os resultados do PET baseado na concentração de creatinina no dialisato e no plasma (D/P) – HCFMUSP – 2017 a 2018

Classificação PET	Ultrafiltração com Glicose 2,5% ml		Ultrafiltração com Glicose 4,25% ml		Ultrafiltração com Icodextrina 7,5% ml	
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana
Rápido (N=2)	366,5 ± 447,6	366,5	678,5 ± 30,4	678,5	380,0 ± 141,4	380,0
Médio Rápido (N=11)	208,7 ± 164,2	224,0	573,4 ± 224,5 ^a	509,0	241,6 ± 216,7 ^a	190,0
Médio lento (N=16)	273,4 ± 105,8 ^b	00,0	689,6 ± 188,2 ^a	783,0	33,6 ± 113,9	0
Lento (N=6)	324,2 ± 112,7	97,5	830,3 ± 228,9 ^b	850,0	- 8,0 ± 98,0	16,0

PET, teste de equilíbrio peritoneal; D/PCr, relação dialisato/plasma de creatinina.

^ap <0.05 vs. UF com glicose 2.5% e UF com icodextrina; ^bp <0.05 vs. Transportador médio-lento;

^cp<0.05 vs Icodextrina

Numa análise combinando os grupos rápido e médio rápido transportadores de um lado, e lento e médio lento transportadores de outro, observamos que o volume ultrafiltrado com a solução de glicose a 2,5% não teve capacidade de discriminar os padrões de transporte peritoneal, já com a solução de glicose a 4,25% e ICO houve uma distinção significativa entre os pacientes rápidos e médios-rápido transportadores dos pacientes lentos e médios-lento transportadores, sendo que a capacidade discriminatória foi ainda mais significativa ao empregarmos a solução de ICO ($p=0.003$ e $p=0.0001$ respectivamente quando classificados pelo PET de glicose e creatinina), como ilustrado na Figura 1.

Figura 1 - Comparação da ultrafiltração utilizando glicose 2,5%, 4,25% e icodextrina entre os pacientes divididos em dois grupos: transportador médio-lento e lento / transportador médio-rápido e rápido

Houve correlação negativa entre o volume ultrafiltrado com ICO e a relação G4/G0 ($R=-0.579$ e $p=0.002$). Houve correlação positiva entre o volume ultrafiltrado com ICO e a relação D/Pcr ($R=0.474$ e $p=0.002$). Não houve correlação entre os volumes drenados com a solução de glicose a 2,5% e as

relações G4/G0 e D/Pcr. Já com a solução de glicose a 4,25% não houve correlação significativa entre o volume ultrafiltrado e a relação G4/G0 ($R = -0,036$ e $p = 0,086$) e houve correlação negativa entre o volume ultrafiltrado e a relação D/Pcr ($R = -0,519$ e $p = 0,009$), como demonstra a Figura 2.

Figura 2 - Correlações entre o volume de ultrafiltração e o transporte peritoneal de acordo com a relação de D/Pcr e a relação da concentração G4/G0 obtido com glicose a 2,5%, glicose a 4,25% e icodextrina

Com o emprego de ICO a área abaixo da Curva ROC foi 0.867 ($p<0.001$) e 0.792 ($p=0.004$) respectivamente com PET de glicose e creatinina. Com relação ao volume drenado com solução de glicose a 4,25%, observamos que a área abaixo da curva ROC foi menor (0,738 e 0,710, respectivamente com relação D4/D0 e D/Pcr). A curva ROC serviu para determinar o melhor volume de ultrafiltração para prever o estado do transporte. O *cut-off* para determinar o melhor volume de ultrafiltração para prever os pacientes alto e médio alto transportadores foi de 141ml, como mostra a Figura 3.

Figura 3 - Curvas *Receiver operator characteristic* (ROC) para avaliar o perfil de transporte peritoneal de acordo com a razão entre as concentrações de glicose no dialisado de 4 horas e 0 hora ($G4/G0$) e a relação de creatinina no dialisato / plasma, com glicose 4,25% (A e B, respectivamente) e com icodextrina 7,5% (C e D, respectivamente). AUC = área sob a curva

5 DISCUSSÃO

A principal contribuição desse estudo é que, por meio da medida do volume drenado após quatro horas de permanência de uma solução de Icodextrina a 7,5% na cavidade peritoneal podemos caracterizar, de maneira simplificada, o padrão de transporte peritoneal.

O Teste de Equilíbrio Peritoneal padronizado por Twardowski¹¹ é trabalhoso e envolve dosagens laboratoriais de creatinina e glicose, e por esse motivo não tem sido utilizado rotineiramente na prática clínica em muitos serviços de DP. Como alternativa para avaliação da integridade da membrana peritoneal, o volume drenado após quatro horas de permanência de uma solução de glicose a 4,25% na cavidade peritoneal tem sido empregado. Os pacientes rápidos transportadores por terem maior velocidade de absorção de glicose da solução de diálise e consequente dissipação precoce do gradiente osmótico apresentam menor volume drenado com esta solução. Porém, notamos que o poder discriminatório deste teste não é preciso, como observado nos resultados da tabela 1 e 2.

A ICO, por outro lado, mostrou-se adequada para discriminar os diversos padrões de transporte peritoneal. Os pacientes rápidos transportadores, por apresentarem maior número de poros pequenos, local de atuação coloidosmótica das moléculas de ICO, apresentam maior ultrafiltração com ICO, diferente do que ocorre com o emprego de glicose como agente osmótico²⁸. O número de pacientes avaliados neste estudo não nos permitiu discriminar cada padrão de transporte peritoneal, sendo obtida diferença estatística quando agrupamos pacientes rápidos transportadores com médios-rápidos

transportadores e pacientes médios-lentos com lentos transportadores, tanto utilizando o PET com glicose ou com creatinina (Figura 1).

As correlações entre a determinação dos volumes drenados com ICO e as relações G4/G0 e D/Pcr confirmam melhor eficiência do volume drenado com ICO em caracterizar o padrão de transporte peritoneal, assim como uma maior área abaixo da curva ROC.

Corroborando os achados atuais em estudo anterior feito pelo nosso grupo³⁷, porém, com permanência das soluções de diálise na cavidade peritoneal por 10 horas, verificou-se correlação negativa entre a relação G4/G0, determinado pelo PET clássico, e a diferença de volume ultrafiltrado com solução de ICO e glicose a 4,25% e uma correlação positiva entre a relação D/Pcr, determinada por PET clássico, e a diferença de volume ultrafiltrado com solução de ICO a 7,5% e glicose a 4,25%.

Em estudo experimental³⁹, foi verificado que não houve alteração no padrão de ultrafiltração comparando camundongos com deleção do gene da aquaporina-1 e camundongos selvagens, evidenciando que a ICO induz transporte de água independente das aquaporinas. O transporte de água com ICO ocorre através dos poros pequenos, sem *sieving* de sódio e como os rápidos transportadores apresentam maior vascularização da membrana peritoneal e, portanto, maior número de poros pequenos, eles apresentam maior ultrafiltração com solução de ICO⁴⁰.

6 CONCLUSÃO

É possível concluir que a avaliação do volume drenado após 4 horas de permanência com solução de ICO é mais eficiente em prever padrões de transportes peritoneais do que a avaliação do volume drenado após 4 horas de permanência de uma solução contendo glicose a 4,25%, e também permite caracterizar o perfil de transporte peritoneal de maneira mais prática quando comparado ao PET.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Serão necessários novos estudos com uma amostra maior de pacientes, visando uma melhor estratificação dos grupos quanto às características do transporte peritoneal.

8 REFERÊNCIAS

1. Williams PL, Warwick R. Grays Textbook of Anatomy. Philadelphia: Saunders; 1980.
2. Nolph KD, Twardowski Z. The peritoneal dialysis system. In: Nolph KD (ed), Peritoneal Dialysis. Boston: Martinus; 1985. p. 23-50.
3. Verger C. Peritoneal ultrastructure. In: Nolph KD (ed), Peritoneal Dialysis. Boston: Martinus; 1985. p. 95-113.
4. Knapowski J, Feder E, Simon M, Zabel M. Evaluation of the participation of parietal peritoneum in dialysis: physiological, morphological and pharmacological data. Proc Eur Dial Transplant Assoc. 1979;16:155-64.
5. Rubin J, Jones Q, Andrew M. An analysis of ultrafiltration during acute peritoneal dialysis in rats. Am J Med Sci. 1989;298(6):383-9.
6. Rippe B, Stelin G. Simulations of peritoneal solute transport during CAPD. Application of two-pore formalism. Kidney Int. 1989;35(5):1234-44.
7. Rippe B, Stelin G, Haraldsson B. Computer simulations of peritoneal fluid transport in CAPD. Kidney Int. 1991;40(2):315-25.
8. Pannekeet MM, Mulder JB, Weening JJ, Struijk DG, Zweers MM, Krediet RT. Demonstration of aquaporin-CHIP in peritoneal tissue of uremic and CAPD patients. Perit Dial Int. 1996;16 Suppl 1:S54-7
9. Wideröe TE, Smeby LC, Mjåland S, Dahl K, Berg KJ, Wessel Aas T. Long-term changes in transperitoneal water transport during continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephron. 1984;38(4):238-47.
10. Nolph KD. An international cooperative study (third report): a survey of ultrafiltration in CAPD. In: Khanna R, Nolph KD, Prowant B, et al (ed). Advances in Continuous Ambulatory Dialysis. Toronto: University of Toronto Press; 1985. p. 79-86.
11. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, Prowant BF, Ryan LP, Moore HL, et al. Peritoneal equilibration test. Perit Dial Bull. 1987;7:138-47.
12. Nolph. An International Survey of Ultrafiltration in CAPD. Frontiers in Peritoneal Dialysis. 1986: 64-67.
13. Mateijsen MA, van der Wal AC, Hendriks PM, Zweers MM, Mulder J, Struijk DG, et al. Vascular and interstitial changes in the peritoneum of CAPD patients with peritoneal sclerosis. Perit Dial Int. 1999;19(6):517-25.

14. Twardowski ZJ. Clinical value of standardized equilibration tests in CAPD patients. *Blood Purif.* 1989;7(2-3):95-108.
15. Wang T, Heimbürger O, Waniewski J, Bergström J, Lindholm B. Increased peritoneal permeability is associated with decreased fluid and small-solute removal and higher mortality in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(5):1242-9.
16. Selgas R, Fernandez-Reyes MJ, Bosque E, Bajo MA, Borrego F, Jimenez C, et al. Functional longevity of the human peritoneum: how long is continuous peritoneal dialysis possible? Results of a prospective medium long-term study. *Am J Kidney Dis.* 1994;23(1):64-73.
17. Davies SJ, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(3):498-506.
18. Krediet RT, Ho-dac-Pannekeet MM, Imholz AL, Struijk DG. Icodextrin's effects on peritoneal transport. *Perit Dial Int.* 1997;17(1):35-41.
19. Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A, Tranaeus A, Lindholm B. Peritoneal transport in CAPD patients with permanent loss of ultrafiltration capacity. *Kidney Int.* 1990;38(3):495-506.
20. Selgas R, Bajo MA, Paiva A, Del Peso G, Diaz C, Aguilera A, et al. Stability of the peritoneal membrane in long-term peritoneal dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther.* 1998;5(3):168-78.
21. Beavis J, Harwood JL, Coles GA, Williams JD. Synthesis of phospholipids by human peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int.* 1994;14(4):348-55.
22. Mujais S, Nolph K, Gokal R, Blake P, Burkart J, Coles G, et al. Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int.* 2000;20 Suppl 4:S5-21.
23. Nilsson-Thorell CB, Muscalu N, Andrén AH, Kjellstrand PT, Wieslander AP. Heat sterilization of fluids for peritoneal dialysis gives rise to aldehydes. *Perit Dial Int.* 1993;13(3):208-13.
24. Breborowicz A, Rodela H, Oreopoulos DG. Toxicity of osmotic solutes on human mesothelial cells in vitro. *Kidney Int.* 1992;41(5):1280-5.
25. Witowski J, Topley N, Jörres A, Liberek T, Coles GA, Williams JD. Effect of lactate-buffered peritoneal dialysis fluids on human peritoneal mesothelial cell interleukin-6 and prostaglandin synthesis. *Kidney Int.* 1995;47(1):282-93.

26. Gotloib L, Waisbrut V, Shostak A, Kushnier R. Acute and long-term changes observed in imprints of mouse mesothelium exposed to glucose-enriched, lactated, buffered dialysis solutions. *Nephron*. 1995;70(4):466-77.
27. Gotloib L, Shostak A, Wajsbrot V. Detrimental effects of peritoneal dialysis solutions upon in vivo and in situ exposed mesothelium. *Perit Dial Int*. 1997;17 Suppl 2:S13-6.
28. Mistry CD, Mallick NP, Gokal R. Ultrafiltration with an isosmotic solution during long peritoneal dialysis exchanges. *Lancet*. 1987;2(8552):178-82.
29. Alsop RM. History, chemical and pharmaceutical development of icodextrin. *Perit Dial Int*; 1994. p. S5–S12.
30. Frampton JE, Plosker GL. Icodextrin: a review of its use in peritoneal dialysis. *Drugs*. 2003;63(19):2079-105.
31. RS D. *Velocidade de transporte peritoneal e níveis séricos de glicose e insulina de pacientes em diálise peritoneal*: Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2006.
32. Johnson DW, Agar J, Collins J, Disney A, Harris DC, Ibels L, et al. Recommendations for the use of icodextrin in peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2003;8(1):1-7.
33. Krediet RT, Struijk DG, Koomen GC, Hoek FJ, Arisz I: The disappearance of macromolecules from the peritoneal cavity during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) is not dependent on molecular size. *Perit Dial Int*; 1990.p.10:147-152.
34. Moberly JB, Mujais S, Gehr T, Hamburger R, Sprague S, Kucharski A, et al. Pharmacokinetics of icodextrin in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl*. 2002(81):S23-33.
35. Krediet RT, Ho-dac-Pannekeet MM, Imholz AL, Struijk DG. Icodextrin's effects on peritoneal transport. *Perit Dial Int*. 1997;17(1):35-41.
36. Nissenson A, Fine R. *Peritoneal Dialysis Solutions*. In: Elsevier, editor. *Handbook of Dialysis Therapy*. 2017;1176.
37. Araújo Teixeira MR, Pecoits-Filho RF, Romão Junior JE, Sabbaga E, Marcondes MM, Abensur H. The relationship between ultrafiltrate volume with icodextrin and peritoneal transport pattern according to the peritoneal equilibration test. *Perit Dial Int*. 2002;22(2):229-33.
38. Hers HG. α -Glucosidase deficiency in generalized glycogen-storage disease *Biochem J*. 1963;86(1):11-6.

39. Morelle J, Sow A, Fustin CA, Fillée C, Garcia-Lopez E, Lindholm B, et al. Mechanisms of Crystalloid versus Colloid Osmosis across the Peritoneal Membrane. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(7):1875-86.
40. Zweers MM, Mulder JB, Krediet RT, Struijk DG. Vascular and interstitial changes in a continuous peritoneal infusion model in the rat. *Journal Am Soc Nephrol*. 1998; 9: 195A.

ANEXO A - PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Uso da Solução de Icodextrina para Avaliar a Capacidade de Transporte Peritoneal.v

Pesquisador: Hugo Abensur

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 73925417.3.0000.0068

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.291.444

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal comparando duas maneiras de avaliar o padrão de transporte peritoneal (solução de Icodextrina), sendo o padrão ouro o teste de equilíbrio peritoneal (solução de glicose de 2,5% e 4,25%). Os testes serão realizados em três momentos, sendo o primeiro teste com o uso da solução de Glicose a 2,5%, o segundo com solução de Glicose a 4,25%, e a última etapa com o uso da Icodextrina, respeitando um intervalo mínimo de oito dias entre cada teste.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar se a aferição do volume drenado após 4 horas de permanência de uma solução de Icodextrina é capaz de prever o padrão de transporte peritoneal definido pelo PET em comparação com a aferição do volume drenado após 4 horas de permanência de uma solução de glicose a 4,25%.

Objetivo Secundário: Verificar o comportamento da relação de depuração de creatinina com a solução de Icodextrina em relação ao PET.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não há risco iminente ao paciente. O risco mínimo limita-se ao eventual desconforto nos métodos de investigação. São relatados alguns efeitos colaterais após o uso de Icodextrina, como reações cutâneas, reações de hipersensibilidade, dosagens glicêmicas falsamente elevadas e em

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

Continuação do Parecer: 2.291.444

longo prazo, doenças de depósito. Estes efeitos são a longo prazo. Os pacientes farão uso apenas uma vez desta solução, que tem sido mostrado nos estudos, que ela é melhor do que as soluções à base de glicose, que os mesmos já utilizam.

Benefícios: A depender dos resultados dos testes, o estudo poderá apresentar uma nova técnica para avaliar a capacidade peritoneal dos pacientes, e concomitantemente uma melhor prescrição.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto com boa fundamentação teórica, metodologia adequada aos objetivos propostos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE escrito em linguagem clara e compreensível.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências e adequado para aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_852451.pdf	18/08/2017 16:47:10		Aceito
Outros	ANEXOIIassinado.pdf	18/08/2017 16:46:15	Hugo Abensur	Aceito
Folha de Rosto	Folha.pdf	18/08/2017 16:44:54	Hugo Abensur	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	termo_consentimento.doc	15/05/2017 21:55:28	Rosilene Motta Elias	Aceito

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

Continuação do Parecer: 2.291.444

Justificativa de Ausência	termo_consentimento.doc	15/05/2017 21:55:28	Rosilene Motta Elias	Aceito
Outros	anexoll.pdf	13/04/2017 18:54:28	Rosilene Motta Elias	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.doc	24/03/2017 12:21:38	Hugo Abensur	Aceito
Outros	Anuencia.pdf	24/03/2017 12:17:44	Hugo Abensur	Aceito
Outros	Confidencialidade.pdf	24/03/2017 12:17:27	Hugo Abensur	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 22 de Setembro de 2017

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

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

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do protocolo de pesquisa: Uso da solução de Icodextrina para avaliar a capacidade de transporte peritoneal.

Pesquisador principal: Drº Hugo Abensur.

Unidade do HC-FMUSP: Serviço de Nefrologia

Convidamos o(a) Sr.(a) para participar voluntariamente desta pesquisa que tem como título “Uso da solução de Icodextrina para avaliar a capacidade de transporte peritoneal”, cujo objetivo é verificar se o uso da nova solução de diálise, solução de Icodextrina a 7,5% (ICO), será útil para avaliar a função da sua membrana peritoneal. Aquela que o Sr./Sra. usa para fazer sua diálise.

A pesquisa envolve três testes, sendo o primeiro teste com o uso da solução de Glicose a 2,5%, o segundo com solução de Glicose a 4,25%, e a última etapa com o uso da Icodextrina, respeitando um intervalo mínimo de sete dias e máximo de nove dias entre cada teste. Basicamente será infundido na sua barriga estas soluções, que permanecerão na sua cavidade abdominal por 4 horas. Serão colhidas algumas amostras da solução e do seu sangue.

Não há risco iminente ao paciente. O risco mínimo limita-se ao eventual desconforto nos métodos de investigação. São relatados alguns efeitos colaterais após o uso de Icodextrina, como reações cutâneas, reações de hipersensibilidade, dosagens glicêmicas falsamente elevadas e em longo prazo, doenças de depósito. Estes efeitos são em longo prazo. O Sr./Sra. fará uso apenas uma vez desta solução, que tem sido mostrado nos estudos, que ela é melhor do que a soluções a base de glicose, que o Sr./Sra. vem utilizando.

O(a) Sr(a) é livre para expressar suas ideias e não corre risco nenhum ao participar desta pesquisa. O(a) senhor(a) poderá fazer qualquer questionamento

acerca do estudo e sobre sua participação, se o(a) senhor (a) tiver alguma dúvida procurarei esclarecê-la em qualquer fase da pesquisa. A sua participação é voluntária, portanto, não é obrigado (a) a participar do estudo.

O(a) Sr(a) tem o direito de sair da pesquisa em qualquer etapa e em momento algum isso lhe trará prejuízos após assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Não existe nenhum procedimento alternativo que possa ser vantajoso para o(a) Sr(a).

O pesquisador responsável é o médico Hugo Abensur, e o pesquisador executante é o enfermeiro Lucas de Jesus Pereira, que podem ser encontrados no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255. Telefone: (11) 2661-6017 e (11) 972094921.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo. As informações obtidas serão analisadas, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante.

O (a) Sr.(a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Os pesquisadores se comprometem de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Assinatura do participante

Data

/

/

Assinatura da testemunha

Data

/

1

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data

/

/

ANEXO C - SUBMISSÃO DO ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO

Peritoneal Dialysis International

Preview (PDI-2019-00252)

From: wilkieme@googlemail.com
To: hugoabensur@gmail.com
CC: d.g.struijk@amsterdamumc.nl
Subject: Peritoneal Dialysis International - PDI-2019-00252

Body: Dear Dr. Hugo Abensur,

Thank you for sending your manuscript entitled, "USE OF ICODEXTRIN SOLUTION TO EVALUATE PERITONEAL TRANSPORT CAPACITY" (PDI-2019-00252) for consideration for publication in Peritoneal Dialysis International. The manuscript has been evaluated for consideration for publication in Peritoneal Dialysis International by 2 Reviewers expert in the field and by the Editorial team.

I regret to inform you that your manuscript is not acceptable for publication. The reason for this decision is based on the Reviewers' detailed critiques and in particular physiological principles.

Dr Abensur, I am sorry that we could not make a more favorable decision regarding your manuscript. The negative recommendation by the Reviewers, however, leaves no choice. I hope that the comments and suggestions made by the Reviewers will be helpful in improving your manuscript.

Thank you for submitting your work and for your support for Peritoneal Dialysis International.

Yours sincerely,

Dr. Dirk Struijk
Peritoneal Dialysis International

Professor Martin Wilkie
Editor-In-Chief
Peritoneal Dialysis International

APÊNDICE 1 – Questionário**USO DA SOLUÇÃO DE ICODextrina PARA AVALIAR A
CAPACIDADE DE TRANSPORTE PERITONEAL.****IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE**

1.INICIAIS:_____

2.REGISTRO HC:_____

3.IDADE:_____

4.SEXO: () Feminino () Masculino

5.CIDADE: _____ 6.UF:_____

7.BAIRRO:_____

DADOS DO PRONTUÁRIO

8 TIPO DE DIÁLISE PERITONEAL: _____

9 DATA DO INGRESSO NO PROGRAMA DE DP: _____

10 ALERGIAS A ICODextrina: () SIM () NÃO

11 ALERGIA AO AMIDO DE MILHO: () SIM () NÃO

12 GRAVIDEZ PLANEJADA: () SIM () NÃO () NSA

13 GRAVIDEZ EM CURSO: () SIM () NÃO () NSA

14 INFECÇÃO EM CURSO: () SIM () NÃO

15 INFECÇÃO NOS ÚLTIMOS 30 DIAS: () SIM () NÃO

16 EM OUTRO ESTUDO COM ICODextrina: () SIM () NÃO

17 DIAGNÓSTICO DE BASE:

- ☐ Diabetes mellitus
- ☐ Hipertensão arterial sistêmica
- ☐ Glomerulopatia
- ☐ Doença renal policística
- ☐ Neoplasia
- ☐ Outros:_____

18 COMORBIDADES:

- ☐ Diabetes mellitus
- ☐ Hipertensão arterial sistêmica
- ☐ ICC
- ☐ Doenças do trato gastrointestinal
- ☐ Doenças do trato respiratório
- ☐ Outras:_____

DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS

19. ESTADO CIVIL:

- ☐ Solteiro(a)
- ☐ Casado(a)
- ☐ Divorciado(a)
- ☐ Viúvo(a)

20. COR DA PELE:

- ☐ Negro
- ☐ Branco
- ☐ Pardo
- ☐ Amarelo
- ☐ Outros_____

21.RELIGIÃO

- ☐ Católica
- ☐ Protestante
- ☐ Espírita
- ☐ Sem religião
- ☐ Outros_____

22.OCUPAÇÃO

- ☐ Desempregado(a)
- ☐ Empregado(a)
- ☐ Aposentado(a)
- ☐ Pensionista
- ☐ Outros_____

23.ESCOLARIDADE:

- ☐ Nunca estudou
- Ensino fundamental:
- ☐ incompleto ☐ completo
- Ensino Médio:
- ☐ incompleto ☐ completo
- Ensino Superior:
- ☐ incompleto ☐ completo

24.RENDA FAMILIAR:

- ☐ < que 1 salário min.
- ☐ entre 2 e 3 salários min
- ☐ entre 4 e 7 salários min.
- ☐ entre 8 e 10 salários min.

25.COM QUEM MORA:

- ☐ Mora sozinho(a)
- ☐ Pai e/ou mãe
- ☐ Companheiro(a)
- ☐ Filhos(as)
- ☐ Irmãos(ãs)
- ☐ Amigos, parentes

Total_____