Thalita de Moura Santos Braga

**Tromboelastografia em pacientes estáveis em
diálise peritoneal automatizada**

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

Programa de Nefrologia
Orientador: Prof. Dr. Hugo Abensur

SÃO PAULO

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Braga, Thalita de Moura Santos

Tromboelastografia em pacientes estáveis em
diálise peritoneal automatizada / Thalita de Moura
Santos Braga. -- São Paulo, 2017.

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

Programa de Nefrologia.

Orientador: Hugo Abensur.

Descritores: 1. Insuficiência renal crônica
2. Hemostasia 3. Transtornos da coagulação sanguínea
4. Testes de coagulação sanguínea 5. Albumina sérica
6. Fibrinogênio

USP/FM/DBD-530/17

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Ana Cristina e Marcos, pelo amor, suporte, confiança e crença indubitável em minha capacidade. Por isso, contribuíram fundamentalmente para a
minha disponibilidade a este trabalho.

Ao meu querido sogro pelas ricas contribuições, aprendizagem e apoio.

Ao meu marido Gabriel pelos auxílios nas traduções, entre outras contribuições e,
mais do que isso, por me proporcionar o aprendizado das virtudes do perdão,
superação e amor, concomitantemente a este trabalho.

Ao meu filho Heitor que, mesmo sem ter ainda a capacidade de compreender as
minhas escolhas, por ser tão dependente dos meus cuidados e atenção, ter sido a
principal motivação para a realização deste trabalho e outros desafios que me
proporei daqui em diante.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Hugo Abensur pelo convite a este programa de pós-graduação e me oportunizar esta titulação acadêmica. Agradeço a confiança em meu trabalho e o apoio desde o período da graduação, durante o estágio na Liga de Doença Renal Crônica.

A Dra. Rosilente Motta Coelho pela pronta ajuda em diversas etapas deste trabalho, pelo acolhimento em sua equipe de pesquisa, amizade e incentivo constante.

Ao Dr. Benedito Jorge Pereira por contribuir gentilmente com este trabalho, fornecendo dados dos pacientes atendidos em seu ambulatório.

Aos enfermeiros Érica Adelina Guimarães, Rodrigo Souza Adão e Camila Dosse Ramos por tornarem viável a realização deste trabalho.

A toda a equipe do LIM-16 da Faculdade de Medicina da USP pelas contribuições e a aprendizagem proporcionada.

Ao Dr. Elbio A. D'Amico e à Dra. Tânia Rubia Flores pelas contribuições fundamentais e realização das tromboelastografias pelo laboratório de Coagulação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Ao aluno e enf. Lucas Pereira pelo compartilhamento da coleta de dados nas realizações dos testes de equilíbrio peritoneal e pela amizade.

À Dra. Lourdes pelo auxílio nas análises estatísticas.

Ao técnico Marcos Antônio Cenedeze e ao prof. Niels O. S. Câmara pela grande contribuição na análise da concentração de proteínas das amostras de solução de diálise. Grata pela disponibilidade e pelo acolhimento no laboratório de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina.

A todos os meus colegas deste programa de pós-graduação pelos momentos vivenciados de aprendizagem, amizade e troca de conhecimentos.

Aos inesquecíveis pacientes que, com suas histórias pessoais e enfrentamento de uma doença de difícil tratamento, me proporcionaram novas lições de vida e contribuíram, definitivamente, para mais uma produção científica em benefício da nossa sociedade.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

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

Referência: adaptado do *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

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1.	INTRODUÇÃO.....	1
1.1.	Características de transporte peritoneal e transporte de macromoléculas ..	3
1.2.	Hemostasia normal	6
1.3.	Risco cardiovascular e hemostasia no paciente em diálise peritoneal	9
1.4.	Tromboelastografia.....	12
2.	HIPÓTESE	17
3.	OBJETIVOS	18
4.	MÉTODOS	19
4.1.	Desenho do estudo.....	19
4.2.	Análise da hemostasia primária e coagulometria	20
4.3.	Análise da tromboelastografia	21
4.4.	Teste de equilíbrio peritoneal (PET)	21
4.5.	Análise de efluentes.....	22
4.6.	Avaliação do estado nutricional	23
4.7.	Análise estatística	25
5.	RESULTADOS	26
5.1.	Caracterização da casuística	26
5.2.	Dados de hemostasia primária e coagulometria	29
5.3.	Dados de tromboelastografia (TEG)	30
5.4.	Relação entre a albumina sérica, a perda de proteínas, a permeabilidade peritoneal e os dados de coagulação sanguínea.	34
5.5.	Relação entre demais dados clínicos, nutricionais e de coagulação sanguínea.	37
6.	DISCUSSÃO	40
7.	CONCLUSÕES	44
	ANEXO A	45
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

LISTA DE ABREVIATURAS

AGV	Área de gordura visceral
ALT	Alanina aminotransferase
AM	Amplitude máxima
AST	Aspartato amino transferase
AT	Antitrombina
BIA	Bioimpedância elétrica
BN/RML	Bem nutrido/risco muito leve
D/P _{Cr}	Cinética de creatinina - razão solução de diálise/plasma
DCV	Doença cardiovascular
DG	Desnutrição grave
DL/M	Desnutrição leve/moderada
DP	Diálise peritoneal
DPA	Diálise peritoneal automatizada
DPAC	Diálise peritoneal ambulatorial contínua
DProt.	Depuração de proteínas
DRC	Doença renal crônica
EPO	Eritropoetina
FA	Fosfatase alcalina
FAV	Fístula arteriovenosa
FIX	Fator IX
FIX	Fator IX
FRR	Função renal residual
FRR	Função renal residual
FT	Fator tecidual
FV	fator V
FV	Fator V

FVII	Fator VII
FVIII	Fator VIII
FvW	Fator <i>von Willebrand</i>
FX	Fator X
FXI	Fator XI
G	Firmeza do coágulo
Gama-GT	Gamaglutamil transpeptidase
GC	Gordura corporal
HD	Hemodiálise
IC	Índice de coagulação
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
IRA	Insuficiência Renal Aguda
K	Tempo de formação de fibrina
L/ML	Lento/médio lento transportadores
LP(a)	Lipoproteína (a)
LY30	Fibrinólise
MM	Massa muscular esquelética
MR/R	Médio rápido/rápido transportadores
nPNA	Aparecimento de nitrogênio proteico normalizado
PAI-1	Atividade do inibidor do ativador de plasminogênio
PCR	Proteína C reativa
PET	Teste de equilíbrio peritoneal
PSD	Proteínas na solução de diálise em 24 horas
PTHi	Paratormônio intacto
PTP	Perda total de proteínas
R	Tempo de reação
SN	Síndrome nefrótica

TEG	Tromboelastografia
TFPI	Inibidor da via do fator tecidual
TG	Triglicerídeos
TP	Tempo de trombina
t-PA	Plasminogênio tecidual
TP-INR	Relação normatizada internacional do tempo de protrombina
TSH	Hormônio tireo-estimulante.
TT	Tempo de trombina
TTPa	Tempo de tromboplastina parcial ativada
u-PA	Ativador uroquinase

LISTA DE SÍMBOLOS

Å	ångström
α	Alfa
° C	Grau Celsius
%	Percentual
$\geq$	Maior ou igual
$\leq$	Menor ou igual
$>$	Maior
$<$	Menor
$\pm$	Mais ou menos
cm ²	Centímetro quadrado
g	Grama
g/dL	Grama por decilitro
g/L	Grama por litro
g/kg/dia	Grama de proteína por quilograma de peso corporal por dia
g/Vol	Grama por volume
kD	Quilodalton
kg	Quilograma
kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
mEq/L	Miliequivalentes por litro
mg/dL	Miligrama por decilitro
ml	Mililitro
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
mmol/L	Milimol por litro
ng/ ml	Nanograma por mililitro
ng/dL	Nanograma por decilitro

pg/mL	Picograma por mililitro
U/L	Unidade por litro
UI	Unidade Internacional
μIU/mL	Microunidade internacional por mililitro

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Cascata coagulatória.....	8
Figura 2. Descrição esquematizada do funcionamento do TEG.....	13
Figura 3. Traçado tromboelastográfico de estado coagulatório normal, demonstrando iniciação do coágulo, propagação, estabilização e lise.	14
Figura 4. A) Correlação entre a amplitude máxima e o hematócrito. B) Correlação entre o índice de coagulação e o hematócrito.	38
Quadro 1. Dados para interpretação e valores de referências dos parâmetros da curva tromboelastográfica.	15
Quadro 2. Metodologias de dosagem e valores de referência dos fatores da hemostasia primária.	21

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Dados demográficos, clínicos e bioquímicos.....	26
Tabela 2. Dados de fatores reguladores, pró-coagulantes e coagulométricos.	30
Tabela 3. Dados de tromboelastografia.	31
Tabela 4. Plaquetas, fatores reguladores, pró-coagulantes, coagulométricos e tromboelastográficos segundo a classificação da coagulação pelo TEG.....	32
Tabela 5. Correlações entre parâmetros tromboelastográficos, albumina, eritograma e transporte de solutos.	34
Tabela 6. Albumina sérica, perda de proteínas na solução de diálise, cinética de creatinina e absorção de glicose via peritoneo segundo a classificação da coagulação pelo TEG.....	35
Tabela 7. Correlações entre parâmetros tromboelastográficos, albumina, eritograma e transporte de solutos.	36
Tabela 8. Dados clínicos segundo a classificação da coagulação pelo TEG.....	37
Tabela 9. Dados do estado nutricional segundo a classificação da coagulação pelo TEG.....	39

RESUMO

Braga TMS. Tromboelastografia em pacientes estáveis em diálise peritoneal automatizada. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: a albumina sérica reduzida em pacientes em diálise peritoneal (DP) é associada à aterosclerose, causa de morte mais comum entre esses pacientes. Semelhantemente à síndrome nefrótica, supõe-se que a perda de proteínas conjuntamente a de fatores de regulação da hemostasia leva ao estímulo da síntese hepática de fatores pró-coagulantes, como o fibrinogênio, deslocando o equilíbrio hemostático em direção ao estado pró-trombótico. Pacientes em DP apresentam valores séricos elevados de marcadores da ativação endotelial e fatores pró-coagulantes, quando comparados a pacientes em hemodiálise (HD). A tromboelastografia (TEG) é um método que avalia propriedades do sangue global e dinâmica da coagulação, fornecendo, por meio de um traçado, valores absolutos do tempo de formação de fibrina (K), a agregação plaquetária (amplitude máxima - AM), a firmeza do coágulo (G), entre outros dados. Por final, classifica a coagulação em normal, hipocoagulante ou hipercoagulante segundo o índice de coagulação (IC) apresentado, sendo assim útil no diagnóstico precoce de coagulopatias. Por ser pouco utilizado em pacientes com DRC, utilizou-se o TEG na avaliação da hemostasia dos pacientes em diálise peritoneal automatizada (DPA) e investigou-se a relação com a perda de proteínas, bem como outras condições clínicas inerentes ao tratamento dialítico. **MÉTODOS:** este estudo foi do tipo transversal que incluiu pacientes estáveis em DPA. Foram obtidos dados demográficos, clínicos e bioquímicos de rotina do prontuário médico eletrônico. Adicionalmente, foram avaliados a coagulometria, a hemostasia primária [antitrombina (AT), proteína S, fator VIII (FVIII), fator IX (FIX), fator V (FV), fibrinogênio e dímero-D] e o TEG. Os pacientes foram submetidos ao teste de equilíbrio peritoneal (PET), a avaliação da perda de proteínas para a solução de diálise (PSD) e a absorção de glicose. O estado nutricional dos pacientes foi avaliado por meio de métodos objetivos e subjetivos. **RESULTADOS:** vinte pacientes (38 ± 16 anos de idade, 55% mulheres, $22,4 \pm 14,8$

meses em DPA, 40% de glomerulopatia, 70% transportadores médio lento/lento e em bom estado nutricional) foram incluídos no estudo. O FVIII e FIX elevados em 85% e 50% da amostra, respectivamente. O fibrinogênio ($553,8 \pm 100,5$ mg/dL) e o dímero-D (720 (520 - 1940) ug/L) foram elevados em mais da metade dos pacientes. O TEG revelou 55% dos pacientes hipercoagulantes, 45%, normais, e nenhum era hipocoagulante. Os pacientes hipercoagulantes foram caracterizados por um tempo K menor ($1,3 \pm 0,4$ vs. $1,8 \pm 0,3$ minutos, $p=0,007$); AM ($72,1 \pm 2,4$ vs. $64,7 \pm 3,6$ mm, $p=0,000$) e G ($13,1 \pm 1,6$ vs. $9,3 \pm 1,5$ K, $p=0,000$) elevados, também alterados em 78% e 33%, respectivamente, nos pacientes com coagulação normal. Pacientes hipercoagulantes também apresentaram maiores valores de plaquetas (251 ± 28 vs. 214 ± 51 mil/mm³, $p=0,038$), que se correlacionou positivamente com AM/G ($r=0,594$, $p=0,006$), enquanto a proteína C foi menor (108 ± 12 vs. 117 ± 20 %, $p=0,034$) e a AT se correlacionou positivamente com o tempo K ($r=0,635$, $p=0,011$). Não houve diferença de albumina sérica, PSD, cinética de creatinina e estado nutricional entre os grupos normal e hipercoagulante. Os pacientes hipercoagulantes, entretanto, apresentaram menores valores de hemoglobina ($10,3 \pm 1,4$ g/dL vs. $12,0 \pm 1,1$ g/dL; $p=0,007$), que se correlacionou negativamente com AM/G ($r=-0,673$, $p=0,001$), bem como o hematócrito (31 ± 4 % vs. 36 ± 3 %; $p=0,010$), que também se correlacionou negativamente com AM/G ($r=-0,640$; $p=0,002$). **CONCLUSÃO:** demonstramos que pacientes em DPA estáveis apresentaram uma tendência pró-trombótica caracterizada pela hiperfunção plaquetária e maior força de coágulo. Mesmo não havendo linearidade na relação com a hemostasia a perda de proteínas pode ter contribuído para a hipercoagulabilidade nesses pacientes. Entretanto, os eritrócitos reduzidos representaram um fator de confusão para o resultado do TEG.

Descritores: insuficiência renal crônica; hemostasia; transtornos da coagulação sanguínea; testes de coagulação sanguínea; albumina sérica; fibrinogênio.

ABSTRACT

Braga TMS. Thromboelastography in stable patients on automated peritoneal dialysis [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

INTRODUCTION: reduced serum albumin in patients on peritoneal dialysis (PD) is associated to atherosclerosis that is the leading cause of death. Similarly to nephrotic syndrome they lose protein; it is assumed that together with regulating factors of haemostasis this loss leads to liver synthesizes of procoagulants factors, such as fibrinogen, shifting the hemostatic equilibrium to a prothrombotic state. Patients on PD present elevated serum markers of endothelial activation and coagulant factors when compared with hemodialysis (HD) patients. Thromboelastography (TEG) is a method that evaluate blood properties through coagulation's global and dynamic perspectives, providing through a trace absolute values of fibrin's time formation (K), platelet aggregation (maximum amplitude – MA), clot strength (G), among other data. Finally it classifies the coagulation in normal, hypocoagulant or hypercoagulant according to the coagulation index (CI), so that it is useful in the early diagnosis of coagulopathies. TEG is not often used in patients with CKD, because of this we chose to use TEG for hemostatic evaluation in patients on APD and investigated its relation with protein loss as well as other clinical conditions intrinsic to the dialytic therapy. **METHODS:** this was a cross-sectional study that included stable patients on automated peritoneal dialysis (APD). Demographic, clinical and routine biochemical data were obtained from electronic medical chart. Additionally the coagulometry, primary hemostasis [antithrombin (AT), protein S, factor VIII (FVIII), factor IX (FIX), factor V (FV), fibrinogen and D-dimer] and TEG were evaluated. Patients were submitted to peritoneal equilibrium test (PET), protein loss to dialysis solution (PDS) and glucose absorption evaluations. Patients nutritional status was evaluated by objective and subjective methods. **RESULTS:** twenty patients (38 ± 16 years old, 55% women, 22.4 ± 14.8 months on APD, 40% of glomerulopathy, 70% slow average/slow transporters and well nourished) were included in this study. FVIII and FIX were elevated in 85% and

50% of the sample, respectively. Fibrinogen (553.8 ± 100.5 mg/dL) and D-dimer (720 (520-1940) ug/L) were elevated in over half of the patients. TEG showed 55% of the patients hypercoagulant, 45% were normal and nobody was hypocoagulant. Hypercoagulant patients were characterized by a lower K-time (1.3 ± 0.4 vs. 1.8 ± 0.3 minutes; $p=0.007$); elevated MA (72.1 ± 2.4 vs. 64.7 ± 3.6 mm; $p=0.000$) and G (13.1 ± 1.6 vs. 9.3 ± 1.5 K; $p=0.000$); altered too in 78% and 33%, respectively, in normal coagulation patients. Hypercoagulant patients presented too higher values of platelet count (251 ± 28 vs. 214 ± 51 mil/mm³, $p=0.038$), but within the normal range, that correlated positively with MA/G ($r=0.594$; $p=0.006$) while protein C was lower (108 ± 12 vs. 117 ± 20 %; $p=0.034$) and AT correlated positively with K-time ($r=0.635$; $p=0.011$). There was no difference to serum albumin, PDS, creatinin kinetic and nutritional status between hypercoagulant and normal groups. However hypercoagulant patients presented lower values of hemoglobin (10.3 ± 1.4 g/dL vs. 12.0 ± 1.1 g/dL; $p=0.007$); that correlated negatively with MA/G ($r=-0.673$; $p=0.001$), as well as hematocrit (31 ± 4 % vs. 36 ± 3 %; $p=0.010$), which also correlated negatively with MA/G ($r=-0.640$; $p=0.002$). **CONCLUSION:** we demonstrated that stable patients on APD presented a prothrombotic tendency characterized by platelet hyperfunction and clot strength. Even though there was no linearity in relation to hemostasis; protein loss may have contributed to the hypercoagulability in these patients. However reduced erythrocytes were a confounding factor in the TEG analysis.

Descriptors: chronic renal insufficiency; hemostasis; blood coagulation disorders; blood coagulation tests; serum albumin; fibrinogen.

1. INTRODUÇÃO

A diálise peritoneal (DP) é a principal modalidade de terapia renal substitutiva (TRS) domiciliar. A DP é uma modalidade viável, eficaz para o tratamento da doença renal crônica (DRC) e Insuficiência Renal Aguda (IRA) e possui poucas contraindicações. A maioria dos pacientes em estágio final da DRC são candidatos a esse método dialítico (1). Pacientes com síndrome cardiorrenal e volemia mal controlada se beneficiam particularmente da DP, reduzindo-se a taxa de hospitalização(2). Isso é explicado pela maior estabilidade hemodinâmica e maior preservação da função renal residual (FRR) em relação à hemodiálise (HD)(3).

As principais complicações decorrentes do método incluem a peritonite, representando 65% das causas de falência da técnica, seguido de remoção insuficiente de solutos e água (falha da ultrafiltração), razões sociais do paciente ou problemas mecânicos com o cateter. A sobrevida em 5 anos é de 48% e a causa de morte mais comum é a cardiovascular (36%). O risco é aumentado na idade avançada, diabetes e Índice de Massa Corporal (IMC) menor que 18,5 kg/m², refletindo desnutrição (4,5).

A DP teve seu início em meados de 1950 e desde então vem passando por melhorias técnicas para a redução da morbimortalidade dos usuários. Em 1981, Nakayawa e col. introduziram à técnica uma máquina cicladora (6,7). A infusão e drenagem feitas com o dispositivo automatizado ciclador é o método denominado diálise peritoneal automatizada (DPA). As modalidades diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) e diálise peritoneal automatizada (DPA) apresentam tempo similar para a ocorrência da primeira peritonite e falhas técnicas, entretanto a

DPA mostra-se conferir maior sobrevida, porque promove maior remoção de fluido e melhor manejo do tratamento em pacientes rápido transportadores (8). A DPA compreende de dois métodos: a diálise peritoneal cíclica contínua (DPCC), em que após trocas noturnas mantém-se o líquido na cavidade peritoneal durante o dia, e a diálise peritoneal intermitente noturna (DPIN), em que há somente trocas noturnas e a cavidade peritoneal permanece vazia durante o dia. Ambos são realizados em trocas de 3 a 6 vezes de 1,5 a 2,5 L de solução de diálise(2).

A introdução da solução hiperosmótica no interior da cavidade peritoneal através de um cateter percutâneo abdominal permite a troca de água e os solutos entre o sangue capilar e a solução de diálise através do peritônio. O peritônio compreende o endotélio vascular, a sua membrana basal, tecido conjuntivo intersticial subjacente e uma monocamada mesotelial, que impõem graus variáveis de resistência à passagem dos solutos (9). Há três tipos de poros transportadores:

- Poros grandes (250 Å) - permitem a passagem de água à macromoléculas (como a albumina), localizam-se nas junções intercelulares das células endoteliais e correspondem a menos de 0,1% dos poros;
- Poros pequenos (43 Å) - envolvidos no transporte de água e solutos de médio e baixo peso molecular (como a uréia, creatinina, glicose), localizam-se nas junções intercelulares das células endoteliais e correspondem entre 50 a 60% dos poros;
- Poros ultrapequenos ou aquaporinas (3 Å) - permeáveis somente à água, localizam-se nos capilares e vênulas pós-capilares de várias partes do organismo (10).

As soluções de diálise convencionais consistem de uma solução fisiológica de eletrólitos, um precursor de bicarbonato, como o lactato, e glicose em variáveis concentrações (1,5%, 2,5%, 4,25%) como um agente osmótico. O transporte ocorre pela difusão de solutos, como uréia, creatinina, potássio, e a ultrafiltração osmótica, que é a passagem de água via transcelular e aquaporinas promovida pelo gradiente osmótico da solução de glicose. Sendo assim, a glicose é absorvida em aproximadamente 60% pelos vasos linfáticos durante uma permanência de 4 horas. A glicose, apesar de ser amplamente aceita como um agente osmótico, o seu pequeno tamanho molecular leva a uma perda progressiva do gradiente osmótico e consequências metabólicas adversas ao longo prazo (11,12).

1.1. Características de transporte peritoneal e transporte de macromoléculas

Os pacientes apresentam variabilidade no perfil de permeabilidade peritoneal associado a fatores genéticos e clínicos. Além disso, e o mais importante, o rápido transporte de solutos é fator independentemente associado a pior sobrevida do paciente e da técnica. Aproximadamente um terço dos pacientes apresenta transporte rápido e lento (13,14). No paciente rápido transportador inerente (desde o início ou logo após o início da terapia) estão relacionados a fatores genéticos, inflamação, comorbidades e grande área de superfície peritoneal e/ou vascular. Quando essa característica é adquirida ao longo do tempo de terapia, a mudança está relacionada com a bioincompatibilidade da composição da solução de diálise e a recorrência de peritonites (15).

Um conjunto com fatores clínicos e urêmia associados à resposta inflamatória influenciam a permeabilidade peritoneal inicial (13). A dextrose presente na solução de diálise, durante o processo de esterilização por calor e armazenagem, gera produtos de degradação tóxicos (metilglioxal, glioxal e 3-desoxiglicosona) que estimula fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento de fibroblastos (TGF- β) e os produtos finais de glicação avançada, que por sua vez induzem o aumento de receptores para os mesmos. Juntos, esses fatores contribuem para a ocorrência de neoangiogênese e fibrose peritoneal. Além disso, os produtos de degradação da glicose (PDGs) intensificam a inflamação através da indução do estresse oxidativo, fazendo com que os danos das células mesoteliais sigam para a apoptose(16). Ocorre, dessa forma, uma maior produção de interleucina-6 (IL-6) no peritônio, que aumenta a permeabilidade vascular a proteínas, que por sua vez aumenta o fluxo sanguíneo e por isso, a rapidez do transporte de pequenos solutos (17,18). O número aumentado de poros grandes confere maior perda de proteínas e, conseqüentemente, hipoalbuminemia, que por si só é um preditor de mortalidade. Além disso, pacientes rápidos transportadores apresentam estado inflamatório e morbidade secundária a aterosclerose, independentes do efeito dialítico (10,19).

O teste de equilíbrio peritoneal (PET) permite uma estimativa acurada da taxa de transporte de pequenos solutos e capacidade de ultrafiltração. A categorização em lento, médio lento, médio rápido e rápido transportador orienta a prescrição e manejo da terapia pelo nefrologista e ainda define uma eventual falha da ultrafiltração (20). Há perda da capacidade de ultrafiltração devido o rápido

equilíbrio da glicose através da membrana peritoneal e, conseqüentemente, hipervolemia e hipertensão (10).

A perda de proteínas em DP é maior do que pacientes em HD, que acompanha a remoção de metabólitos nitrogenados e moléculas de peso médio. As quantidades de proteínas perdidas durante a DP são muito variáveis, podendo ser de 4 a 15 g/dia. O montante perdido dependerá do regime de diálise, do tamanho da molécula, de sua concentração no plasma, da área de superfície corporal, entre outros fatores incluindo o estado clínico do paciente, como em casos de peritonite. Uma grande variedade de proteínas, que representam várias classes funcionais, foi encontrada na solução de diálise efluente: albumina, imunoglobulinas, fatores complemento C3 e C4, transferrina, paratormônio (PTH), proteína carreadora da vitamina D, entre outras. A perda média de proteína é proporcional ao seu peso molecular e é individualizada, bem como o efeito sobre os níveis séricos das proteínas correspondentes (21).

A absorção peritoneal para a circulação sanguínea e linfática ocorre concomitantemente com fluxos opostos de fluidos e proteínas entre sangue e solução de diálise (22). Uma alta absorção de glicose pode levar a não somente o dano peritoneal, como também a hiperglicemia, hiperinsulinemia, dislipidemia, estresse oxidativo e aumento da incidência da síndrome metabólica e doença cardiovascular. Quanto maior a carga de glicose, pior é a sobrevida do paciente e da técnica (23).

Sendo assim, pacientes rápido transportadores apresentam maior mortalidade, devido à característica da membrana de induzir a alterações cardiovasculares, metabólicas e nutricionais (15).

1.2. Hemostasia normal

O modelo de coagulação baseada em superfícies celulares (Figura 1) foi estabelecido a partir do conhecimento da expressão de fator tecidual (FT) ou tromboplastina por diversas ordens celulares e micropartículas no sangue, em resposta a lesão endotelial, como início da cascata coagulatória. Dessa forma, a hemostasia requer substâncias pró-coagulantes ativadas que permaneçam localizadas no sítio da lesão para a formação de tampão plaquetário e de fibrina neste local, contemplando as fases de iniciação, amplificação, propagação e finalização. O FT, então, age como receptor e cofator para o fator VII (FVII), formando-se o complexo FVII/FT, que, por sua vez, é auto ativado em FVIIa/FT e ativa os fatores X e IX (FXa e FIXa). O complexo TF-VIIa-FXa (protrombinase) ativa pequenas quantidades de protrombina em trombina, a qual se conclui a fase de iniciação (24,25).

Na fase de amplificação, a pequena quantidade de trombina gerada é difundida e cliva os fatores XI e V (FXIa e FVa) na superfície plaquetária. As plaquetas ativadas têm a permeabilidade de membrana aumentada para íons cálcio e exposição de substâncias quimiotáticas que atraem os fatores da coagulação para sua superfície. A trombina também cliva o fator *von Willebrand* (FvW), que complexa-se com fator VIII (FVIII) (24,25).

A fase de propagação consiste na formação de complexos tenase na superfície através da ligação de FIXa e FVIIIa na superfície plaquetária. O complexo tenase resulta numa rápida produção de FXa, mais eficientemente que o complexo FT-FVIIa. O FXa associa-se ao FVa e cálcio, que ativa protrombina em trombina. A

trombina, por sua vez, é responsável pela clivagem do fibrinogênio em monômeros de fibrina, que polimerizam para consolidar o tampão plaquetário, restrito a região lesionada. As plaquetas circulantes, então, aderem à região para formar um tampão e imediatamente prover suporte à geração de trombina, formando uma superfície pró-coagulante (fosfatidilserina) e liberando substâncias pró-coagulantes (polifosfatos) (24,25).

A disseminação da coagulação, então, deve ser suprimida para se evitar a oclusão trombótica do vaso. O inibidor da via do fator tecidual (TFPI), secretado pelo endotélio, forma o complexo quaternário FT/FVIIa/FXa/TFPI inativando os fatores ativados. A proteína C (prot. C), glicoproteína dependente de vitamina K e potencializada pela proteína S (prot. S), atua inativando FVa e FVIIIa. A antitrombina (AT), por sua vez, inibe a atividade da trombina e as serino proteases FIXa, FXa, FXIa e FXIIa (Figura 1) (24,25).

Fonte: VERSTEEG HH et al, 2013.

Figura 1. Cascata coagulatória. O fator tecidual (TF) liga-se ao fator VII formando o complexo FT/VIIa, que ativa o fator X e a protrombina. A pequena quantidade de trombina (fator IIa), então, ativa os fatores XI, IX, VIII (cofator do fator IX) e V (cofator do fator X) na superfície plaquetária. O fator IXa ativa o fator X na sequência. Finalmente, a trombina cliva fibrinogênio em fibrina ao mesmo tempo em que há a liberação local de polifosfato pelas plaquetas ativadas, que estimula a ativação dos fatores XII, V e FXI, inibindo por sua vez a lise do coágulo.

A fibrinólise inicia-se para a dissolução do coágulo. O ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) e o ativador uroquinase (u-PA) ambos ativam plasminogênio, sintetizado no fígado, em plasmina. A regulação desses agentes depende da atividade do inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1). O α 2-antiplasmina, por sua vez, inibe a plasmina, prevenindo o sistema fibrinolítico. O plasminogênio é transformado em plasmina pelo t-PA e, finalmente, o coágulo de fibrina é degradado. Isso ocorre em resposta a estímulos como oclusão venosa,

exercícios, etc. A fibrina degradada gera os produtos de degradação, como o dímero-D (24,25).

1.3. Risco cardiovascular e hemostasia no paciente em diálise peritoneal

Os pacientes em DP apresentam níveis menores de albumina plasmática que pacientes em HD por perda via peritônio (19). Essa perda é similar ao que ocorre na síndrome nefrótica (SN), que tem como mecanismo primário a perda de proteínas de elevado peso molecular, como a albumina (aproximadamente 66 kD) (26). Além disso, os estoques de albumina e proteínas também são determinados pela ingestão de proteína dietética, taxas de síntese hepática e perda urinária em pacientes com FRR. Para compensar essas perdas, a taxa de síntese de albumina no fígado se mantém de 12 a 15 g por dia, 35% maior que em indivíduos saudáveis, sendo inclusive proporcional a perda, mas limitada pela capacidade hepática máxima, o que frequentemente mantém as concentrações normais de albumina plasmática durante a DP (19,27).

A albumina sérica, entretanto, isoladamente pode não refletir adequadamente o estado nutricional dos pacientes. O estado de hiperidratação é classicamente descrito como causa da hipoalbuminemia devido à diluição. Por também se tratar de uma proteína de fase aguda negativa, no estado inflamatório a sua síntese é diminuída para a garantia de produção de outras proteínas hepáticas requeridas na infecção ou inflamação (19). O desenvolvimento da hipoalbuminemia, portanto, é multifatorial, incluindo também causas como idade avançada, etiologia da DRC, estado de transporte peritoneal, conforme já discutido, inflamação crônica, presença de SN e estado nutricional(28).

A hipoalbuminemia, tanto na DP como na SN, é um fator de risco para doença cardiovascular (DCV) por observação de forte correlação estatística e independente, quando corrigido para outros fatores tradicionais (diabetes, tabagismo, etc), tendo como explicação biológica o aumento de fatores de risco como lipoproteína (a), fibrinogênio, principalmente, agregação plaquetária, derivados do ácido aracdônico e viscosidade sanguínea (29). Na proteinúria maciça causada pela SN, associada com o risco aumentado para eventos tromboembólicos, ocorre a perda, somente, de proteínas anticoagulatórias com peso molecular semelhante ao da albumina (69 kD), como a AT (65 kD), a proteína C (62 kD) e a proteína S (69 kD). Como mecanismo compensatório dessa perda, há um aumento da síntese hepática de fatores pró-coagulantes como o FV, o FVIII e o fibrinogênio, deslocando o equilíbrio hemostático em direção ao estado pró-trombótico (30).

A hiperagregabilidade plaquetária também se relaciona causalmente com hipoalbuminemia (26). A afinidade da albumina por moléculas hidrofóbicas, como o ácido aracdônico, faz com que este não seja convertido em prostaglandina ou tromboxano A2. Portanto, na hipoalbuminemia essa cascata não é interrompida (29).

A perda de albumina peritoneal leva, sobretudo, ao aumento da taxa de síntese de fibrinogênio, sendo essa relação de causalidade evidenciada por correlação e experimentação, semelhantemente também ao que ocorre em pacientes com SN (31). A hiperfibrinogenemia ocorre em pacientes em HD e, mais severamente, em DP, podendo a diferença de fibrinogênio sérico chegar a aproximadamente 100 mg/dL, 25% maior em pacientes em DP. Associa-se, independentemente, com mortalidade, calcificação vascular e hipertrofia cardíaca(27).

A síntese de albumina e de fibrinogênio é proveniente de um processo coordenado, também observado em pacientes em HD e com SN. Em pacientes em DP o fibrinogênio também é perdido via peritônio, mas não via urinária e, apesar dessa perda, a alta concentração plasmática resulta do aumento da sua síntese isoladamente (27). O fibrinogênio tem um papel essencial na coagulação, agregação plaquetária e aumento da viscosidade plasmática, ao passo que os seus produtos da degradação são mitogênicos para as células da musculatura vascular. O aumento do fibrinogênio de 250 a 350 mg/dL (7,4 a 10,3 $\mu\text{mol/L}$) é associado ao aumento de 80% de risco coronariano na população geral (31,32).

Assim como na fisiopatologia da trombogênese na SN, é pensado que à medida que proteínas são perdidas para a solução de diálise, fatores da regulação da hemostasia também atravessam a membrana peritoneal. Devido a isso, os pacientes em DP são afetados por distúrbios hemostáticos mais frequentemente comparados aos pacientes em HD, apresentando níveis plasmáticos elevados de AT, proteína C, proteína S, menor atividade de tPA conjuntamente ao aumento dos níveis de PAI-1, inclusive na solução de diálise, e atividade de plasminogênio, demonstrando que a atividade fibrinolítica é secundária à ativação da coagulação. O estado pró-trombótico crônico, portanto, não é impulsionado por falha no sistema fibrinolítico e nem pelo aumento da agregação plaquetária (33). Por outro lado, há um aumento significativo de FT, FVII, FvW, P-selectina, fibrinogênio, geração de trombina, hiperfunção plaquetária e elasticidade do coágulo. Comparativamente a pacientes em HD, através da avaliação por TEG, os pacientes em DP apresentaram formação de coágulo mais rijo (34).

1.4. Tromboelastografia

O tempo de trombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) são os testes laboratoriais mais acessíveis usados para diagnosticar deficiências hereditárias de fatores coagulatórios, deficiência de vitamina K, doenças hepáticas e, principalmente, usados na monitoração do uso de anticoagulantes orais e heparina (35). Entretanto, não fornecem dados a partir da fase de propagação da hemostasia secundária(36).

A tromboelastografia (TEG) foi um método desenvolvido em 1948 por Harter na Alemanha e passou a ser utilizado na prática clínica a partir de 1980. Atualmente, o TEG é utilizado predominantemente por hematologistas e anesthesiologistas durante cirurgias, como transplantes, cirurgias cardíacas, obstétricas e na monitoração de pacientes de trauma quanto a necessidade de transfusão sanguínea (36). Esta técnica consiste em avaliar a adesividade, elasticidade e outras propriedades do sangue da perspectiva global e dinâmica da coagulação. O TEG prevê condições hipocoagulantes e hipercoagulantes e pode ser utilizado para avaliar alterações de fatores coagulatórios (37).

O sangue fresco deve ser obtido de cateter central ou artéria para um tubo de citrato. Um volume de 340 µl de sangue é colocado num copo, onde é introduzido um pino e o copo gira de forma oscilante a 4°45" a cada 10 segundos. Uma força tensional é transmitida ao pino, que decodifica eletronicamente as propriedades da formação do coágulo, medindo a sua resistência ao longo do tempo até a lise (Figura 2) (37).

Fonte: Whiting et al, 2014.

Figura 2. Descrição esquematizada do funcionamento do TEG. Um pino suspenso por um fio de torção é imerso no copo. O copo é mantido em um bloco de aquecimento e oscila a 4° 45' a cada 5 segundos. As alterações viscoelásticas do coágulo são transmitidas para o fio de torção e detectadas por um transdutor eletromecânico.

Uma curva é desenhada de acordo com os resultados e valores absolutos dos parâmetros (Figura 3) (38).

Figura 3. Traçado tromboelastográfico de estado coagulatório normal, demonstrando iniciação do coágulo, propagação, estabilização e lise.

Os parâmetros e suas respectivas interpretações são demonstrados no Quadro 1.

Quadro 1. Dados para interpretação e valores de referências dos parâmetros da curva tromboelastográfica.

Parâmetro	Descrição	Interpretação	Valor de referência
Tempo de reação (R)	Tempo de intervalo entre o início da coagulação e o ponto em que a curva atinge 2 mm de amplitude.	Velocidade da geração de tromboplastina e a função dos fatores XII, XI e VIII. O tempo curto indica presença de hipercoagulabilidade.	5 – 10 min.
Tempo K	Tempo de intervalo entre R e o ponto em que a curva atinge 20 mm.	Tempo de início de formação de fibrina, demonstrando a formação de um coágulo relativamente firme. Relaciona-se a função da via intrínseca, plaquetas e fibrinogênio. Quando o tempo é curto indica um aumento da atividade plaquetária.	1 – 3 min.
Ângulo alfa (α)	Ângulo entre a inclinação de R e K.	Demonstra a rapidez ou cinética de formação de fibrina, ou de um coágulo sólido. Indica, também, a qualidade das plaquetas e do fibrinogênio	45 – 74°
Amplitude máxima (AM)	O maior diâmetro do coágulo.	O valor aumenta de acordo com qualidade de plaquetas, fibrinogênio e fator VIII. Fundamenta-se na interação de fibrina e plaquetas.	54 – 62 mm
G	Derivado de MA por meio da fórmula: $5000 \text{ MA} / (100 - \text{MA})$.	Indicador de firmeza do coágulo.	4,7 – 9,7K
LY30	Medida da redução de amplitude em 30 minutos a partir de MA.	Corresponde a fibrinólise.	0 – 8%
Índice de coagulação (IC)	Obtido por meio de uma fórmula aritmética. Valor numérico pertencente a um intervalo negativo e positivo.	Fornece a classificação geral do TEG.	-3 – +3

Adaptado de: Galvez K, Cortes C, 2012.

Este método é útil no diagnóstico precoce de coagulopatias, como hipocoagulabilidade, hipercoagulabilidade, hiperfibrinólise e alterações da função plaquetárias de pacientes com trauma (39). Poucos estudos, entretanto, utilizaram a TEG na avaliação do estado coagulatório de pacientes urêmicos (38).

2. HIPÓTESE

O aumento de fibrinogênio estará relacionado diretamente a um estado de hipercoagulabilidade, explicando parcialmente, o risco cardiovascular aumentado nos pacientes em diálise peritoneal. A hipercoagulabilidade e a hiperfibrinogenemia nesses pacientes estarão relacionadas a um perfil rápido de transporte de solutos e perda de proteínas pelo peritônio. A tromboelastografia (TEG) será capaz de medir o estado coagulatório de pacientes em diálise peritoneal.

3. OBJETIVOS

O objetivo geral deste estudo foi avaliar o perfil de hemostasia por meio da TEG e relacionar com características clínicas dos pacientes em DPA.

Foram definidos os seguintes objetivos específicos:

- Conhecer o perfil de coagulação global de pacientes em DPA por meio da TEG;
- Relacionar os parâmetros da curva tromboelastográfica com os resultados de outros métodos coagulométricos e dosagens de fatores da hemostasia primária;
- Relacionar o perfil de coagulação com as características de permeabilidade peritoneal, perda de proteínas na solução de diálise e absorção de glicose;
- Relacionar o perfil de coagulação dos pacientes com os parâmetros clínicos que precipitam lesões cardiovasculares, tais como doença de base, perfil lipídico, lipoproteico, inflamação, metabolismo mineral-ósseo, anemia e estado nutricional.

4. MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo

O presente estudo do tipo transversal foi realizado na Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP) no período de dezembro de 2014 a maio de 2017. O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e aprovado em julho de 2014 sob o parecer de número 706.959.

Os pacientes, que utilizam solução convencional de diálise a base de glicose nas modalidades DPCC ou DPIN, foram recrutados na Unidade de Diálise do HC-fMUSP e admitidos na pesquisa mediante a leitura e firma do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os sujeitos da pesquisa atenderam aos seguintes critérios de inclusão:

- Ser maior de 18 anos de idade e ter menos que 80 anos;
- Estar em DP por pelo menos seis meses;
- Ser clinicamente estável;
- Não ter apresentado peritonite três meses antes da coleta de dados;
- Apresentar cateter em bom funcionamento;
- Não portar patologia aguda ou crônica, que implique em catabolismo (Insuficiência Cardíaca Congestiva classes III e IV,

síndrome da imunodeficiência adquirida, neoplasias, ou condições que geram perdas proteicas fecais);

- Não portar patologias que afetam a coagulação sanguínea (hemofilias, deficiências de fatores, doenças hepáticas);
- Não fazer uso de medicações que alteram a coagulação sanguínea (antiagregantes ou anticoagulantes);
- Ser aderente ao tratamento.

Os dados clínicos foram obtidos do prontuário eletrônico e incluíram modalidade de DPA, tempo em diálise, terapia dialítica prévia, doença de base, comorbidades, antecedente de peritonites, presença de função renal residual (FRR), Kt/V e ultrafiltração. Foram realizados exames laboratoriais de rotina do atendimento ambulatorial no Laboratório Central e, adicionalmente, foram solicitados dosagens da hemostasia primária, coagulometria e o TEG. Os pacientes foram submetidos ao teste de equilíbrio peritoneal (PET) e foram analisadas as perdas de proteínas em solução de diálise e a glicose absorvida a partir da solução de diálise.

4.2. Análise da hemostasia primária e coagulometria

A coleta e análise da hemostasia primária e coagulometria foram realizadas na seção de coagulação da Divisão de Laboratório Central do ICHC-FMUSP.

Foram avaliados relação normatizada internacional do tempo de protrombina (TP-INR), tempo de trombina (TT), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)

e contagem de plaquetas. Os parâmetros analisados, seguidos da metodologia e seus respectivos valores de referências se encontram no Quadro 1.

Quadro 2. Metodologias de dosagem e valores de referência dos fatores da hemostasia primária.

Coagulação	Método de dosagem	VR
Antitrombina	Método funcional amidolítico sob substrato cromogênico	79% a 131%
Atividade de proteína C	Método funcional amidolítico sob substrato cromogênico	64% a 128%
Fator VIII	Tempo de Tromboplastina ativada (TTPa)	50 à 150%
Fator V	Tempo de Protombina (TP)	70% a 150%
Fator IX	TTPa	50 à 150%
Fibrinogênio	Clauss modificado	150 a 400 mg/dL
Dímero-D	Imunoensaio enzimático por Micropartículas.	< 500 ng/ ml

Fonte: Manual de Exames da Divisão de Laboratório Central do ICHC/FMUSP

VR: Valor de referência

4.3. Análise da tromboelastografia

Para o TEG foi obtido sangue fresco arterial em tubo de citrato, colhido por enfermeiro treinado na Unidade de Diálise do HC-FMUSP. O TEG foi realizado no laboratório de coagulação da disciplina de Hematologia. O aparelho utilizado foi o *Thromboelastography® (TEG®) Hemostasis Analyzer (Haemoscope Corporation)*, em que os métodos recomendados pelo fabricante foram atendidos.

4.4. Teste de equilíbrio peritoneal (PET)

Os pacientes foram submetidos ao PET, realizado por enfermeiros treinados da Unidade de Diálise do HC-FMUSP. Utilizou-se 2 L de solução de glicose a 2,5%. Amostras de 10 ml de solução de diálise foram obtidas da drenagem de 200 ml (posteriormente reinfundido), no início (dosagem de glicose) e às 4 horas de permanência para a dosagem de glicose e creatinina. A amostra sanguínea foi coletada após 4 horas de permanência da solução de diálise para a dosagem de creatinina (40).

A cinética de creatinina - razão solução de diálise/plasma (D/P_{Cr}) - definiu o perfil de transporte peritoneal. Valores de $D/P_{Cr} < 0,55$ classificou em transportador lento, 0,55 a 0,64, médio-lento, 0,65 a 0,80, médio-rápido e $> 0,80$ como rápido (41).

4.5. Análise de efluentes

A absorção de glicose de 24 horas foi estimada por meio da equação de *Grodstein e cols.* (1981) (42):

- Massa de glicose infundida (g) = glicose da bolsa (g/L) x volume infundido (1)
- Concentração de glicose infundida (g/L) = glicose infundida (g) / volume infundido (2)
- Glicose absorvida (g) = {[11,3 x glicose infundida (g/L)] - 10,9} x volume (3)

A coleta do líquido peritoneal efluente de 24 horas foi realizada em domicílio pelo paciente orientado. A homogeneização, a pesagem para obtenção do volume total drenado e a coleta de amostras foram realizados por enfermeiros da

unidade ou em domicílio pelo paciente. Alíquotas foram mantidas em tubos de *Eppendorf* em freezer sob a temperatura de -80° C. Posteriormente foram enviadas à análise da concentração de proteínas totais pelo método Vermelho de Pirogalol (SENSIPROT® Labtest Diagnóstica S.A.) no Laboratório de Imunologia Clínica e Experimental da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). A perda de proteínas em grama em 24 horas (g/dia) resultou da multiplicação da concentração de proteínas (g/dL) pelo volume drenado (dL). O cálculo da depuração de proteínas (DProt.), por sua vez, resultou da seguinte equação (43):

- $$\text{DProt. (ml/dia)} = \frac{\text{perda de proteínas em solução de diálise de 24 horas}}{(\text{albumina sérica}/0,4783)} \quad (4)$$

4.6. Avaliação do estado nutricional

Os pesos dos pacientes foram mensurados em balança digital calibrada, com precisão de 100g, com a cavidade abdominal completamente esvaziada. A estatura foi obtida por meio de estadiômetro acoplado a balança. O IMC (kg/m²) foi calculado dividindo-se o peso (kg) pela estatura (m) elevada ao quadrado. O IMC foi classificado de acordo com os pontos de corte para as populações adulta e idosa determinadas pela Organização Mundial da Saúde e Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), respectivamente (44,45).

Os dados bioelétricos foram obtidos do monitor de composição corporal com sistema tetrapolar multifrequencial segmentar InBody S10, Biospace®. Os pacientes foram previamente orientados para a realização da bioimpedância elétrica (BIA) para o seguimento do protocolo: estar em jejum por, pelo menos, 4 horas; não

ter consumido bebida alcoólica 48 horas antes; não ter praticado atividade física extenuante 24 horas antes; ter urinado por pelo menos 30 minutos antes do teste. As medições ocorreram em ambiente sem exposição a temperaturas extremas ou umidade, com o indivíduo em decúbito dorsal, com os membros afastados formando um ângulo de 30° e relaxado por 5 a 10 minutos (46). O manuseio do equipamento seguiu as orientações do fabricante via manual. Os dados obtidos foram massa muscular esquelética (MM) (kg), gordura corporal (GC) (%) e área de gordura visceral (AGV) (cm²).

Os pacientes foram submetidos à avaliação subjetiva global de 7 pontos (ASG-7) e classificados: bem nutrido ou risco muito leve (6 a 7 pontos) (BN ou RML), desnutrição leve ou moderada (3 a 5 pontos) (DL ou M) e desnutrição grave (2 a 1 ponto) (DG). Os itens abordaram história da mudança de peso do paciente nos últimos 6 meses, ingestão alimentar e presença de sintomas gastrointestinais (perda de apetite, náuseas, vômitos e diarreia), exame físico de perda de gordura subcutânea e perda de massa muscular (47,48).

A avaliação da adequação da ingestão proteica foi realizada a partir do método *Protein Equivalente of Total Nitrogen Appearance* normalizado (nPNA) para o volume de distribuição de ureia (49).

4.7. Análise estatística

Foi realizada a análise descritiva de todas as variáveis. As variáveis qualitativas foram apresentadas em termos de seus valores absolutos e relativos. As variáveis quantitativas foram apresentadas em termos de seus valores de tendência central e dispersão e submetidas ao teste de normalidade de *Kolmogorov-Smirnov*(50).

Foi adotado o teste U de *Mann-Whitney* para comparações de medianas e intervalos interquartis entre as categorias de coagulação definidas pelo TEG e o teste de correlações de *Spearman* entre parâmetros tromboelastográficos, bioquímicos e clínicos.

Para verificar a correlação entre as variáveis foi utilizado o coeficiente de correlação de *Spearman*.

O Teste Exato de *Fisher* foi utilizado em associações de variáveis.

O nível de significância considerado foi de 5%.

Os testes estatísticos foram realizados no programa IBM SPSS *Statistics*® versão 22.

5. RESULTADOS

5.1. Caracterização da casuística

Os dados demográficos, clínicos e de diálise de 20 pacientes (55% mulheres, idade média de 38 ± 16 anos e $22,4 \pm 14,8$ meses em DPA) foram reunidos na tabela 1. A glomerulonefrite foi a causa de DRC mais prevalente na amostra (40%).

Tabela 1. Dados demográficos, clínicos e bioquímicos.

Variável	Total (N=20)	Mediana	Variação interquartis
Homem/mulher	8/12		
Idade (anos)	38 ± 16	35	17-80
DPIN/DPCC	18/2		
Tempo de diálise (meses)	$22,4 \pm 14,8$	24,7	3,6-69,7
Terapia prévia CAPD/HD	8/2		
Doença de base, n(%)			
Nefroesclerose hipertensiva	4 (20)		
Nefropatia diabética	1 (5)		
Glomerulonefrites	8 (40)		
Causa desconhecida	3 (15)		
Outras causas	4 (20)		
Comorbidades, n(%)			
Diabetes	2 (10)		
Hipertensão arterial sistêmica	13 (65)		
Hiperlipidemia	3 (15)		
Doenças cardiovasculares ^a	3 (15)		
Peritonites prévias	4 (20)		
Anúricos	5 (25)		
Volume urinário (ml)	1044 ± 893	963	100-3410
Albuminúria >1,0 g/Vol, n(%)	4 (20)		

(Continua)

Variável	Total (N=20)	Mediana	Variação interquartis
Kt/V semanal total	2,1±0,8	1,9	1,2-4,0
Ultrafiltração (ml)	869±461	744	250-2000
Pressão sistólica (mmHg)	132,9±14,1	130,0	100-165
Edema, n (%)	6 (30)		
D/P _{Cr}	0,56±0,12	0,56	0,32-0,81
Transportadores L/ML / MR/R	14/5		
IMC (kg/m ²)	21,9±3,9	22,1	14,7-28,6
BN ou RML/DL ou M	14/4		
Dose de EPO (UI/kg/semana)	-----	137,5	25-375
Bioquímica usual			
Ureia sérica (mg/dL)	116±35	106	61-198
Creatinina sérica (mg/dL)	11,4±4,0	10,9	5,8-19,8
Ácido úrico (mg/dL)	6,5±1,8	6,4	3,8-10,8
Albumina (g/dL)	3,9±0,5	3,9	2,9-4,9
Hemoglobina (g/dL)	11,0±1,5	10,9	6,9-13,3
Hematócrito (%)	33±5	33	21-40
Ferritina, (ng/mL)	199,4±185,5	112,4	20,5-702,1
PCR (mg/L)	-----	1,1	0,1-22,7
Glicose (mg/dL)	94±23	89	68-158
Sódio (mEq/L)	139±3	139	130-143
Potássio (mEq/L)	4,8±0,5	4,8	3,7-5,6
HCO ₃ (mmol/L)	21±4	22	14-28
Cálcio iônico (mg/dL)	4,9±0,4	5,0	3,5-5,6
Fósforo (mg/dL)	5,0±1,4	5,1	3,5-7,9
PTHi (pg/mL)	-----	346	68-780
1,25 Vitamina D (pg/mL)	22,0±5,3	20,4	14,0-33,6
Colesterol total (mg/dL)	157±32	161	105-204
LDL-colesterol (mg/dL)	86±30	77	1-127
HDL-colesterol (mg/dL)	46±13	43	31-85
Triglicerídeos (mg/dL)	129±55	110	65-240
LP (a) (nmol/L)	-----	46	7-264
AST (U/L)	-----	13	5-84
ALT (U/L)	-----	12	6-279
Gama-GT (U/L)	-----	17	8-95
TSH (μIU/mL)	2,60±1,34	2,27	22,00-5,87
Tiroxina livre (ng/dL)	-----	1,12	0,95-6,20

Dados apresentados como média ±desvio-padrão, mediana (percentis 25-75), frequência absoluta (n) e relativa (%).

DPIN = Diálise peritoneal intermitente noturna; DPCC = Diálise peritoneal cíclica contínua; g/Vol: grama por volume; D/P_{Cr} = razão creatinina no líquido de diálise e plasmática no tempo 4; L/ML = lento/médio lento transportadores; MR/R = médio rápido/rápido transportadores; PNAn = aparecimento de nitrogênio proteico normalizado; IMC = índice de massa corporal; Dose de EPO = dose de eritropoetina;

BN ou RML = bem nutrido ou risco muito leve; DL ou M = desnutrição leve ou moderada; PCR = Proteína C-Reativa; PTHi = paratormônio; AST = aspartato amino transferase; ALT = alanina aminotransferase; Gama-GT = gamaglutamil transpeptidase; TSH = Hormônio tireo-estimulante.

^aDefinido como história documentada de trombose de veia ou artéria.

Dentre os pacientes que apresentaram evento tromboembólico e estiveram em terapia hemodialítica, previamente a iniciação da DP, um (n=1) apresentou trombose de fístula arteriovenosa (FAV) e posterior deiscência da ferida operatória com perda deste acesso. O outro participante apresentou hipocalcemia grave que resultou em crises convulsivas durante as sessões de HD, motivo pelo qual mudou de terapia dialítica.

Os pacientes diabéticos apresentaram médias de glicemia de jejum e hemoglobina glicada de 142 ± 23 mg/dL e $7,3 \pm 0,4$ %, respectivamente. Quanto ao perfil lipídico, 4 (20%) apresentaram colesterol total ≥ 190 mg/dL (199 ± 5 mg/dL), apresentando média de LDL-colesterol de 110 ± 20 mg/dL. Entretanto, 35% (n=7) apresentaram HDL-colesterol inferior a 40 mg/dL (35 ± 3 mg/dL) e 50% (n=10) apresentaram LP(a) superior a 75 nmol/L [$106,5$ (37-264) nmol/L], indicando risco limítrofe a elevado para doença cardiovascular. Nenhum paciente era tabagista ou ex-tabagista.

Os pacientes que apresentaram Kt/V total semanal $<1,7$ (n=6) estavam na eminência de troca de método dialítico, porém a ureia sérica foi de $134,5 \pm 47,3$ mg/dL, pressão sistólica de $131,2 \pm 17,3$ mmHg e dois deles apresentaram edema.

5.2. Dados de hemostasia primária e coagulometria

Os dados de hemostasia primária e coagulometria na população estudada, bem como seus respectivos valores de referência e frequências relativas de valores aumentados se encontram na tabela 2. O TP-INR foi elevado em 20% (n=4) [1,32 (1,21-1,71)], sendo que os mesmos também apresentaram valores maiores de TTPa ($44,7 \pm 8,6$ segundos *vs.* $31,9 \pm 5,3$ segundos, $p=0,005$), entretanto todos apresentaram estes valores inferiores a 45 segundos. O TT foi elevado em apenas 2 pacientes (10%). A AT [99 (75-120)%] e a proteína C [114,5 (68-128)%] foram normais em todos os pacientes. O FVIII foi elevado em 85% (n=17), o FV em 25% (n=5) e o FIX em 50% (n=10) dos pacientes. O fibrinogênio foi elevado em 65% (n=13) ($553,8 \pm 100,5$ mg/dL) e o dímero-D em 60% (n=12) (720 (520-1940) ug/L) dos pacientes. Os pacientes com valores aumentados de dímero-D também apresentaram valores maiores de fibrinogênio ($538,2 \pm 119,2$ mg/dL *vs.* $412 \pm 96,7$ mg/dL, $p=0,022$).

Tabela 2. Dados de fatores reguladores, pró-coagulantes e coagulométricos.

Variável	Média±DP Mediana (var. inter.) (n=20)	Valores de referência	N (%) pacientes com valores aumentados
Plaquetas (mil/mm ³)	235±43	140 - 450 mil/mm ³	-
TP - INR	1,1 (1,0-1,7)	0,95 a 1,2	4 (20)
TT (segundos)	17,7 (16,0-36,2)	16 a 22 segundos	2 (10)
TTPa (segundos)	34,4±7,8	25 a 45 segundos	-
Antitrombina (%)	99 (75-120)	79% a 131%	-
Proteína C (%)	114,5 (68-128)	64% a 128%	-
Fator VIII	-	50 à 150%	17 (85)
Fator V	-	70% a 150%	5 (25)
Fator IX	-	50 à 150%	10 (50)
Fibrinogênio (mg/dL)	492±125	200 a 400 mg/dL	13 (65)
Dímero-D (ug/L)	630 (209-1940)	≤ 500 ng/ mL	12 (60)

Dados apresentados como média ±desvio-padrão e mediana (percentis 25-75).

TP – INR = Tempo de protrombina - índice internacional normalizado; TT = Tempo de trombina; TTPa = Tempo de tromboplastina parcialmente ativada

5.3. Dados de tromboelastografia (TEG)

O TEG classificou 55% (n=11) dos pacientes hipercoagulantes e 45% (n=9) como normais. A média total de IC foi de 3,1±0,8, dos pacientes hipercoagulantes foi 3,6±0,4 e dos normais 2,4±0,6. Nenhum paciente se classificou como hipocoagulante. A tabela 3 mostra os dados da curva tromboelastográfica dos pacientes.

Tabela 3. Dados de tromboelastografia.

Variável	Média±DP Mediana (var. inter.) (n=20)	Valores de referência	N (%) pacientes com valores aumentados
Tempo R (minutos)	7,2±1,6	5 a 10 min.	-
Tempo K (minutos)	1,5±0,5	1 a 3 min.	-
Ângulo α (°)	65,4±8,0	45° a 74°	4 (20)
AM (mm)	68,8±4,8	54 a 62 mm	18 (90)
G (K)	11,4±2,4	4,7 a 9,7K	14 (70)
LY30 (%)	0,0 (0,0-9,8)	0 a 8%	1 (5)
IC	3,1±0,8	-3 a +3	11 (55)

Dados apresentados como média $\pm$ desvio-padrão e mediana (percentis 25-75).

AM = Amplitude máxima; G = Firmeza do coágulo; LY30 = Fibrinólise

Nenhum paciente apresentou alteração de tempo de formação de coágulo (R e K). Os pacientes que apresentaram ângulo α , AM e G acima do valor de referência tiveram médias iguais a $75,7 \pm 1,2^\circ$, $69,8 \pm 3,9$ mm e $12,6 \pm 1,7$ K, respectivamente. A tabela 4 mostra os dados de hematologia, hemostasia, coagulometria e da curva tromboelastográfica segundo a classificação em pacientes hipercoagulantes e normais.

Tabela 4. Plaquetas, fatores reguladores, pró-coagulantes, coagulométricos e tromboelastográficos segundo a classificação da coagulação pelo TEG.

Variável	Total (n=20)	Normal (n=9)	Hipercoagulante (n=11)	P
Plaquetas (mil/mm ³)	235±43	214±51	251±28	0,038
Antitrombina (%)	100±15	105±8	97±17	0,310
Proteína C (%)	112±16	117±20	108±12	0,034
Fator VIII >150% (n)	9	7	10	0,566 ^a
Fator V >150% (n)	5	3	2	0,339 ^a
Fator IX >150% (n)	10	6	4	0,370 ^a
Fibrinogênio (mg/dL)	492±125	484±119	497±135	0,968
Dímero-D (ug/L)	630 (209-1940)	590 (210-1030)	630 (209-1940)	0,840
Tempo R (minutos)	7,2±1,6	7,4±0,8	7,0±2,1	0,331
Tempo K (minutos)	1,5±0,5	1,8±0,3	1,3±0,4	0,007
Ângulo α (°)	65,4±8,0	61,9±5,7	68,2±8,7	0,067
Ângulo α >74°	4	0	4	0,094 ^a
AM (mm)	68,8±4,8	64,7±3,6	72,1±2,4	0,000
AM >62 mm	18	7	11	0,189 ^a
G (K)	11,4±2,4	9,3±1,5	13,1±1,6	0,000
G >9,7 K	14	3	11	0,002^a
LY30 (%)	0,0 (0,0-9,8)	0,0 (0,0-9,8)	0,0 (0,0-1,1)	0,941

Dados apresentados como média ±desvio-padrão, mediana (percentis 25-75) e frequência absoluta (n).

AM = Amplitude máxima; G = Firmeza do coágulo; LY30 = Fibrinólise.

Teste U de Mann-Whitney

^aTeste Exato de Fisher

A contagem de plaquetas foi maior (251±28 vs. 214±51 mil/mm³, p=0,038) e a proteína C foi menor nos pacientes hipercoagulantes (108±12 vs. 117±20 %; p=0,034). Não houve, porém, diferença estatisticamente significativa para

fibrinogênio (484 ± 119 vs. 497 ± 135 mg/dL; $p=1,000$) e dímero-D [590 ($210-1030$) vs. 630 ($209-1940$) ug/L; $p=0,840$] entre os grupos. As frequências de pacientes com valores aumentados de FVIII, FV e FIX também não foram diferentes entre os grupos.

Quanto aos dados do traçado tromboelastográfico o tempo K foi menor ($1,3 \pm 0,4$ vs. $1,8 \pm 0,3$, $p=0,007$), AM ($72,1 \pm 2,4$ vs. $64,7 \pm 3,6$ mm, $p<0,000$) e G ($13,1 \pm 1,6$ vs. $9,3 \pm 1,5$ K, $p<0,000$) foram significativamente elevados nos pacientes hipercoagulantes. Todos os pacientes hipercoagulantes apresentaram AM e G elevados, entretanto 78% ($n=7$) e 33% ($n=3$) dos pacientes normais também apresentaram AM e G elevados, respectivamente.

A tabela 5 mostra os índices de correlação entre dados de hemostasia e tromboelastográficos. O número de plaquetas se correlacionou positivamente com AM/G ($r=0,594$, $p=0,006$) e IC ($r=0,553$, $p=0,011$). A AT se correlacionou positivamente com o tempo K ($r=0,635$, $p=0,011$) e negativamente com o ângulo- α ($r=-0,581$, $p=0,023$). A proteína C se correlacionou com os tempos R ($r=0,585$, $p=0,011$), K ($r=0,548$, $p=0,019$) e negativamente com IC ($r=-0,564$, $p=0,015$). O fibrinogênio e o dímero-D não apresentaram correlações com os parâmetros da TEG.

Tabela 5. Correlações entre parâmetros tromboelastográficos, albumina, eritograma e transporte de solutos.

			Parâmetros tromboelastográficos				
			R	K	Ângulo	AM/G	CI
Plaquetas	Coeficiente de correlação	de	-	-	0,341	0,594	0,553
	Sig. (2 extremidades)		0,051	0,469	0,141	0,006	0,011
AT	Coeficiente de correlação	de	0,426	0,635	-0,581	-0,279	-
	Sig. (2 extremidades)		0,113	0,011	0,023	0,315	0,420
Proteína C	Coeficiente de correlação	de	0,585	0,548	-0,378	-0,374	-
	Sig. (2 extremidades)		0,011	0,019	0,122	0,126	0,564
Fibrinogênio	Coeficiente de correlação	de	0,275	-	0,193	0,047	-
	Sig. (2 extremidades)		0,255	0,003	0,428	0,848	0,294
Dímero-D	Coeficiente de correlação	de	0,126	-	0,151	0,118	-
	Sig. (2 extremidades)		0,608	0,036	0,537	0,631	0,055

AT = antitrombina; AM/G = Amplitude máxima e firmeza do coágulo; LY30 = Fibrinólise

Índice de Correlação de *Spearman*

5.4. Relação entre a albumina sérica, a perda de proteínas, a permeabilidade peritoneal e os dados de coagulação sanguínea.

A maioria dos participantes (90%) apresentaram valores de albumina $\geq 3,5$ g/dL e nenhum paciente apresentou valor inferior a 2,5 g/dL. A perda total de proteínas na solução de diálise em 24 horas (PSD) e a depuração de proteínas foi de $3,8 \pm 2,9$ g/dia [2,9 (0,4-11,2) g/dia] e $0,5 \pm 0,4$ ml/min. [0,4 (0,0-1,7) ml/min.], respectivamente.

A tabela 6 a seguir demonstra esses dados segundo a classificação da coagulação pelo TEG.

Tabela 6. Albumina sérica, perda de proteínas na solução de diálise, cinética de creatinina e absorção de glicose via peritoneo segundo a classificação da coagulação pelo TEG.

Variável	Total (n=20)	Normal (n=9)	Hipercoagulante (n=11)	p
Albumina (g/dL)	4,0±0,5	4,0±0,7	3,9±0,4	0,503
PSD (g/dia)	3,8±2,9	4,9±3,5	2,7±1,7	0,222
DProt. (ml/min)	0,5±0,4	0,6±0,5	0,3±0,2	0,222
PTP (g/dia)	4,2±2,8	5,5±3,3	2,9±1,5	0,063
D/P _{Cr}	0,56±0,12	0,57±0,07	0,55±0,15	0,524
Glicose abs. (g/dia)	59 (8-373)	55 (8-373)	65 (19-151)	0,552

Dados apresentados como média±desvio-padrão e mediana (percentis 25-75).

PSD = proteínas na solução de diálise em 24 horas; DProt. = depuração de proteínas; PTP = perda total de proteínas; D/P_{Cr} = razão creatinina na solução de diálise e creatinina no soro no tempo 4; Glicose abs. = glicose absorvida em 24 horas.

Teste U de Mann-Whitney

Não houve diferença de albumina sérica (4,0±0,7 g/dL *versus* 3,9±0,4 g/dL, p=0,503) entre os grupos classificados como normal e hipercoagulante. Da mesma forma não houve diferença estatisticamente significativa para PSD (4,9±3,5 g vs. 2,7±1,7 g; p=0,222), depuração de proteínas (0,6±0,5 ml/min. vs. 0,3±0,2 ml/min.; p=0,222) entre os grupos. A PTP foi de 5,5±3,3 g no grupo normal, enquanto no grupo hipercoagulante a perda total foi de 2,9±1,5 g de proteínas (p=0,063).

Segundo o resultado do PET, 15% (n=3) dos pacientes foram classificados transportadores lento, 55% (n=11), médio-lento, 15% (n=3), médio-rápido e 10% (n=2), rápido. Portanto, ¼ dos pacientes foram classificados como transportadores médio-rápido ou rápido (MR/R), apresentando média de D/P_{Cr} de 0,72±0,1. Os transportadores MR/R apresentaram valores de tempo de diálise (19,7±10,1 meses) e FRR (0,2 (0,1-3,4) L) sem diferença estatisticamente significativa dos transportadores

ML/L. Não houve ocorrência de peritonites entre transportadores MR/R. Estes pacientes, entretanto, tenderam a uma maior perda de proteínas em solução de diálise ($5,8 \pm 4,3$ g/dia vs. $3,0 \pm 1,8$ g/dia; $p=0,057$), depuração de proteínas ($0,8 \pm 0,6$ ml/min vs. $0,4 \pm 0,2$ ml/min; $P=0,054$) e maior absorção de glicose (153 ± 133 g/dia vs. 71 ± 46 g/dia; $p=0,047$).

De acordo com os índices de correlações demonstrados na tabela 7, a albumina no soro, PSD, depuração de proteínas, a perda total de proteínas e a razão D/P_{Cr} não apresentaram correlação com nenhum dos parâmetros da TEG.

Tabela 7. Correlações entre parâmetros tromboelastográficos, albumina, eritograma e transporte de solutos.

		Parâmetros tromboelastográficos				
		R	K	Ângulo	MA/G	CI
Albumina	Coeficiente de correlação	0,024	0,097	-0,171	-0,204	-0,245
	Sig. (2 extremidades)	0,919	0,683	0,470	0,389	0,297
PSD	Coeficiente de correlação	-0,069	0,082	-0,168	-0,186	-0,193
	Sig. (2 extremidades)	0,785	0,747	0,505	0,460	0,444
Depuração de proteínas	Coeficiente de correlação	-0,116	0,080	-0,176	-0,181	-0,162
	Sig. (2 extremidades)	0,646	0,752	0,486	0,471	0,521
Perda total de proteínas	Coeficiente de correlação	-0,073	0,163	-0,214	-0,325	-0,332
	Sig. (2 extremidades)	0,775	0,519	0,394	0,188	0,178
D/P_{Cr}	Coeficiente de correlação	0,399	0,317	-0,374	-0,333	-0,330
	Sig. (2 extremidades)	0,177	0,292	0,209	0,266	0,271

PSD = Proteínas totais em solução de diálise em 24 horas; D/P_{Cr} = razão creatinina na solução de diálise e creatinina plasmática no tempo 4.

Índice de Correlação de *Spearman*

5.5. Relação entre demais dados clínicos, nutricionais e de coagulação sanguínea.

Não houve associação entre doenças de base, comorbidades, desfechos clínicos e a classificação do TEG. Os pacientes hipercoagulantes apresentaram valores de hemoglobina ($10,3 \pm 1,4$ g/dL vs. $12,0 \pm 1,1$ g/dL; $p=0,007$) e hematócrito (31 ± 4 % vs. 36 ± 3 %; $p=0,010$) menores em relação aos pacientes com coagulação normal. Entretanto, não houve diferença para ferritina [$163,0$ (20,5-423,8) vs. $94,1$ (62,2-702,1), $p=1,000$] e a dose de EPO [$162,7$ (28,3-349,7) UI/kg/sem. vs. $118,5$ (25-375) UI/kg/sem., $p=0,779$] entre os grupos; $p=0,779$) (tabela 8).

Tabela 8. Dados clínicos segundo a classificação da coagulação pelo TEG.

Variável	Total (n=20)	Normal (n=9)	Hipercoagulante (n=11)	p
Colesterol (mg/dL)	157 ± 32	154 ± 28	159 ± 36	0,603
LDL-colesterol (mg/dL)	86 ± 30	90 ± 34	81 ± 28	0,552
HDL-colesterol (mg/dL)	46 ± 13	43 ± 7	49 ± 16	0,456
TG (mg/dL)	129 ± 55	109 ± 45	146 ± 59	0,152
LP(a) (mg/dL)	46 (7-264)	22 (7-133)	91 (7-264)	0,093
PCR (mg/dL)	1,0 (0,1-22,7)	2,2 (0,1-5,2)	1,0 (0,2-22,7)	0,941
Fóforo sérico (mg/dL)	$5,1 \pm 1,4$	$5,1 \pm 1,5$	$5,1 \pm 1,4$	1,000
Produto Ca-P	$45,7 \pm 11,8$	$45,5 \pm 14,0$	$45,9 \pm 10,5$	0,882
PTHi (pg/mL)	345 (68-780)	280 (146-554)	383 (68-780)	0,552
FA (U/L)	$87,8 \pm 34,0$	$76,6 \pm 37,4$	$96,9 \pm 29,4$	0,080
Hemoglobina (g/dL)	$11,0 \pm 1,6$	$12,0 \pm 1,1$	$10,3 \pm 1,4$	0,007
Hematócrito (%)	33 ± 5	36 ± 3	31 ± 4	0,010
Ferritina (ng/mL)	112,4 (20,5-702,1)	163,0 (20,5-423,8)	94,1 (62,2-702,1)	1,000
Dose de EPO (UI/kg/sem)	$158,0 \pm 112,2$	$159,5 \pm 101,7$	$156,2 \pm 131,6$	0,779

Dados apresentados como média±desvio-padrão e mediana (percentis 25-75).

TG = triglicerídeos; LP(a) = lipoproteína (a); PCR = proteína C reativa; Produto Ca-P = produto cálcio-fósforo; PTHi = paratormônio intacto; FA = fosfatase alcalina; Dose de EPO = eritropoetina.

Teste U de Mann-Whitney

A hemoglobina se correlacionou negativamente com AM/G ($r=-0,673$; $p=0,001$) e IC ($r=-0,478$; $p=0,033$). Da mesma forma o hematócrito se correlacionou negativamente com AM/G ($r=-0,640$; $p=0,002$) e IC ($r=-0,490$; $p=0,028$) (Figura 4).

Figura 4. A) Correlação entre a amplitude máxima e o hematócrito. B) Correlação entre o índice de coagulação e o hematócrito.

A tabela 9 reúne dados do estado nutricional objetivos, subjetivos e bioelétricos e compara os grupos normal e hipercoagulante segundo o TEG.

Tabela 9. Dados do estado nutricional segundo a classificação da coagulação pelo TEG.

Variável	Total (n=20)	Normal (n=9)	Hipercoagulante (n=11)	p
IMC (kg/m ²)	21,9±3,9	22,1±4,1	21,7±4,0	1,000
ASG-7				
BN/RML, n	14	6	8	0,958 ^a
DL/M, n	4	2	2	
nPNA (g/kg)	0,60±0,13	0,62±0,13	0,59±0,14	0,412
Massa muscular (kg)	24,6±6,4	24,2±6,1	25,0±7,1	0,963
Gordura corporal (%)	25,8±11,8	28,4±11,6	23,6±12,2	0,423

IMC=índice de massa corporal; ASG-7=Avaliação Subjetiva Global de 7 pontos; BN/RML = bem nutrido/risco muito leve; DL/M = desnutrição leve/moderada; nPNA = aparecimento de nitrogênio proteico normalizado.

Teste U de *Mann-Whitney*

^a Qui-quadrado de *Pearson*

Os pacientes apresentaram média de IMC de 21,9±3,9 kg/m². O baixo peso foi presente em 30% (n=6) e o excesso de peso em 20% (n=4) segundo a classificação pelo IMC. Nenhum paciente apresentou IMC maior que 30 kg/m² ou obesidade. A ASG-7 classificou 20% (n=4) dos pacientes com desnutrição leve ou moderada e 70% (n=14), em bom estado nutricional ou risco muito leve de desnutrição. A desnutrição, entretanto, não foi associada com a albumina no soro (4,0±0,7 vs. 3,9±0,5 g/dL, p=0,576). Por sua vez, nenhum desses parâmetros, objetivo ou subjetivo, apresentaram associação com a classificação da coagulação. Da mesma forma, a massa muscular e o percentual de gordura corporal não foram diferentes entre os grupos normal e hipercoagulante.

6. DISCUSSÃO

Apesar de termos incluído pacientes clinicamente estáveis em DPA, com baixa prevalência de fatores de risco ateroscleróticos clássicos, observamos que mais da metade (55%) eram hipercoagulantes pelo TEG. Os hipercoagulantes foram caracterizados por uma rápida formação de coágulo firme (tempo K reduzido), maior cinética de geração de trombina (ângulo α aumentado), hiperfunção plaquetária (AM aumentada) e coágulo mais resistente a fibrinólise (G aumentado).

O estado de hipercoagulabilidade é encontrado também em pacientes em uso de anticoncepcionais, com obesidade, no pós-operatório, após trauma ou com câncer (36).

Estudo realizado por Huang et al (2015) avaliou o estado coagulatório de pacientes com síndrome nefrótica por nefropatia membranosa e lesão mínima. Estes apresentaram ângulo α , AM e IC elevados (51). Outro estudo comparando pacientes em DPCC, HD e controles saudáveis, demonstrou um tempo de cinética menor nos pacientes dialíticos em relação ao grupo controle e aumento significativo de AM somente o grupo em DPCC (34). Os nossos achados corroboraram com os resultados desses dois estudos, sendo assim, demonstramos que pacientes em DPA apresentaram uma tendência a um estado pró-trombótico.

Nenhum paciente se classificou como hipocoagulante e contraditoriamente, pacientes com perfil coagulatório normal e, também, aqueles que apresentaram valores prolongados de TP-INR e TT apresentaram valores elevados de FVIII, FV, FIX, fibrinogênio e dímero-D. Em pacientes de trauma, a TEG® é moderadamente sensível na detecção da força do coágulo por não diferenciar as contribuições do

fibrinogênio (39). É importante salientar, entretanto, que a hiperfibrinogenemia associa-se, independentemente, com morbimortalidade cardiovascular e 65% dos nossos pacientes apresentaram fibrinogênio >400 mg/dL (31,27).

Os pacientes hipercoagulantes pelo TEG apresentaram uma maior contagem de plaquetas em relação aos pacientes normais (251 ± 28 vs. 214 ± 51 mil/mm³, $p=0,038$), que por sua vez se correlacionou positivamente com AM e G ($r=0,594$, $p=0,006$). Embora não tenhamos realizado teste de função plaquetária, as plaquetas contribuem mais para o AM que o fibrinogênio. O TEG foi considerado um método útil para o diagnóstico de disfunção plaquetária em coagulopatias de trauma (39).

Todos os pacientes apresentaram fibrinólise e quantificações dos fatores de controle da ativação da coagulação dentro da normalidade. Entretanto, valores discretamente reduzidos de AT, proteína C e aumentados de TT se relacionaram a um menor tempo de cinética de formação do coágulo e um índice coagulatório aumentado. A AT juntamente a proteína C circulante têm a função de reduzir a formação de trombina, por isso, supusemos que perdas desses fatores, mesmo mantidos níveis sanguíneos normais, tenham contribuído em parte para o estado de hipercoagulabilidade. Contraditoriamente, um estudo com pacientes em DPAC demonstrou uma hiperatividade fibrinolítica secundária à ativação da coagulação incluindo AT, proteína C e proteína S aumentados, não observados no presente estudo (52).

O perfil de hipercoagulabilidade não foi explicado pelo transporte de proteínas em função do aumento da permeabilidade da membrana. Não encontramos, porém correlação entre hipoalbuminemia e hiperfibrinogenemia e nem associação destas variáveis com o perfil de transporte peritoneal MR/R. É sabido que a

diminuição da albumina sérica é multifatorial, que pode incluir restrição proteica dietética, resposta a inflamação e hipervolemia (19). Embora não estabelecidas as causas no presente estudo, a hipoalbuminemia é um forte preditor e fator independente de DCV. A albumina reduzida induz a síntese hepática de fibrinogênio e, além disso, por estar apenas parcialmente ligada com o ácido araquidônico, não o impede de ser subsequentemente convertido a tromboxano A₂, que por sua vez agrega e faz a quimiotaxia de mais plaquetas e leucócitos (29).

O fato de não termos encontrado uma correlação entre perda proteica e os parâmetros do TEG não invalida a possibilidade da PSD ter contribuído para o estado hipercoagulante dos pacientes. Apenas não constatamos linearidade nesta relação. Ou seja, pacientes com certo grau de perda proteica não são hipocoagulantes e, além disso, os pacientes normocoagulantes apresentaram aumento de AM. Por outro lado, pacientes em HD, a qual a perda de proteína é menor, a AM foi significativamente menor comparado a pacientes em DP (34).

Observamos que hemoglobina e hematócrito se correlacionaram negativamente com indicadores de hipercoagulabilidade. Estudos que investigaram a influência dos componentes sanguíneos nos resultados dos testes de hemostasia global demonstraram que valores reduzidos de hematócrito resultam num estado de hipercoagulabilidade relativa com menores valores de tempo R, K e maior força de coágulo. Entretanto, os valores reduzidos de hematócrito em pacientes cirúrgicos, por ser acompanhado de grandes perdas de fatores da cascata coagulatória e de plaquetas, não interferem nos resultados de hemostasia global (53). O efeito do hematócrito sobre a coagulação não reflete a concentração plasmática de fibrinogênio, mas quando elevado, ou no aumentado número de eritrócitos, representa um efeito

dilucional aos fatores da coagulação (54,55). Os níveis de hemoglobina e hematócrito reduzidos associado à anemia, comumente presente em pacientes com DRC, pode representar um fator de confusão para o resultado do TEG.

Este estudo foi um trabalho piloto em que o número reduzido de pacientes se deu por conveniência. Além disso, não pudemos garantir que o volume da solução de diálise drenada tenha sido mensurado adequadamente pelos pacientes para ser utilizado na estimativa de perda de proteínas totais e depuração de proteínas. Apesar disso, nos preocupamos em selecionar pacientes estáveis clinicamente, apresentando poucos fatores clássicos de risco tromboembólico. Na presença de diabetes, foram selecionados pacientes com valores aceitáveis de glicemia e hemoglobina glicada para que esta condição não representasse um viés na avaliação do efeito da diálise sob o estado da coagulação. O mérito do presente estudo foi ter relacionado, pela primeira vez, dados do TEG com variáveis clínicas, demográficas e parâmetros de perda proteica no dialisato de pacientes em DPA.

O dado de maior relevância neste trabalho foi o estado de hipercoagulabilidade fornecido pelo TEG em mais da metade do grupo analisado. Este estudo pode ensejar posteriores investigações sobre a validação do teste para essa população e a gênese da hipercoagulabilidade. Quando o TEG tiver a sua utilidade estabelecida, pode ser incorporado à prática clínica no diagnóstico da hipercoagulabilidade, ajustando-se para os possíveis fatores de confusão, podendo dessa forma guiar ações terapêuticas na prevenção de doenças ateroscleróticas.

7. CONCLUSÕES

Com a utilização do TEG neste estudo transversal, demonstramos que:

1. Foram identificados pacientes em DPA estáveis como hipercoagulantes, caracterizados principalmente pelo aumento da atividade plaquetária e a sua força de interação com a fibrina;
2. Não foi observada a relação direta entre o estado de hipercoagulabilidade com a característica de transporte rápido de solutos através da membrana peritoneal, maiores perdas de proteínas para a cavidade abdominal e absorção de glicose da solução de diálise;
3. O perfil lipídico, lipoproteico, a inflamação, o distúrbio do metabolismo mineral-ósseo e o estado nutricional não apresentaram relação com o estado global da coagulação;
4. A hipercoagulabilidade, entretanto, pode estar influenciada pelos valores reduzidos de hematócrito, que representaria um fator dilucional aos fatores coagulatórios.

ANEXO A

ASG – 7 pontos							
1. Alteração do peso seco nos últimos 6 meses:	1	2	3	4	5	6	7
Sem redução ou ganho de peso							
% redução do peso: até 5%							
5 a 6%							
7 a 8%							
8 a 10%							
> 10%, que se estabilizou ou com mínima recuperação							
> 10%, com redução de peso persistente							
2. Ingestão dietética	1	2	3	4	5	6	7
Adequada, sem mudança							
Pequena redução, mudança recente							
Houve redução, porém ainda se encontra adequada							
Houve redução, varia entre adequada e inadequada							
Reduzida, normalmente inadequada							
Reduzida, ingestão muito baixa							
3. Sintomas gastrintestinais							
( ) Nenhum Frequência* Duração** ( ) Náusea _____ _____ ( ) Vômitos _____ _____ ( ) Diarreia _____ _____ ( ) Anorexia _____ _____ *Diariamente, 2 a 3 vezes/semana, 1 a 2 vezes/semana. **Mais que 2 semanas, menos que 2 semanas.							
	1	2	3	4	5	6	7
Adequada ou presença esporádica de alguns sintomas							
Presença de um ou mais sintomas, porém não é diário							
Mais de um sintoma quase diariamente							
Maioria dos sintomas presentes quase diariamente							
Todos os sintomas presentes quase diariamente							
Todos os sintomas presentes diariamente							
4. Capacidade funcional (relacionada ao estado nutricional)							
( ) sem alteração ( ) com alteração Tipo: ( ) dificuldade em deambular _____ duração ( ) dificuldade em manter atividade física normal _____ duração ( ) atividade leve _____ duração ( ) sentado/acamado com nenhuma ou pouca atividade _____ duração ( ) melhora na atividade							

(Continua)

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davies SJ. Peritoneal dialysis—current status and future challenges. *Nature Reviews Nephrology*. 2013 Julho; 9: p. 399-408.
2. Abensur H. Uso da diálise peritoneal em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. *Revista Brasileira de Hipertensão*. 2008; 15(3): p. 162-165.
3. François K, Bargman JM. Evaluating the benefits of home-based peritoneal dialysis. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2014 Dezembro; 7: p. 447–455.
4. Ellam T, Wilkie M. Peritoneal dialysis. *Medicine*. 2015 August; 43(8): p. 484–488.
5. Moraes TP, Figueiredo AE, Campos LG, Olandoski M, Barretti P, Pecoits-Filho R. Characerization of the BRAZPD II cohort and description of trends in peritoneal dialysis outcome across time periods. *Peritoneal Dialysis International*. 2014 June; 34(7): p. 714–723.
6. Krediet RT. 30 years of peritoneal dialysis evelopment: the past and the future. *Peritoneal Dialysis International*. 2007; 27(S2): p. S35-S41.
7. Riella CM. Aspectos históricos da diálise peritoneal. In Vieira Neto OM, Abensur H. *Diálise Peritoneal: Manual Prático*. 2nd ed. São Paulo: Livraria Balieiro; 2016. p. 1-10.
8. Beduschi GC, Figueiredo AE, Olandoski M, Pecoits-Filho R, Barretti P, Moraes TP. Automated Peritoneal Dialysis Is Associated with Better Survival Rates

- Compared to Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis: A Propensity Score Matching Analysis. PLOS ONE. 2015; 10(7): p. 1-12.
9. Nagy JA. Peritoneal membrane morphology and function. *Kidney Int Suppl.* 1996; 56: p. S2-11.
  10. Heaf JG, Sarac S, Afzal S. A high peritoneal large pore fluid flux causes hypoalbuminaemia and is a risk factor for death in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Julho; 20: p. 2194–2201.
  11. Margetts PJ, Brimble KS. Peritoneal dialysis, membranes and beyond. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2006; 15: p. 571–576.
  12. Saxena R, Caplan NM, Palmer BF. Peritoneal Dialysis: A Viable Renal Replacement Therapy Option. *The American journal of the medical sciences.* 2005; 330(1): p. 36-47.
  13. Gillerot G, Goffin E, Michel C, Evenepoel P, Biesen WV, Tintillier M, et al. Genetic and clinical factors influence the baseline permeability of the peritoneal membrane. *Kidney International.* 2005; 67: p. 2477-2487.
  14. Davies S. Mitigating peritoneal membrane characteristics in modern peritoneal dialysis therapy. *Kidney International.* 2006; 70: p. S76–S83.
  15. Cueto–Manzano AM. Rapid solute transport in the peritoneum: physiologic and clinical consequences. *Peritoneal Dialysis International.* 2009 June; 29(S2): p. 20–24.
  16. Vellosoa MS, Otonia A, Sabinob AP, Castroa VW, Pintoc SWL, Marinhoc MAS,

- et al. Peritoneal dialysis and inflammation. *Clinica Chimica Acta*. 2014 March; 430: p. 109–114.
17. Cho JH, Hur IK, Kim CD, Park SH, Ryu HM, Yook JM, et al. Impact of systemic and local peritoneal inflammation on peritoneal solute transport rate in new peritoneal dialysis patients: a 1-year prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: p. 1964–1973.
  18. Cho Y, Johnson DW, Vesey DA, Hawley CM, Pascoe EM, Clarke M, et al. Dialysate interleukin-6 predicts increasing peritoneal solute transport rate in incident peritoneal dialysis patients. *BioMed Central Nephrology*. 2014; 15(8): p. 1.
  19. Guest S. Hypoalbuminemia in peritoneal dialysis patients. *Adv. Perit. Dial*. 2013; 29: p. 55-60.
  20. Van Biesen W, Heimbürger O, Krediet R, Rippe B, La Milia V, Covic A, et al. Evaluation of peritoneal membrane characteristics: clinical advice for prescription management by the ERBP working group. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010; 25(7): p. 2052-2062.
  21. Dulaney JT, Hatch FE. Peritoneal dialysis and loss of proteins: a review. *Kidney International*. 1984; 26(3): p. 253-262.
  22. Stachowska-Pietka J, Waniewski J, Flessner MF, Lindholm B. Concomitant bidirectional transport during peritoneal dialysis can be explained by a structured interstitium. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2016; 310(11): p. H1501-11.

23. Wu HY, Hung KY, Huang TM, Hu FC, Peng YS, Huang JW, et al. Safety issues of long-term glucose load in patients on peritoneal dialysis—a 7-year cohort study. *PloS One*. 2012; 7(1): p. e30337.
24. Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiological reviews*. 2013; 93(1): p. 327-358.
25. McMichael M. New models of hemostasis. *Topics in companion animal medicine*. 2012; 27(2): p. 40-45.
26. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome--associated thromboembolic disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012; 7(3): p. 513-520.
27. Prinsen BH, Rabelink TJ, Beutler JJ, Kaysen GA, De Boer J, Boer WH, et al. Increased albumin and fibrinogen synthesis rate in patients with chronic renal failure. *Kidney International*. 2003; 64(4): p. 1495-1504.
28. Sezer S, Ozdemir F, Akman B, Arat Z, Anaforoglu I, Haberal M. Predictors of serum albumin level in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Advances in Peritoneal Dialysis*. 2001; 17: p. 210-214.
29. Kim SB, Yang W, Park JS. Role of hypoalbuminemia in the genesis of cardiovascular disease in dialysis patients. *Peritoneal Dialysis International*. 1999; 19(Suppl 2): p. S144-S149.
30. Gigante A, Barbano B, Sardo L, Martina P, Gasperini ML. Hypercoagulability and Nephrotic Syndrome. *Current Vascular Pharmacology*. 2014: p. 512-517.

31. Goldwasser P, Feldman JG, Emiru M, Barth RH. Effect of dialysis modality on plasma fibrinogen concentration: a meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004; 44(6): p. 941-949.
32. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *Jama*. 1998; p. 1477-1482.
33. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thurm K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(1): p. 29-40.
34. Brophy DF, Carl DE, Mohammed BM, Song J, Martin EJ, Bostic JL, et al. Differences in coagulation between hemodialysis and peritoneal dialysis. *Peritoneal Dialysis International*. 2014; 34(1): p. 33-40.
35. Ministério da Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial das coagulopatias hereditárias e plaquetopatias. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada.; 2012.
36. Luddington R. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clinical & Laboratory Haematology*. 2005; 27(2): p. 81-90.
37. Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *American Journal of Hematology*. 2014; 89(2): p. 228-232.
38. Galvez K, Cortes C. Thromboelastography: New concepts in haemostasis physiology and correlation with trauma associated coagulopathy. *Revista Colombiana de Anestesiología*. 2012; 40(3): p. 224-230.

39. Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK, Rizoli S, Adhikari NK. Effect of thromboelastography (TEG®) and rotational thromboelastometry (ROTEM®) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. *Critical Care*. 2014; p. 518.
40. La Milia V. Peritoneal transport testing. *Journal of Nephrology*. 2009; 23(6): p. 633-647.
41. Struijk D, Khanna R. Monitoring the functional status of the peritoneum. In Nolph , Gokal's. *Textbook of Peritoneal Dialysis*.: Springer; 2009. p. 447-468.
42. Grodstein GP, Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Moran JK, Coburn JW. Glucose absorption during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney International*. 1981; 19(4): p. 564-567.
43. Haraldsson B. Assessing the peritoneal dialysis capacities of individual patients. *Kidney International*. 1995; 47(4): p. 1187-1198.
44. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. WHO. 1997.
45. Lebrão M, Duarte Y. SABE-Saúde, bem-estar e envelhecimento. O projeto SABE no município de São Paulo: uma abordagem inicial. Organização Pan-americana de Saúde–OPAS/OMS. 2003.
46. Kushner RF, Gudivaka R, Schoeller DA. Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements. *The American journal of clinical nutrition*. 1996; 64(3): p. 423S-427S.

47. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC. A modified quantitative subject global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14: p. 1732-1738.
48. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*. 2001; 38(6): p. 1251-1263.
49. National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Clinical Practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35(Suppl.): p. 1-139.
50. Callegari-Jacques S. *Bioestatística: Princípios e Aplicações* Porto Alegre: Ed ARTMED; 2003.
51. Huang Mj, Wei Rb, Wang Zc, Xing Y, Gao Yw, Li Mx, et al. Mechanisms of hypercoagulability in nephrotic syndrome associated with membranous nephropathy as assessed by thromboelastography. *Thrombosis Research*. 2015: p. 663–668.
52. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Comparison of hemostatic disturbances between patients on CAPD and patients on hemodialysis. *Peritoneal Dialysis International*. 2001: p. 158-165.
53. Roeloffzen WW, Kluin-Nelemans HC, Mulder AB, Veeger NJ, Bosman L, de Wolf JTM. In normal controls, both age and gender affect coagulability as measured by thrombelastography. *Anesthesia & Analgesia*. 2010: p. 987-994.

54. Solomon C, Collins R, Collins P. Erythrocytes, haemostasis, and coagulation monitoring in postpartum haemorrhage (PPH). *British Journal of Anaesthesia*. 2013; p. 1054-1055.
55. Solomon C, Rahe-Meyer N, Schöchl H, Ranucci M, K. G. Effect of haematocrit on fibrin-based clot firmness in the FIBTEM test. *Blood Transfusion*. 2013; p. 412.
56. National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative and others. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy: update 2000. *Am J Kidney Dis*. 2000; 37(Suppl 1): p. S65-S136.
57. Abensur H. Como explicar a baixa penetração da diálise peritoneal no Brasil. *J Bras Nefrol*. 2014 Julho; 36(3): p. 269-270.
58. Pecoits-Filho R, Carvalho MJ, Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger O. Systemic and intraperitoneal interleukin-6 system during the first year of peritoneal dialysis. *Peritoneal Dialysis International*. 2006; 26(1): p. 53-63.
59. Goldwasser P, Feldman JG, Emiru M, Barth RH. Effect of dialysis modality on plasma fibrinogen concentration: a meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004; 44(6): p. 941-949.