

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**JOYCE SANTOS LAGES**

**IMPACTO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS DE CORREÇÃO DA ANEMIA  
NO COMPORTAMENTO DA HEMOGLOBINA EM PACIENTES  
HEMODIALISADOS**

São Luís

2009

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**JOYCE SANTOS LAGES**

**IMPACTO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS DE CORREÇÃO DA ANEMIA  
NO COMPORTAMENTO DA HEMOGLOBINA EM PACIENTES  
HEMODIALISADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Orientador:** Prof. Dr. Natalino Salgado Filho. Doutor em Nefrologia /UNIFESP.

**Co-orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Alcione Miranda dos Santos. Doutora em Engenharia de Produção/ UFRJ.

São Luís

2009

Lages, Joyce Santos.

Impacto das variáveis clínicas de correção da anemia no comportamento da hemoglobina em pacientes hemodialisados / Joyce Santos Lages. – São Luís, 2009.

66 f.

Orientador: Natalino Salgado Filho.

Co-Orientadora: Alcione Miranda dos Santos.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, 2009.

1. Doença renal crônica. 2. Anemia. 3. Hemodiálise. I. Salgado Filho, Natalino. II. Santos, Alcione Miranda dos. III. Título.

CDU 616.61-78-005.4

**JOYCE SANTOS LAGES**

**IMPACTO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS DE CORREÇÃO DA ANEMIA  
NO COMPORTAMENTO DA HEMOGLOBINA EM PACIENTES  
HEMODIALISADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Comissão Julgadora dos trabalhos de defesa da dissertação de mestrado, em sessão pública realizada em 10 de dezembro de 2009.

( ) APROVADA / ( ) REPROVADA

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.. Dr. Natalino Salgado Filho (Orientador)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Eugênia Canziane (1<sup>o</sup>. Examinador)

---

Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos (2<sup>o</sup>. Examinador)

---

Prof. Dr. Vinicius José da Silva Nina (3<sup>o</sup>. Examinador)

Aos pacientes renais crônicos, exemplos de resiliência.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, meu refúgio e minha fortaleza, a quem devo tudo o que sou e conquistei na minha trajetória de vida;

Ao Prof. Dr. Natalino Salgado Filho, meu mestre e orientador, que me forneceu semente e terra fértil para gerar este trabalho.

Aos pacientes renais crônicos, sujeitos e destinatários deste estudo, pelo carinho e colaboração infinita;

À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Alcione Miranda, pela presença constante que me fez refletir e valorizar ainda mais a incansável missão do docente;

Ao Prof. Dr. Marcus G. Bastus, pelo incentivo e notável parceria com a Nefrologia maranhense, em especial com a do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão;

Ao Dr. Diego Brito, amigo e colaborador;

Ao Técnico de Laboratório, Emanuel Catarino, pela responsabilidade, comprometimento e ajuda;

Aos Alunos da Liga de Afecções Renais pela valiosa colaboração, em especial a Elton Jonh e Meriane que ajudaram intensamente na coleta de dados;

A Lourineide Nunes e a Telma Amaral pela atenção dispensada na leitura desta pesquisa.

À Universidade Federal do Maranhão, em nome de quem agradeço ao corpo docente da Pós-graduação;

À minha família, por compreender as minhas ausências no Lar Materno, em especial ao meu irmão Márcio sempre presente nas horas certas e incertas. Aos meus jovens sobrinhos: Júnior e Fellipe e ao pequeno Gabriel pelo carinho, ternura e alegria de sua infância, “filhos” queridos que Deus me reservou na Terra, abençoada felicidade do meu viver.

À querida tia Aline, amiga, confidente e sábia conselheira;

Ao Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, minha grande escola profissional e de vida, de modo particular às equipes multiprofissionais dos Serviços

de Nefrologia, Transplante renal, Centro de Prevenção de Doenças Renais, Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular, exemplos de competência, responsabilidade, dignidade, respeito e dedicação ao paciente, que me ensinam todos os dias, me fazem crescer profissionalmente e me tornar um ser humano melhor.

Ao Serviço de Laboratório do HUUFMA pela oportunidade de ampliar meus conhecimentos, pelo incentivo e envolvimento neste trabalho;

Ao Centro de Nefrologia do Maranhão (CENEFRON), cuja parceria não poupou esforços no sentido de disponibilizar suas dependências e oferecer as condições necessárias para o desenvolvimento deste trabalho;

Ao Laboratório INLAB, pela valiosa colaboração na análise dos exames;

Aos amigos da Diretoria Adjunta de Planejamento do HUUFMA que me permitiram finalizar este trabalho.

Às amigas Elisângela, Gisele, Erika, Andréa Carolina, e Joseildes exemplos de competência e responsabilidade profissional pelo apoio e estímulo.

Àqueles que de maneira anônima, colaboraram de alguma forma, para o estudo do tema e elaboração deste trabalho.



*“O investimento em tecnologia humana apresenta-se como o meio mais viável para promover a Prevenção da Doença Renal Crônica a médio e longo prazo”*

(Natalino Salgado Filho)

## RESUMO

Anemia tem sido reconhecida como uma complicação comumente associada com DRC, à medida que se observa o declínio da função renal. A anemia da DRC é habitualmente assintomática e de instalação lenta permitindo a adaptação do paciente a níveis decrescentes de hemoglobina. O diagnóstico preciso, e abordagem terapêutica precoce da anemia assim como o conhecimento dos fatores que interferem na prática clínica influenciam no comportamento da hemoglobina em pacientes hemodialisados. Realizou-se estudo analítico longitudinal, no qual, pacientes em hemodiálise foram acompanhados por um período de seis meses em dois centros de hemodiálise no período de janeiro a junho de 2009. Foram incluídos neste estudo pacientes em hemodiálise regular por, no mínimo, quatro meses e fazendo uso de agentes eritropoéticos; com idade mínima de dezoito anos; sem déficit cognitivo. Obteve-se 147 pacientes em hemodiálise dos quais 50,3 % eram do sexo masculino. Foi observado um alto índice de instabilidade de hemoglobina (83%) o que se associou, a idade, doença cardiovascular, saturação de transferrina, suplementação de ferro e dose de eritropoietina; após ajuste para variáveis confundidoras. Quando afastados os fatores relativos ao paciente e eventos intercorrentes, os fatores da prática clínica se associaram a alto índice de instabilidade da hemoglobina relacionadas ao sexo, DCV, suplementação de ferro e tratamento com EPO.

Palavras-chave: Doença renal crônica. Anemia. Hemodiálise.

## ABSTRACT

Anemia has been recognized as a complication commonly associated with Chronic Kidney Disease (CKD), that progresses concomitantly with the decline of the renal function. The anemia of CKD is usually asymptomatic and of slow onset allowing the adaptation of the patient to decreasing levels of hemoglobin. Accurate diagnosis and early therapeutic approach of anemia as well as the knowledge of the factors that affect the clinical practice may have influence on the behavior of hemoglobin in hemodialytic patients. To assess the impact of clinical practice variables that influences the behavior of hemoglobin in hemodialytic patients. An analytical longitudinal study was performed in which patients on regular hemodialysis for at least four months were followed up during six months in two hemodialysis centers. Throughout the study, patients were divided into stable and unstable according to the behavior of hemoglobin. Get if one hundred and forty-seven patients on hemodialysis with mean age of 47 years (13.98), 50.3% male, mean follow-up of 29 months were prospectively evaluated for six months. After adjustment for confounding variables, we observed a high rate of instability of hemoglobin (83%) which was associated with age, cardiovascular disease (CVD), transferrin saturation, iron supplementation and erythropoietin (EPO) dose. When ruled out variables related to the patients and to the intervening events, factors of clinical practice remained associated with a high rate of instability of hemoglobin which was related to sex, CVD, iron supplementation and treatment with EPO.

Keywords: Chronic kidney disease. Anemia. Hemodialysis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

Quadro 1 –	Exames bioquímicos segundo método e valores de referência.....	37
Figura 1 –	Níveis de hemoglobina mensal de pacientes com anemia em hemodiálise no período de Janeiro a Junho. São Luís (MA) 2009.....	38
Tabela 1 –	Características Sociodemográficas de pacientes com anemia em hemodiálise no período de Janeiro a Junho. São Luís (MA) 2009.....	38
Tabela 2 –	Características Clínicas de pacientes com anemia em hemodiálise no período de Janeiro a Junho. São Luís (MA) 2009 .....	39
Tabela 3 –	Comportamento da Hemoglobina de pacientes com anemia em hemodiálise no período de Janeiro a Junho. São Luís (MA) 2009.....	39
Tabela 4 –	Exames laboratoriais e parâmetros clínicos de pacientes com anemia em hemodiálise no período de Janeiro a Junho. São Luís (MA) 2009.....	40
Tabela 5 –	Análise não ajustada das características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes com anemia em hemodiálise no período de Janeiro a Junho. São Luís (MA) 2009.....	41
Tabela 6 –	Análise ajustada das Características Clínicas e Laboratoriais de pacientes com anemia em hemodiálise no período de Janeiro a Junho. São Luís (MA) 2009.....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

<	Menor
%	Porcentagem
AE	Agente Eritropoético
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BRA	Bloqueadores do receptor da angiotensina
CCEB	Critério de Classificação Econômica Brasil
CLCR	Clearance de creatinina
DAC	Doença Arterial Coronária
DANT	Doenças e agravos não transmissíveis
DCV	Doenças cardiovasculares
DI	Decilitro
DP	Desvio-padrão
DRC	Doença renal crônica
DRT	Doença Renal Terminal
EDTA	European Dialysis and Transplantation Association
EPO	Eritropoetina
ERA	European Renal Association
FDA	Food and Drug Administration
G	Gramma
Hb	Hemoglobina
HD	Hemodiálise
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IFKF	International Federation of Kidney Foundation
IMC	Índice de Massa Corporal
ISN	International Society of Nephrology
Kg	Kilograma
MS	Ministério da Saúde
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NHCT	Normal Hematocrit Cardiac Trial
NKF	National Kidney Foundation

OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa ultra sensível
rHuEPO	Eritropoetina Recombinante Humana
Sat %	Saturação de transferrina
SBH	Sociedade Brasileira de Hipertensão
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SCN	Sociedade Canadense de Nefrologia
TFG	Taxa de Filtração Gromerular
TRS	Terapia Renal de Substituição
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
USRDS	United States Renal Disease Study
WHO	World Health Organization

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	16
<b>2.1</b>	<b>Geral</b> .....	16
<b>2.2</b>	<b>Específicos</b> .....	16
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	17
<b>3.1</b>	<b>Doença renal crônica</b> .....	17
<b>3.2</b>	<b>Doença renal crônica e anemia</b> .....	18
<b>3.3</b>	<b>Eritropoetina, ferro e DRC</b> .....	19
<b>3.4</b>	<b>Hemoglobina alvo</b> .....	22
<b>4</b>	<b>ARTIGO A SER SUBMETIDO: Impacto das variáveis clínicas de correção da anemia no comportamento da hemoglobina em pacientes hemodialisados</b> .....	25
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	46
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	47
	<b>APÊNDICE A - Termo de consentimento livre esclarecido</b> .....	52
	<b>APÊNDICE B - Questionário de prevenção da doença renal crônica entre hipertensos e diabéticos em Unidades Básicas de Saúde do Município de São Luís - MA</b> .....	53
	<b>APÊNDICE C - Questionário de acompanhamento de pacientes em hemodiálise na cidade de São Luís-MA</b> .....	57
	<b>ANEXO A - Parecer substanciado</b> .....	60
	<b>ANEXO B - Normas para publicação</b> .....	62

## 1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) apresenta-se como um grave problema de saúde pública que vem assumindo importância global, em virtude do exponencial aumento dos casos registrados nas últimas décadas. A *National Kidney Foundation* (NKF) aponta a necessidade urgente de políticas públicas voltadas para a prevenção, diagnóstico precoce e intervenção desta doença, por ser comum, grave e tratável.<sup>1,2</sup>

Anemia tem sido reconhecida como uma complicação comumente associada com Doença Renal Crônica-DRC, à medida que se observa o declínio da função renal. O primeiro relato da associação da anemia à DRC foi de mil oitocentos e trinta e seis quando Richard Bright admitiu que a maior parte dos renais crônicos apresentava anemia.<sup>4</sup>

A *World Health Organization* (WHO)<sup>5</sup> define Anemia como a concentração de hemoglobina (Hb) abaixo de 13,0 g/dl para homens adultos e mulheres pós-menopausa e hemoglobina abaixo de 12,0 g/dl para mulheres pré-menopausa. Considerando este critério, aproximadamente 90% dos pacientes com taxa de filtração glomerular menor que 30 ml/min têm anemia. Destes, a maioria com nível de hemoglobina acima de 10 g/dl. A *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*<sup>6,7</sup> recomenda o alvo em Hb de 11-12 g/dl. Já as recomendações europeias estabelecem alvos individuais de Hb para cada indivíduo. Para a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), o valor da hemoglobina para pacientes com DRC em estágios 3 a 5 não deve ser inferior a 11 g/dl.<sup>8</sup>

O impacto da anemia na DRC pode ser constatado por meio de evidências epidemiológicas, fisiopatológicas e de estudos de intervenção. Nos Estados Unidos, mais de um quarto dos pacientes com DRC apresentam nível de Hb  $\leq 11$  g/dl.<sup>9,10,11</sup> Segundo o Censo de 2008 da SBN, a amostra de cento e sessenta e quatro centros de diálise no Brasil apresentou 39.891 pacientes renais crônicos em tratamento dialítico dos quais 35.928 (89,4%) estão em hemodiálise.<sup>11</sup> Neste mesmo período, observou-se que deste grupo de pacientes, 41,7% apresentavam hemoglobina inferior a onze e que 83% faziam uso de agente eritropoético.<sup>12</sup> No Maranhão, Sales<sup>4</sup> encontrou uma prevalência de anemia de 55,4% em pacientes em tratamento hemodialítico em um hospital universitário, porém não foram apresentados os fatores que justificassem esta alta prevalência.

Estudos recentes demonstram que a variabilidade da Hb é comum em pacientes com DRC tratados com agentes eritropoéticos (AE).<sup>13,14,15</sup> No entendimento de Canziane e colaboradores<sup>16</sup> a maioria dos pacientes alcança os níveis recomendados de Hb com o tratamento adequado com agentes estimuladores da eritropoese. Entretanto, apesar da boa



resposta inicial, seus valores hematimétricos, em geral, não se mantêm constantes dentro de um determinado intervalo alvo ao longo do tempo. Mais especificamente, os níveis de Hb tendem a aumentar e a diminuir em um padrão cíclico, variável para cada indivíduo, tendo como fatores associados o paciente, o manejo clínico e as intercorrências.<sup>17,18,19</sup>

A anemia da DRC é habitualmente assintomática e de instalação lenta permitindo a adaptação do paciente a níveis decrescentes de hemoglobina, muitas vezes sem uma adequada intervenção.<sup>20</sup> O diagnóstico preciso, abordagem terapêutica precoce, o conhecimento dos fatores que interferem na progressão da anemia são importantes para que os conhecidos efeitos deletérios da anemia sobre os sistemas cardiovascular, nervoso, qualidade de vida e, talvez, sobre a progressão da doença renal, possam ser prevenidos. Neste contexto, surge a necessidade de avaliar o impacto das variáveis da prática clínica que influenciam no comportamento da hemoglobina de pacientes em hemodiálise.

## **2 OBJETIVOS**

Como objetivos da pesquisa apresenta-se o que segue.

### **2.1 Geral**

Avaliar o impacto das variáveis da prática clínica que influenciam no comportamento da hemoglobina de pacientes em hemodiálise.

### **2.2 Específicos**

- a) identificar a variabilidade da hemoglobina nos pacientes em estudo;
- b) caracterizar a população em estudo segundo variáveis socioeconômicas, demográficas e clínicas, assim como co-morbididades presentes;
- c) verificar fatores que influenciaram no comportamento da hemoglobina.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

Para subsidiar o estudo aborda-se o que segue.

#### 3.1 Doença renal crônica

A Doença Renal Crônica (DRC) é uma Síndrome clínica caracterizada pela perda progressiva e irreversível da função renal, geralmente se desenvolve após uma injúria renal. Para efeitos clínicos, epidemiológicos, didáticos e conceituais a DRC pode ser dividida em estágios de acordo com a função renal<sup>1,2,3</sup>: - 1º estágio: Dano renal com TFG - taxa de filtração glomerular ( $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) normal ou aumentada =  $\geq 90$ ; - 2º estágio: Dano renal com redução leve da TFG ( $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) = 60-89; - 3º estágio: Redução moderada da TFG ( $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) = 30-59; - 4º Redução grave da TFG ( $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) = 15-29; e - 5º estágio: Insuficiência renal terminal, TGF =  $< 15$ .

Na fase mais avançada da DRC, chamada de fase terminal, os rins não conseguem mais manter as suas funções regulatórias, excretórias e endócrinas. O diagnóstico da DRC baseia-se na identificação dos grupos de risco, presença de alterações no exame de urina (microalbuminúria, proteinúria, hematuria) e na redução da Taxa de Filtração Glomerular (TGF).<sup>11,12</sup>

Romão Junior<sup>21</sup> enfatiza que dos principais grupos de risco para o desenvolvimento de DRC destacam-se os portadores de Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial Sistêmica e indivíduos com história familiar de DRC. Outros grupos, tais como aqueles com idade superior a 60 anos, portadores de enfermidades sistêmicas, de infecções urinárias e litíase de repetição e uropatias seriam, segundo o mesmo autor, portadores de risco médio para DRC. Os demais casos correspondem a outras causas, muitas delas desconhecidas, já que muitos pacientes chegam aos centros especializados em estágios avançados da doença renal, tornando, na maioria das vezes, impossível a definição do diagnóstico etiológico.<sup>22,23</sup>

Os pacientes com DRC consomem uma parte desproporcional de recursos destinados aos cuidados de saúde. O custo total do programa de pacientes com DRC, nos EUA, foi de aproximadamente \$22,7 bilhões em 2006.<sup>24</sup> O número projetado de pacientes com DRC, para o ano de 2010, é de 651.330 pessoas com o custo total do programa de assistência médica à DRC sendo superior a \$28 bilhões de dólares.<sup>21,23</sup> No Brasil, ainda não dispomos de estudos populacionais que tenham aplicado novos conceitos de DRC, existem poucos dados disponíveis sobre a prevalência da doença DRC, e esses dados são baseados em

um estudo populacional pequeno realizado na cidade de Bambuí – MG.<sup>24</sup> Tem surgido porém, iniciativas da comunidade nefrológica brasileira, sem apoio institucional das Secretarias de Saúde e sem uniformização de dados relativos aos diferentes aspectos clínicos e laboratoriais da DRC. Os dados existentes são eminentemente baseados em levantamentos realizados em unidades de diálise.<sup>21</sup>

### 3.2 Doença renal crônica e anemia

Com a progressão da doença renal e a diminuição na taxa de filtração glomerular (TFG), a prevalência e gravidade da anemia aumentam.<sup>25,26</sup> Em uma recente análise do NHANES III, banco de dados envolvendo cerca de 15.000 adultos, a prevalência de hemoglobina sérica inferior a 12 g = dL foi de 1,8% em pessoas com um cálculo GFR = mL min por 1.73m<sup>2</sup> superior, 5,2% em pessoas com uma TFG entre 30 e 59 ml / min = 1.73m<sup>2</sup>, e 4,1% nas pessoas com um TFG entre 15 e 29ml = 1.73m<sup>2</sup> por min. Baixa TFG esteve associada com um menor nível sérico de hemoglobina.<sup>26</sup>

A fisiopatologia da anemia na DRC pode ser atribuída a diversos mecanismos: deficiência de produção de EPO em relação ao grau de anemia,<sup>27</sup> retenção de metabólitos, que prejudicam a eritropoiese, insuficiência de medula óssea e a perda de sangue hemólise.<sup>28</sup> Outras causas incluem deficiência funcional ou absoluta de ferro, presença de inibidores urêmicos, estado inflamatório, meia-vida de células sanguíneas reduzida, deficiências de folato e vitamina B<sub>12</sub>, ou alguma combinação desses fatores associados à deficiência de eritropoetina.

E ainda, pacientes com doença renal crônica podem apresentar problemas hematológicos subjacentes que contribuem para a anemia<sup>29</sup>. A anemia na DRC é do tipo normocítica, normocrômica e hipoproliferativa comumente associada à homeostase anormal de ferro.<sup>30</sup> Além dos fatores citados, o tratamento dialítico pode consumir células vermelhas, devido flebotomia repetidas, hemólise causada pela bomba de hemodiálise, sangramento associado a hemodiálise com inserção de agulhas e de remoção, anticoagulação recorrentes, retorno incompleto de sangue do filtro de hemodiálise e linhas<sup>30</sup>.

A associação de anemia com doença renal foi descrita por Robert Bright no início o século 19.<sup>4</sup> A observação de que pessoas que vivem em altitudes elevadas tinham glóbulos vermelhos elevados levou ao entendimento de que a hipóxia contribuía para a produção de hemácias.<sup>31</sup>

Com a progressão da perda da função renal, os pacientes começam a manifestar uma série de sintomas, para os quais a anemia tem uma importante contribuição. Assim, fadiga, depressão, intolerância a atividade física, dispnéia e repercussões cardiovasculares (incluindo hipertrofia de ventrículo esquerdo com disfunção sistólica) tendem a ser mais prevalentes em indivíduos portadores de anemia associada à Doença Renal. Ainda nos portadores de DRC pré-dialítica, a anemia está relacionada com um risco maior de morbidade e mortalidade por doença cardíaca e cérebro-vascular, acarretando um maior número de internações (com tempo prolongado de estadia hospitalar) e mortalidade.<sup>32</sup>

### 3.3 Eritropoetina, ferro e DRC

A eritropoietina é uma glicoproteína produzida no fígado no feto, e ao final da gestação pelo rim.<sup>20,33</sup> A EPO tem um peso molecular de aproximadamente 34.000 Dáltons composto e 166 aminoácidos com duas pontes dissulfeto<sup>20</sup>. Eritropoetina estimula a produção de hemácias regulando a diferenciação hematopoiética e células progenitoras da medula óssea. Jacobson et al.<sup>25</sup> identificou nos rins, o principal local de produção de EPO demonstrando que os ratos não nefrectomizados aumentaram os níveis de hemoglobina.

Em 1987, Eschbache et al. estudando os efeitos da eritropoetina humana em portadores de DRC com estágio cinco em hemodiálise concluíram que a eritropoetina recombinante humana é efetiva para o controle da anemia neste grupo de pacientes, corrigindo o valor do hematócrito e diminuindo a necessidade de transfusão sanguínea e o risco de infecção, sensibilização imunológica e sobrecarga de ferro.<sup>34</sup>

Vários estudos publicados<sup>35,36,37,38</sup> comprovam o benefício da eritropoetina para o controle da anemia no portador de DRC logo após a sua liberação em 1989 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da anemia associada à DRC, sendo liberado posteriormente para outras situações clínicas como: anemia em pacientes infectados pelo HIV em uso de zidovudina, anemia em pacientes com câncer em quimioterapia e pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos (exceto cardíaco e vascular).<sup>1</sup>

Embora sejam utilizados principalmente em pacientes com Doença Renal no estágio V, os agentes estimuladores de eritropoese também contribuem para a correção da anemia em portadores de DRC em fases não dialíticas, melhorando os sintomas, reduzindo os eventos cardiovasculares e, possivelmente, a mortalidade<sup>39,40,41</sup>. Apesar da disponibilidade da eritropoetina humana recombinante (EPO), desde o início da década passada, a prevalência de anemia severa ainda é alta quando do início da terapia renal de substituição.<sup>10</sup>

Anemia não tratada no paciente com DRC está associada com várias complicações cardiovasculares, incluindo aumento da hipertrofia ventricular esquerda, o aumento da incidência de insuficiência cardíaca congestiva, angina, aumento do débito cardíaco, menor tolerância a exercícios e morte cardiovascular<sup>42,43</sup>. Pacientes com DRC estágio cinco são mais propensos a desenvolverem insuficiência cardíaca descompensada, mais comumente a partir de qualquer cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica.<sup>44,45</sup>

Em um estudo prospectivo, do tipo coorte em 432 pacientes com DRC tratados com hemodiálise ou diálise peritoneal, Foley et al.<sup>43</sup> foram capazes de demonstrar que a redução 1g = dg de hemoglobina foi independentemente associada à presença de dilatação do ventrículo esquerdo e para o desenvolvimento ou recorrência da insuficiência cardíaca. Hipertrofia ventricular esquerda é um determinante independente na sobrevida de pacientes com doença renal e está presente na maioria dos pacientes no início de hemodiálise.<sup>43</sup> O nível baixo da concentração sérica de hemoglobina é um preditor independente de hipertrofia do ventrículo esquerdo mesmo em pacientes com ligeira a moderada doença renal crônica.<sup>46,47</sup>

Na Anemia, o comportamento do sistema cardiovascular é caracterizado por um estado hiperdinâmico estado circulatório associado com aumento do débito cardíaco, volume de curso, pré-carga e contratilidade<sup>46,48</sup> e o fornecimento de oxigênio para o miocárdio está mais comprometido em pacientes com doença arterial coronariana (DAC). A Hipertrofia ventricular esquerda é comum entre os pacientes com DRC e está associada com maior mortalidade.<sup>40,42</sup> Vários estudos de pacientes com DRC têm demonstrado que o aumento de valores de hematócrito  $\leq 25\%$  para 29-35%, induz redução acentuada (11-35%) em massa ventricular esquerda.<sup>14,18,19</sup> O aumento da oferta de oxigênio que acompanha a correção da anemia melhora o desempenho em testes de exercício em esteira e reduz significativamente a depressão do segmento ST no exercício máximo, entre os pacientes em hemodiálise e com doença arterial coronária significativa. Outro benefício do rHuEPO para o coração é a redução do débito cardíaco.<sup>49,50</sup>

Em pacientes com DRC tratados com hemodiálise e rHuEPO, existe uma relação inversa entre hematócrito e tempo de permanência hospitalar e número de internações.<sup>50,51</sup> As consequências Cardiovascular do tratamento rHuEPO e correção da anemia na DRC incluem a diminuição do débito cardíaco e diminuição da contratilidade sem alteração significativa de pré-carga e pós-carga.<sup>45,51,52,53</sup> A Correção da anemia com rHuEPO tem mostrado melhorar o apetite, o estado nutricional,<sup>54</sup> e a qualidade de vida<sup>52</sup>.

Estudos controlados em doentes com DRC pré diálise em uso de terapia com rHuEPO demonstram uma melhora significativa nas avaliações de energia, atividade física,

social e função cognitiva.<sup>55</sup> Benefícios semelhantes têm sido observados em pacientes em hemodiálise.<sup>56,57</sup> Os pacientes relataram melhora significativa no desempenho do trabalho, capacidade funcional, estado geral de saúde, bem como a satisfação com a vida, sensação de bem estar e felicidade.<sup>58</sup> Alguns pacientes melhoram a função sexual, o retorno da menstruação, e correção parcial das alterações do eixo hormônio de crescimento secretor.<sup>53</sup>

Os efeitos colaterais da terapia rHuEPO são comuns em pacientes em hemodiálise. O aumento da massa de eritrócitos não tem sido associado ao aumento da pressão arterial. Elevação da pressão sanguínea pode ser tratada com agentes anti-hipertensivo e aumento do volume de ultrafiltração durante a HD. A viscosidade aumentada associada com rHuEPO não foi mostrado o aumento de trombose vascular.<sup>54,55,56</sup>

Associação entre o comprometimento na produção de EPO e a deficiência de ferro é uma condição frequentemente observada em pacientes portadores de doença renal em estágios avançados. Várias são as causas associadas com a deficiência de ferro na DRC<sup>57</sup>. Essa deficiência pode ser relacionada com a redução da ingestão e absorção do ferro, processos inflamatórios infecciosos, internações hospitalares, perda crônica de sangue (destacando-se o sangramento do trato gastrointestinal) e uso de agentes estimulantes da eritropoese<sup>58,59</sup>. Comparando-se as modalidades de terapia dialítica, os pacientes submetidos à hemodiálise são os que mais apresentam perda sanguínea, devido às punções vasculares e perda de sangue residual ou coagulação nos capilares ou nas linhas do sistema. Associada a estes fatores, a coleta de exames laboratoriais e sangramentos pela uremia podem contribuir para uma perda anual de até três gramas de ferro<sup>56</sup>.

A deficiência de ferro funcional tem sido observada em pacientes com doses de 15 unidades por kg de rHuEPO ou superior.<sup>11</sup> Aproximadamente metade com DRC em estágio final tratados com terapia renal substitutiva tem deficiência de ferro.<sup>58</sup>

A deficiência de ferro é a causa mais comum da não responsividade aos agentes estimulantes da eritropoese em pacientes com DRC. Dessa forma, uma resposta adequada para o uso de eritropoetina requer a manutenção de estoques de ferro suficientes em indivíduos com níveis de ferro inicialmente inadequados ou que estão sendo tratados com HuEPO<sup>58</sup>. O metabolismo do ferro é alterado em doentes com DRC. O mesmo pode decorrer da inflamação quer seja aguda ou crônica que altera o metabolismo da eritropoese do ferro<sup>59</sup>. Pacientes com DRC em hemodiálise têm níveis e citocinas pró-inflamatórias circulantes elevadas quando comparados aos controles normais.<sup>60</sup>

Elevados níveis de citocinas inflamatórias contribuem para anemia das doenças inflamatórias crônicas, diminuindo a quantidade de ferro disponível para a síntese de

hemoglobina e prejudicando a resposta eritropoiética para EPO. Considerando que absorção do ferro pela mucosa intestinal é aumentada com a inflamação, o ferro absorvido é sequestrado e indisponível para a eritropoiese<sup>60,61</sup>. Na presença de inflamação, o armazenamento e disponibilidade do transporte de ferro estão diminuídos, o índice síntese de ferritina aumenta. As citocinas inflamatórias fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e interferon gama (IFN $\gamma$ ) podem contribuir para alterações no metabolismo do ferro.<sup>61</sup>

As diretrizes do K/DOQI definiram baixos níveis nos testes de ferrocínética entre pacientes com DRC não dialítica. Assim, ferritina <100 ng/mL ou saturação de transferrina <20% foram considerados inadequados para portadores de Doença Renal Crônica, apesar de estes valores serem frequentemente observados entre pacientes pré-dialíticos. Sendo assim, a SBN propõe que os pacientes recebam suplementação de ferro para manter os seguintes parâmetros laboratoriais<sup>62</sup>:

- a) pacientes em estágio 3 e 4 (FG 15 a 59 mL/min),
  - com Hb > 11 g/dl – Manter ferritina > 100 ng/ml e Saturação de transferrina > 20 %;
  - com Hb < 11 g/dl – Manter ferritina > 200 ng/ml e saturação de transferrina > 20 %;
- b) pacientes em estágio 5 (FG < 15 mL/min),
  - manter ferritina > 200 e saturação de transferrina > 20 %.

Dessa forma, a correção da deficiência de ferro é necessária para aperfeiçoar o manejo da anemia em pacientes com DRC, reduzindo morbidade e mortalidade, além de potencializar a resposta à terapia com eritropoetina.

### 3.4 Hemoglobina alvo

Após a liberação do uso da Eritropoetina para o tratamento da anemia na DRC, tem-se ao longo das últimas décadas, tentado elaborar condutas para o manejo adequado da anemia, com o objetivo de atingir e manter um nível de hemoglobina recomendado.

Assim, no ano de 1997 a National Kidney Foundation (NFK) publicou as primeiras diretrizes para o manejo da anemia em portadores de DRC, com revisões subsequentes nos anos de 2001, 2006 e 2007. No ano de 1999, a Sociedade Canadense de Nefrologia (SCN) recomendou o alvo de hemoglobina entre 11 a 12 g/dl.<sup>64,65,66</sup>



Em 2004, a *European Renal Association / European Dialysis and Transplantation Association* (ERA/EDTA) <sup>67</sup> recomendou que o nível de hemoglobina deveria ser mantido acima de 11 g/dl, sem definir um limite superior, porém levando em conta as características de cada paciente.<sup>67</sup> Em situações especiais, como pacientes cardiopatas e portadores de Diabetes Mellitus, o alvo da hemoglobina seria entre 11-12 g/dl. A mesma recomendação considerou que níveis de hemoglobina acima de 14 g/dl não eram desejáveis para pacientes em hemodiálise, pelo risco de hemoconcentração após o procedimento.<sup>66</sup>

Ainda no ano de 2004, a Sociedade Japonesa de Terapia Dialítica elaborou uma recomendação com valores mais baixos de hemoglobina (10-11 g/dl), tendo por base os resultados de dados retrospectivos que mostraram um aumento na sobrevida de pacientes que tinham níveis menores de hemoglobina.<sup>67</sup> No mesmo estudo, pacientes mais jovens e relativamente ativos permaneceram com a meta de 11-12 g/dl.<sup>67</sup>

No Brasil, a orientação da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN)<sup>3</sup>, é que a faixa ideal de hemoglobina para pacientes em uso de agentes estimulantes da eritropoese seja de 11-12 g/dl em qualquer fase da DRC. Porém, apesar destas recomendações, o que se observa na prática clínica é uma dificuldade em manter esses níveis de hemoglobina em uma faixa tão estreita sendo comum observar a flutuação dos valores a cada dosagem mensal.

Os baixos níveis de hemoglobina contribuem com uma série de intercorrências clínicas observadas no seguimento de pacientes portadores de DRC. Nesse contexto, uma metanálise<sup>62</sup> realizada pelo grupo de estudo do K/DOQI, avaliando o risco de eventos cardíacos adversos e mortalidade entre portadores de DRC em diálise e em tratamento conservador, identificou um aumento de desfechos clínicos desfavoráveis entre os pacientes com valores de hemoglobina mais baixos em ambos os grupos, destacando-se a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos entre pacientes com DRC em tratamento conservador (RR 1.01, IC 95% 0.63-1.61).

A maioria dos dados referentes à anemia e valores adequados de hemoglobina entre portadores de DRC em tratamento conservador provém dos estudos epidemiológicos ou de intervenção. Estudos observacionais epidemiológicos de grandes bancos constataram que valores maiores de hemoglobina / hematócrito foram associados com melhores taxas de sobrevivência entre pacientes de diálise e pequenos estudos de intervenção do hematócrito relataram benefícios funcionais e de segurança. The Normal Hematocrit Cardiac Trial (NHCT) <sup>69</sup> demonstrou resultados adversos entre pacientes de hemodiálise com insuficiência cardíaca congestiva ou doença cardíaca isquêmica orientada para valores normais de hematócrito (42%), comparado com correção parcial (hematócrito 30%).

A publicação conclui que não é recomendado um hematócrito de 42% entre os pacientes de hemodiálise com congestiva insuficiência cardíaca ou doença isquêmica do coração.

Oito anos após a publicação dos resultados da NHCT, a maioria dos dados referentes a anemia e valores adequados em portadores de DRC em tratamento conservador são de dois grandes estudos intervencionista o CREATE<sup>70</sup> e CHOIR.<sup>71</sup> No estudo CHOIR, 1.432 pacientes com DRC, apresentando TFG entre 15-50mL/min/1,73m<sup>2</sup> e níveis de hemoglobina inferior a 11 g/dL foram randomicamente separados em dois grupos para atingir níveis de hemoglobina de 13,5 g/dL e 11,3 g/dL. Os desfechos avaliados entre esses pacientes foram mortalidade e eventos cardiovasculares (infarto, acidente vascular encefálico e hospitalização por insuficiência cardíaca). O estudo foi encerrado precocemente pelo fato de não terem sido observados efeitos cardiovasculares benéficos no grupo de pacientes mantidos com níveis mais elevados de hemoglobina.

No estudo CREATE, 603 pacientes com TFG entre 15-35mL/min/1,73m<sup>2</sup> e anemia foram divididos randomicamente em dois grupos: nível normal (13-15 g/dL) e sub-normal (10,5-11,5 g/dL) de hemoglobina. Os desfechos avaliados foram doenças cardiovasculares e complicações de doença vascular periférica. No curso deste estudo, os níveis de hemoglobina mantiveram-se em média 1,5-2,0 g/dL maior no grupo normal. Após três anos de estudo, observou-se um desfecho semelhante nos dois grupos (destacando-se aumento de massa ventricular esquerda e progressão da DRC), porém com melhoria de parâmetros clínicos e da qualidade de vida entre os pacientes com níveis mais altos de hemoglobina.

Embora haja algumas variações nos resultados entre os estudos, a observação mais consistente tem sido a de que os melhores resultados em pacientes de diálise estão associados valores de Hb entre 11 e 12 g / dl.

**4 ARTIGO A SER SUBMETIDO:****Impacto das variáveis clínicas de correção da anemia no comportamento da hemoglobina em pacientes hemodialisados**

Impact of clinical variables correction of anemia in the behavior of hemoglobin in hemodialysis patients

**Joyce Santos Lages**

Mestranda em Ciências da Saúde/UFMA; Enfermeira do Serviço de Nefrologia e Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital Universitário / UFMA

**Natalino Salgado Filho**

Doutor em Nefrologia/UNIFESP; Departamento de Medicina I/UFMA

**Alcione Miranda dos Santos**

Doutora em Engenharia de Produção/UFRJ; Departamento de Saúde Pública/UFMA; Coordenadora do Núcleo de Estatística do Hospital Universitário Presidente Dutra/UFMA

**Endereço para correspondência:**

Joyce Santos Lages

Rua Barão de Itapary, 227, Centro – CEP 65020-070. São Luís-MA

Email: [joyce\\_lages@uol.com.br](mailto:joyce_lages@uol.com.br) Telefone: (98) 2109.1089/ 3246.6142/ 8111.7606

## Resumo

**Introdução:** Anemia tem sido reconhecida como uma complicação comumente associada com DRC, à medida que se observa o declínio da função renal. A anemia da DRC é habitualmente assintomática e de instalação lenta permitindo a adaptação do paciente a níveis decrescentes de hemoglobina. O diagnóstico preciso, e abordagem terapêutica precoce da anemia assim como o conhecimento dos fatores que interferem na prática clínica influenciam no comportamento da hemoglobina em pacientes hemodialisados. **Metodologia** Realizou-se estudo analítico longitudinal, no qual, pacientes em hemodiálise foram acompanhados por um período de seis meses em dois centros de hemodiálise no período de janeiro a junho de 2009. Foram incluídos neste estudo pacientes em hemodiálise regular por, no mínimo, quatro meses e fazendo uso de agentes eritropoéticos; com idade mínima de dezoito anos; sem déficit cognitivo. **Resultados.** Obteve-se 147 pacientes em hemodiálise dos quais 50,3 % eram do sexo masculino. Foi observado um alto índice de instabilidade de hemoglobina (83%) o que se associou a idade, DCV, saturação de transferrina, suplementação de ferro e dose de eritropoietina; após ajuste para variáveis confundidoras. **Conclusão.** Quando afastados os fatores relativos ao paciente e eventos intercorrentes, os fatores da prática clínica se associaram ao alto índice de instabilidade da hemoglobina relacionadas ao sexo, DCV, suplementação de ferro e tratamento com EPO.

**Palavras-chave:** Doença renal crônica. Anemia. Hemodiálise.

## Abstract

**Introduction.** Anemia has been recognized as a complication commonly associated with Chronic Kidney Disease (CKD), that progresses concomitantly with the decline of the renal function. The anemia of CKD is usually asymptomatic and of slow onset allowing the adaptation of the patient to decreasing levels of hemoglobin. Accurate diagnosis and early therapeutic approach of anemia as well as the knowledge of the factors that affect the clinical practice may have influence on the behavior of hemoglobin in hemodialytic patients.

**Objective:** To assess the impact of clinical practice variables that influences the behavior of hemoglobin in hemodialytic patients. **Methodology** An analytical longitudinal study was performed in which patients on regular hemodialysis for at least four months were followed up during six months in two hemodialysis centers. Throughout the study, patients were divided into stable and unstable according to the behavior of hemoglobin. **Results:** Get if one hundred and forty-seven patients on hemodialysis with mean age of 47 years (13.98), 50.3% male, mean follow-up of 29 months were prospectively evaluated for six months. After adjustment for confounding variables, we observed a high rate of instability of hemoglobin (83%) which was associated with age, cardiovascular disease (CVD), transferrin saturation, iron supplementation and erythropoietin (EPO) dose. **Conclusion:** When ruled out variables related to the patients and to the intervening events, factors of clinical practice remained associated with a high rate of instability of hemoglobin which was related to sex, CVD, iron supplementation and treatment with EPO.

**Keywords:** Chronic kidney disease. Anemia. Hemodialysis.

## Introdução

A doença renal crônica (DRC) apresenta-se como um grave problema de saúde pública que vem assumindo importância global, em virtude do exponencial aumento dos casos registrados nas últimas décadas. A *National Kidney Foundation* aponta a necessidade urgente de políticas públicas voltadas para a prevenção, diagnóstico precoce e intervenção desta doença, por ser comum, grave e tratável.<sup>1,2,3,4</sup>

Anemia tem sido reconhecida como uma complicação comumente associada com DRC, à medida que se observa o declínio da função renal. O primeiro relato da associação da anemia a doença renal crônica foi de Richard Bright que admitiu que a maior parte dos renais crônicos apresentavam anemia.<sup>5,6,7</sup>

A Organização Mundial de Saúde define Anemia como a concentração de hemoglobina (Hb) abaixo 13,0 g/dl para homens adultos e mulheres pós-menopausa e hemoglobina abaixo de 12,0 g/dl para mulheres pré-menopausa.<sup>8</sup> Considerando este critério, aproximadamente 90% dos pacientes com taxa de filtração glomerular menor que 30 ml/min tem anemia. Destes a maioria com nível de hemoglobina acima de 10 g/dl. O Kidney Disease Outcomes Quality Initiative<sup>9</sup> recomenda o alvo Hb de 11-12 g/dl. Já as recomendações européias estabelecem alvos individuais de Hb para cada indivíduo. Para a Sociedade Brasileira de Nefrologia - SBN, o valor da hemoglobina para pacientes com DRC em estágios 3 a 5 não deve ser inferior a 11 g/dl.<sup>10</sup>

Apesar da disponibilidade da eritropoetina humana recombinante (EPO), desde o início da década passada, a prevalência de anemia severa ainda é alta quando do início da terapia renal de substituição.<sup>11,12</sup> O impacto da anemia na DRC pode ser constatado por meio de evidências epidemiológicas, fisiopatológicas e de estudos de intervenção<sup>2</sup>. Nos Estados Unidos, mais de um quarto dos pacientes com DRC apresentam nível de Hb  $\leq 11$  g/dl.<sup>13,14</sup>

Segundo o Censo de 2008 da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN)<sup>15</sup> a amostra de 684 centros de diálise apresentaram 39.891 pacientes renais crônicos em tratamento dialítico, dos quais 35.928 (89,4%) estão em hemodiálise. Neste mesmo período, observou-se que deste grupo de pacientes 41,7% apresentavam hemoglobina inferior a onze e que 83% faziam uso de agente eritropoético. No Maranhão, Sales<sup>7</sup> encontrou uma prevalência de anemia de 55,4% em pacientes em tratamento hemodialítico em um hospital universitário, porém não foram apresentados os fatores que justificassem esta alta prevalência.

Estudos recentes demonstram que a variabilidade da Hb é comum em pacientes com DRC tratados com agentes eritropoéticos (AE).<sup>16,17,18</sup> Segundo Canziane e colaboradores

<sup>19</sup>, a maioria dos pacientes alcança os níveis recomendados de Hb com o tratamento adequado com agentes estimuladores da eritropoese. Entretanto, apesar da boa resposta inicial, seus valores hematimétricos, em geral, não se mantêm constantes dentro de um determinado intervalo alvo ao longo do tempo. Mais especificamente, os níveis de Hb tendem a aumentar e a diminuir em um padrão cíclico, variável para cada indivíduo, tendo como fatores associados: modificações nas doses dos AE, terapia com ferro e complicações clínicas da própria doença de base.<sup>20,21,22</sup>

A anemia da DRC é habitualmente assintomática e de instalação lenta permitindo a adaptação do paciente a níveis decrescentes de hemoglobina, muitas vezes sem uma adequada intervenção. O diagnóstico preciso, abordagem terapêutica precoce, o conhecimento dos fatores que interferem na progressão da anemia são importantes para que os conhecidos efeitos deletérios da anemia sobre os sistemas cardiovascular, nervoso, qualidade de vida e, talvez, sobre a progressão da doença renal, possam ser prevenidos.<sup>23,24</sup> Neste contexto surge a necessidade de avaliar as variáveis da prática clínica que influenciam no comportamento da hemoglobina.

## **Metodologia**

### *Desenho do Estudo*

Realizou-se estudo analítico longitudinal, no qual, pacientes em hemodiálise foram acompanhados por um período de seis meses (janeiro a junho de 2009) em dois centros de hemodiálise no Município de São Luís-MA.

### *Aspectos Éticos*

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o Parecer n° 004150/08-50 do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, de acordo com as normas para pesquisas em seres humanos.

### *Critérios de Inclusão e não Inclusão*

Foram incluídos pacientes em hemodiálise regular por, no mínimo, quatro meses e fazendo uso regular de agentes eritropoéticos; com idade mínima de dezoito anos e sem déficit cognitivo.

Não foram incluídos pacientes que receberam transfusão de eritrócitos nos últimos quatro meses; com sangramento agudo ou crônico significativo; doença maligna ativa; doenças hematológicas; deficiência do ácido fólico; deficiência de Vitamina B12; trombocitopenia; hiperparatireoidismo secundário não controlado; participação em ensaios clínicos; cirurgia eletiva de grande porte; cateter de acesso a diálise temporário e hepatopatia crônica.

### *Composição da Amostra*

A seleção dos pacientes foi realizada por sorteio aleatório, com reposição, a partir de uma listagem nominal de cada centro de hemodiálise, obtida nos referidos centros. Os pacientes foram localizados e ao comparecerem ao seu centro de hemodiálise, foram esclarecidos sobre o estudo e os que aceitaram participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### *Coleta de Dados*

Durante a sessão de hemodiálise, os pacientes responderam questionário padronizado, referentes aos dados sociodemográficos e história clínica. Para avaliação da renda foi considerada a renda familiar mensal, de acordo com o número de salários mínimos recebidos. A classificação econômica foi obtida de acordo com o Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB), que foi construído para definir as classes nas regiões metropolitanas do país. O CCEB divide a população em sete grupos (A1 e A2, que são os melhores níveis; B1, B2, C, D e E, que é o pior nível). A escolaridade do paciente foi medida em anos de estudo.

Informações referentes à doença de base, doença cardiovascular, medidas antropométricas foram obtidas por meio de consulta no prontuário do paciente.

Quanto à coleta da material consideramos que uma dosagem única de PCR-us, hemograma e padrão de ferro poderia não representar o “*status* inflamatório, hematológico e ferro” do paciente, optamos por dosagens mensais (Quadro 1) sendo que as coletas foram realizadas na segunda sessão de hemodiálise da primeira semana de cada mês. As amostras



foram processadas em laboratório de referência. Os demais dados laboratoriais foram extraídos do prontuário do paciente. O índice de saturação da transferrina (SAT%) foi calculado pela razão ferro sérico e ferritina, multiplicado por 100.<sup>10</sup>

### *Definições*

Considerou-se anemia, valor da hemoglobina abaixo de 11g/dl para mulheres e 12g/dl para homens (SBN). Para a descrição da variabilidade da Hb, foi utilizado o estudo dos padrões de variação dos níveis absolutos de Hb.<sup>25</sup> Na avaliação dos padrões de variação dos níveis absolutos de Hb realizou-se a classificação mensal dos valores de Hb de cada paciente em: baixo (<11g/dL), intermediário a 12,5g/dL ou alto (>12,5g/dL). Em seguida, buscando-se avaliar os padrões de variação, fez-se a separação dos pacientes em seis grupos, conforme descrito por Ebben *et al.*<sup>25</sup>: sempre baixo; sempre intermediário; sempre alto; flutuação de baixa amplitude / Hb baixa (BA/HbB); flutuação de baixa amplitude / Hb alta (BA/HbA); e flutuação de alta amplitude (AA). Entendendo-se como BA/HbB a presença de valores de Hb baixos e intermediários; BA/HbA, a presença de valores de Hb intermediários e altos; e AA, a presença de valores de Hb baixos, intermediários e altos num mesmo paciente ao longo do período de observação.

Para a identificação das variáveis que possuem influência no comportamento da hemoglobina utilizamos as definidas nos trabalhos de Fishbane e Berns.<sup>26</sup>

### *Análise Estatística*

As variáveis qualitativas são apresentadas por meio de frequências e porcentagens e as quantitativas por média e desvio padrão (média  $\pm$  DP) ou mediana (menor valor-maior valor). Para avaliação da normalidade das variáveis quantitativas em estudo, foi realizado o teste Shapiro Wilk.

Para identificação dos fatores associados com a variabilidade da Hb foi utilizado modelo linear longitudinal com efeitos mistos, tendo como variável dependente o coeficiente de variação do nível de hemoglobina, calculado individualmente para cada paciente. As variáveis independentes que apresentaram valor de p menor do que 0,25 na análise de regressão longitudinal não ajustada foram consideradas no modelo de regressão linear multivariado. As variáveis que apresentaram valores de p inferiores a 0,05 foram mantidas no modelo final com o objetivo de controlar o confundimento residual.

Os dados foram analisados no programa estatístico STATA 10.0.

## **Resultados**

Foram avaliados 165 pacientes no período em estudo, dos quais 47 pacientes permaneceram até o final do estudo. As perdas dos pacientes foram decorrentes de óbito (n=6), abandono do estudo (n=4), entrada em protocolo clínico (n=2), transferências (n=2) e transplante (n=04).

A média de idade foi de 47,5 ( $\pm$  13,77) anos, sendo com 50,3% dos pacientes do sexo masculino, a maioria com escolaridade inferior a oito anos (78,2%). Quanto à situação socioeconômica, 55% estavam inseridos nas classes D e E (Tabela 1) segundo o Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB).

Ao que se refere à história da doença de base e aos antecedentes mórbidos, a hipertensão foi a causa mais comum da DRC em 37,4% dos pacientes e o diabetes 24,46%. O tempo de hemodiálise foi em média 47,4 ( $\pm$  13,77) meses (Tabela 2).

A Figura 1 descreve os níveis de hemoglobina mensal da amostra em estudo. Observou-se que, apesar dos pacientes estarem em uso terapêutico de eritropoetina o nível mediano mensal da hemoglobina esteve próximo a 11 g/dl, apresentando uma baixa variabilidade durante o período de estudo.

Com relação aos padrões de variação dos níveis absolutos de Hb, 44,9% dos pacientes apresentaram padrão de variação BA/HbB e apenas 0,68% permaneceram no alvo (Tabela 3). Pode-se ainda observar que 83% dos pacientes apresentaram comportamento instável da Hb.

Os exames laboratoriais e os parâmetros clínicos avaliados na amostra em estudo são apresentados na tabela 4. Durante os seis meses de avaliação, apenas no segundo e quarto, o nível médio de Hb foi superior a 11g/dL. A PCR esteve superior a 0,3mg/dL durante os seis meses em estudo, como também a ferritina e a saturação de transferrina. Também se observou que a PAS esteve acima do recomendado pela Sociedade Brasileira de Hipertensão. Ao que se refere às drogas que influenciam na ação da eritropoetina a IECA foi a mais utilizada. (Tabela 4)

A análise não ajustada do modelo de regressão linear longitudinal revelou que, do elenco de variáveis estudadas, foram consideradas como candidatas ao modelo final as variáveis apresentadas na tabela 5. Foi apresentada apenas a informação sobre o nível de significância para as variáveis cujo valor de p foi inferior a 0,25.

Os dados da tabela 6 revelam variáveis distintas relacionados ao paciente e a prática clínica permaneceram significativamente associadas a variação da Hb. Essas variáveis foram idade ( $p = 0,086$ ); sexo ( $p < 0,001$ ); DCV ( $p = 0,001$ ); PAS ( $p = 0,014$ ); PCR ( $p = 0,060$ ); SAT% ( $p = 0,001$ ), suplementação de ferro ( $p < 0,001$ ); infecção no período em estudo ( $p = 0,042$ ) e dose de eritropoetina ( $p < 0,001$ ).

## Discussão

Muitos estudos que vem sendo realizados nos últimos anos <sup>27,31</sup> comprovam a relação da anemia com DRC em pacientes em hemodiálise. As várias definições para anemia, a faixa alvo recomendada pelas diretrizes nos últimos dez anos, tem sido motivação para várias pesquisas com diferentes metodologias o que limita as comparações dos resultados.<sup>5,8,9,10</sup> Nesta pesquisa cento e quarenta e sete pacientes em hemodiálise com idade média de 47 anos 50,3 % era do sexo masculino, tempo médio de acompanhamento de hemodiálise de 29 meses foram estudados prospectivamente por seis meses sendo a hipertensão arterial sistêmica e a diabetes as principais causas de declínio da função renal.

Quanto ao comportamento da hemoglobina, foi observado um alto índice de instabilidade de hemoglobina (83%) com predominância dos padrões de variação AA (44,9%) e BA/hBb (23,8%). O resultado encontrado corrobora com a literatura. Ebben et al.<sup>25</sup> em um estudo retrospectivo com 152.846 pacientes, caracterizaram seis tipos diferentes de padrões de variabilidade de hemoglobina e, em seguida, observaram internações e co-morbidades nestas categorias, chegando a conclusão que os pacientes com níveis consistentemente baixos de hemoglobina apresentaram o maior percentual de complicações durante o seguimento. Collins et al.<sup>27</sup> demonstraram que apenas 5% dos pacientes que iniciaram o período de observação com nível médio de Hb entre 11 e 2g/dL permaneceram dentro dessa faixa por seis meses consecutivos. No estudo de Bastos<sup>11</sup> 96% dos pacientes apresentaram pelo menos uma excursão, com predominância dos padrões de variação AA (46,7%) e BA/HbB (33,8%).

Fishbane e Berns<sup>26</sup> estudaram evidências e implicações da variação da hemoglobina na anemia e concluíram que a variabilidade da hemoglobina é comum em pacientes tratados com agentes eritropoéticos e que práticas distintas podem contribuir para o fenômeno e que estudos adicionais deveriam estabelecer boas práticas de tratamento. Os resultados do presente estudo revelaram que os fatores associados à variação da hemoglobina foram: idade, sexo, PAS, PCR, suplementação de ferro, dose de eritropoetina, DAV, Saturação de Transferrina, infecção no período em estudo.

O Estudo NHANES III observou que a prevalência de anemia foi de aproximadamente 9,5% nos indivíduos com 65 anos ou mais<sup>28</sup>. No estudo Fishbane e Berns<sup>26</sup> as variáveis de idade e sexo, atingiram níveis convencionais de significância estatística para variação da hemoglobina, possivelmente por causa de um grande tamanho de amostra<sup>11,16</sup>. Bastos et al.<sup>29</sup> encontrou que somente a idade avançada esteve relacionada de forma significativa. Anteriormente acreditava-se que a diminuição dos níveis de hemoglobina poderia ser uma consequência do envelhecimento normal, a evidência atual é que a anemia reflete problemas de saúde e aumento da vulnerabilidade a resultados adversos em pessoas idosas. Uma associação entre uma crescente prevalência de anemia e idade tem sido relatada, mas não em todos os estudos de pacientes com DRC, em consonância com a opinião corrente que a anemia não é uma consequência normal da idade.<sup>27,30</sup> Estudos que investigam a anemia em pessoas idosas e eventos adversos não foram concebidos para estabelecer nexo de causalidade. Assim, desconhece-se se anemia leva ao aumento da morbidade e/ou de mortalidade ou se é a etiologia subjacente da anemia ou co-morbidades associadas. No entanto, é plausível sugerir que a anemia, podendo levar a aumento do débito cardíaco e/ou hipóxia tecidual local, poderia agravar o declínio funcional na população idosa.<sup>29,31</sup>

Entre as mulheres em idade reprodutiva, as perdas menstruais são as principais responsáveis pela deficiência de ferro. Independentemente da presença ou ausência de DRC, a prevalência de anemia é maior nas mulheres em comparação aos homens.<sup>32</sup> Esta pesquisa demonstra que embora haja uma significância estatística, há uma relação direta significativa entre o sexo feminino e a variação da hemoglobina.

Elevação da pressão sanguínea acompanha o início da terapêutica da ESA<sup>33,34</sup>. Vários mecanismos podem explicar esta tendência<sup>35</sup>. Na prática clínica, deve-se dar relevância a remoção do líquido dialítico, sódio e ingestão de líquidos, e ajuste da dosagem de medicação que permitem o controle da pressão arterial. Neste estudo somente a pressão arterial sistólica apresentou relação diretamente proporcional a variação da hemoglobina, significando que aumento da PAS tende a aumentar a flutuação dos níveis de hemoglobina.

As evidências também sugerem que a inflamação é um importante fator associado com a variabilidade da Hb e que o alto nível de PCR é preditor para instabilidade dos níveis de Hb em pacientes com DRC. Isso foi demonstrado por Dellanna et al.<sup>36</sup> que analisaram dados de 225 pacientes em hemodiálise em corte retrospectiva para determinar fatores de risco associados com a variabilidade Hb em resposta ao tratamento com agentes estimuladores de eritropoiese.<sup>10,11</sup> A inflamação, assim como a anemia, é apontada como uma das possíveis causas de doença cardiovascular. Chang et al.<sup>37</sup> foram os primeiros a

demonstrarem redução dos níveis de PCR-us com uso de sinvastatina na hemodiálise. Em seu estudo, 62 pacientes em diálise com colesterol total maior que 200 mg/dl foram randomizados para receber sinvastatina 20 mg/dia ou placebo por oito semanas. Foi evidenciada uma redução média de 41% nos níveis de LDL-c de 47% nos níveis de PCR-us.

No presente estudo, os valores da PCR-us estiveram acima 0,3mg/dL ao longo dos seis meses, confirmando o estado inflamatório a que estes pacientes estão persistentemente submetidos embora tenha sido encontrado em média um reduzido uso de estatina (5%).

A estimulação da eritropoiese com terapia agentes estimuladores da eritropoiese muitas vezes leva a deficiência de ferro, particularmente para pacientes em hemodiálise. Os níveis de ferro devem ser avaliados regularmente, a saturação de transferrina e concentração de ferritina a cada três meses (SBN). Os prescritores podem utilizar 1.000 mg em doses divididas durante 1-3 semanas, dependendo da gravidade do déficit e da formulação de ferro selecionado. A infusão de dose única tem sido descrita como uma opção segura, conveniente e menos dispendioso<sup>39</sup>. Alternativamente, infusão contínua de pequenas quantidades de ferro, por exemplo, com cada sessão ou semanalmente, são usadas em muitos centros de uma estratégia para prevenir a deficiência. Os pacientes com DRC têm diminuído a função imunológica e estão predispostos à infecção e sepse. Associações têm sido relatadas entre os aumentos da concentração de ferritina sérica > 500 ug / L e aumento das taxas de infecção<sup>39,40,41</sup> e infusões de ferro endovenoso poderiam predispor à proliferação microbiana. No entanto, um estudo de 6 meses de observação de 988 hemodiálise pacientes para determinar fatores de risco para bacteremia não mostrou diferença significativa na concentração de ferritina ou suplementação de ferro por via intravenosa nos últimos 6 meses, entre os 50 pacientes com bacteremia<sup>44</sup>.

Neste estudo, a suplementação de ferro foi um importante determinante da ocorrência da variação da hemoglobina. Os estoques de ferro foram avaliados pelas concentrações de ferro sérico, saturação de transferrina e ferritina sérica, sendo que apenas o ferro sérico e a saturação de transferrina sérica se correlacionaram com os níveis de hemoglobina. Mais de 67% dos pacientes faziam uso da suplementação de ferro e apesar dos valores da PCR-us estarem acima 0,3 mg/dL na maioria dos pacientes, os valores de ferro e ferritina, neste estudo, mantiveram-se dentro do padrão da normalidade em todo o período avaliado.

Locatelli et al<sup>42</sup> examinaram a relação entre o logaritmo natural da dose semanal de epoetina, normalizado para peso pós-diálise e medidas de resultados de nutrição ou inflamação em 677 pacientes em HD<sup>11</sup>. Os pacientes foram classificados em quatro grupos

(tratados, hiperresponsivos, normorresponsivos e hiporresponsivos) com base na frequência semanal da dose de epoetina. Análise de regressão linear múltipla mostrou que a PCR, os níveis de hemoglobina e ferro sérico foram independentemente associados com o logaritmo natural da dose semanal de epoetina. Os níveis de ferritina foram inferiores nos hiporresponsivos do que em outros pacientes (mediana de 318 vs 445 ng/mL,  $p=0,01$ ). Em conjunto, estes resultados mostram uma clara associação entre hiporreatividade à epoetina e níveis elevados de PCR ou deficiência de ferro em pacientes em HD.

Quanto ao uso dos agentes estimuladores da eritropoese e ferro, ambos eram adquiridos pelo órgão regulador de saúde, sendo dispensados a unidade de diálise conforme Protocolos Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Medicamentos Excepcionais estabelecidos pelo Ministério da Saúde-MS<sup>43</sup>. Não foi observado durante o período restrição de orçamento para aquisição de medicação. Os casos em que foi observado a falta da medicação foram inclusão de novos pacientes, pois não há medicação de reserva para estas situações e interpretação equivocada do Protocolo Clínico do MS por parte do órgão regulador local para liberação da droga. Neste estudo a dose foi estatisticamente significativa com a variação da hemoglobina, a mediana da dose foi acima de 169.2 u/Kg/semana e a administração da dose prescrita foi considerada efetiva em mais de 70% dos casos. (a dose prescrita foi igual a dose administrada).

A deficiência de ferro, inflamação e sangramento contribuem para a maioria dos casos de hiporesposta a EAS. A deficiência de vitamina principalmente de vitamina B12 ou ácido fólico pode causar resistência à terapia.<sup>44</sup> Ainda faltam dados que comprovem que a enzima conversora da angiotensina ou diálise inadequada comumente inibe a resposta da ESA. Estudo recente retrospectivo caso-controle sugere que a Hepatite C diminui as doses necessárias de EPO<sup>45</sup>.

Os autores especulam que inflamação viral pode estimular a liberação de EPO do fígado, mas não fornece dados comparando os níveis de EPO na ausência de terapia exógena.<sup>45,46</sup> Nesta pesquisa 70% da população faziam suplementação de ferro. Ocorreram episódios de sangramento, sendo o maior percentual registrado no quinto mês (2,4%), este percentual baixo provavelmente deve-se ao fato que 95% dos pacientes terem como acesso a fístula arteriovenosa que contribui positivamente para uma diálise mais efetiva e redução das perdas sanguíneas. Quanto ao uso de medicação que possam interferir na ação da EPO o IECA foi o mais utilizado nesta população.

A causa da inflamação na diálise é multifatorial, porém já está bem demonstrado que a proteína C-reativa (PCR) apresenta forte correlação com hipoalbuminemia, anemia,

desnutrição, sendo atualmente considerado, além de marcador, um importante mediador inflamatório relacionado à disfunção endotelial e à patogênese da aterosclerose.<sup>9,15</sup> A desnutrição energético-protéica desenvolve-se durante o curso da doença renal crônica e está associada a conseqüências adversas. A baixa ingestão de proteína e energia é uma causa importante de desnutrição na doença renal crônica. Neste trabalho o estado nutricional foi avaliado por medidas de albumina sérica e peso utilizado para cálculo do IMC realizados após hemodiálise. Ao longo dos seis meses encontramos o IMC superior a 21 Kg/m<sup>2</sup>.

Em um, ensaio clínico, aberto, Besarab et al<sup>47</sup> estudaram 1.233 pacientes com AVC isquêmico ou insuficiência cardíaca congestiva e doença renal crônica, tratada com HD. Riscos e benefícios de um hematócrito alvo abaixo 30% foram comparados com um hematócrito normal pré-estabelecido de 42%. Após 29 meses, as causas de morte Ajuria et al<sup>48</sup>, entre os dois grupos foram as mesmas, e a diferença de sobrevida livre de eventos não atingiu significância estatística. Houve 183 mortos e 19 infartos agudos do miocárdio não fatal no grupo de hematócrito normal, em comparação com 150 mortes e 14 infartos fatais no grupo de hematócrito baixo. O estudo foi interrompido precocemente apesar de não haver diferença significativa entre os grupos. Os pacientes que recebem EPO que desenvolvem resistência a terapia devem ser avaliados para deficiência de ferro ou folato, infecções ocultas, e as causas da perda de sangue crônica, como hemorragia digestiva. Pacientes anêmicos com insuficiência renal crônica terminal, tem várias complicações cardiovasculares, incluindo aumento da hipertrofia ventricular esquerda<sup>49,50</sup>. No presente estudo as intercorrências apresentadas (5%) foram relacionadas ao aparelho cardiovascular: arritmias, trombose em locais de acesso venoso, dor precordial, dor em repouso, perda da fístula.

## Ilustrações

Variáveis	Método utilizado (discriminação)	Valores de Normalidade
Ferritina	Eletroquimioluminescência (ECLIA)	Homem: 30 a 400 ug/l Mulher: 13 a 150 ug/l
Transferrina	Nefelometria	200a 300 mg/dl
Ferro Sérico	Goodwin modificado-automatizado	Homem: 59 a 158 mcg/dl Mulher: 37a 145 mcg/dl
Proteína C reativa	Nefelometria	Menor que 0,3 mg/dl (3mg/l)
Reticulócito	Citometria automatizada	25000 a 10000mm <sup>3</sup>
Hematócrito	Citometria automatizada	41.00 a 54.00 %
Hemoglobina	Citometria automatizada	Homem: < 13g/dl Mulher: 12g /dl

Quadro 1 – Exames bioquímicos segundo método e valores de referência

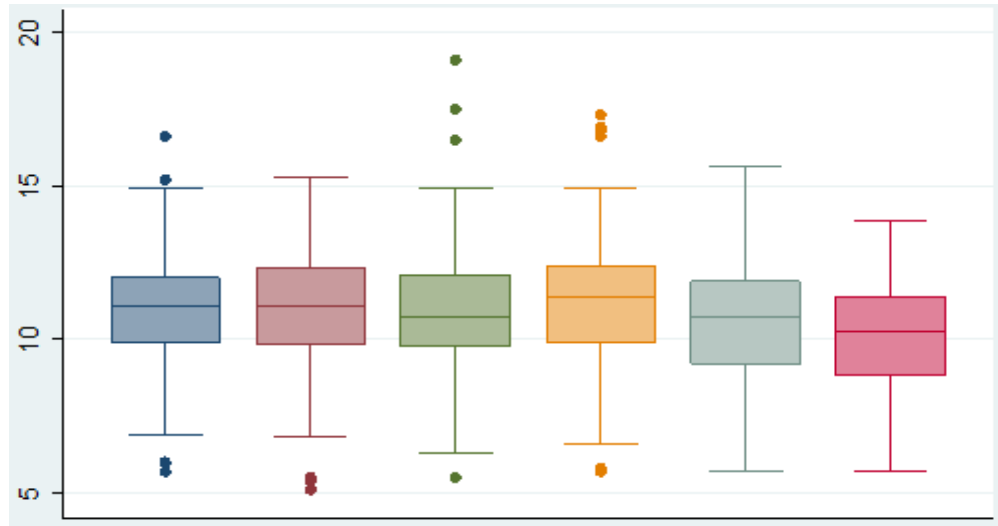


Figura 1 - Níveis de hemoglobina mensal de pacientes com anemia em hemodiálise no período de Janeiro a Junho. São Luís (MA) 2009

## Tabelas

Tabela 1 - Características Sociodemográficas de pacientes com anemia em hemodiálise no período de Janeiro a Junho. São Luís (MA) 2009

Variáveis	n	%
<b>Idade (anos)</b>	47,52 ( $\pm$ 13,98)	
<b>Sexo</b>		
Feminino	73	49,66
Masculino	74	50,34
<b>Cor da Pele</b>		
Parda	77	52,38
Preta	31	21,09
<b>Classificação Socioeconômica (CCEB)</b>		
Classes B2 e C	40	28,57
Classes D e E	77	55,00
<b>Escolaridade</b>		
$\leq$ 8	100	68,03
$\geq$ 9	47	31,97
<b>Origem</b>		
Capital	50	34,72
Interior	91	63,19
Outros	3	2,08
<b>Tabagismo</b>		
Sim	139	94,56
Não	8	5,44
<b>Etilismo</b>		
Sim	136	92,52
Não	11	7,48



Tabela 2 - Características Clínicas de pacientes com anemia em hemodiálise no período de Janeiro a Junho. São Luís (MA) 2009

<b>Variáveis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Tempo de Hemodiálise (meses)</b>	29 (7-354)	
<b>Doença de Base</b>		
Hipertensão	52	37,41
GNC	21	15,11
Diabetes Mellitus	34	24,46
Pielonefrites	2	1,44
Síndrome Nefrótica	30	21,58
<b>HAS</b>		
Sim	129	87,76
Não	18	12,24
<b>DM</b>		
Sim	47	32,41
Não	98	67,59
<b>DCV</b>		
Sim	37	26,06
Não	105	73,94
<b>Asma</b>		
Sim	2	1,36
Não	145	98,64

Tabela 3 - Comportamento da Hemoglobina de pacientes com anemia em hemodiálise no período de Janeiro a Junho. São Luís (MA) 2009

<b>Hemoglobina</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Sempre baixa	21	14,29
Sempre no Alvo	1	0,68
Sempre Alta	3	2,04
Variando Baixo	35	23,81
Variando Baixo	21	14,29
Variando Alto	66	44,90

Tabela 4 - Exames laboratoriais e parâmetros clínicos de pacientes com anemia em hemodiálise no período de Janeiro a Junho. São Luís (MA) 2009

VARIÁVEIS*	1º MÊS	2º MÊS	3º MÊS	4º MÊS	5º MÊS	6º MÊS
Hemoglobina	10,92±2,01	11,03±1,98	10,98±2,02	11,33±2,06	10,55±1,97	10,12±1,75
Hematócrito	33,91±6,15	34,47± 6,28	32,98± 6,10	33,54± 6,15	31,97± 6,52	31,15±5,39
Reticulócitos	34,5 (4,5-111,2)	37,2 (2,8-106,5)	24,2 (4,2-98,7)	32,7 (5,1-88,4)	27,2 (5-123)	29,8 (3,9-88,8)
PCR	0,3 (0,02-9,99)	0,37 (0,03-9,71)	0,53 (0,03-9,14)	0,52 (0,03-8,64)	0,46 (0,03-9,99)	0,31 (0,02-6,57)
Ferro Sérico	67,5 (24-213)	62,0 (14-259)	64,0 (18-298)	72,5 (13-184)	65,0 (11-237)	62,0 (19-219)
Ferritina	502,25 (18,2-2590,7)	479,9 (21-2779,3)	584,8 (45,4- 2000)	547,1 (35,2-2000)	532 (17,9-2000)	378,4 (17,6-3259)
S Transferrina	40,60 (10,16-135,41)	34,22 (6,97- 154,25)	39,89 (8,24-139,40)	42,94 (7,10- 128,31)	39,65 (7,26-260,58)	39,04 (10,58-132,95)
IMC	21,80±3,48	21,77±3,42	21,82±3,41	21,74±3,42	21,81±3,45	21,87±3,50
PAS	138,86±23,40	142,14±23,54	143,57±22,10	144,63±22,33	140,08±23,85	138,77±22,58
PAD	82,68±10,16	83,90±11,49	84,14±11,58	83,57±16,04	82,80±12,53	83,03±11,12
Leucócitos	5,6 (2,4-33,7)	5,3 (1,1-31)	5,4 (1,9-31,2)	5,8 (2,5-32,7)	5,6 (2,7-35,4)	5,8 (2,5-10,6)
Infecção (%)	2,46%	2,44	3,25	1,64	2,44	2,46
Internação (%)	3,25%	2,44	1,63	2,44	3,25	1,63
História de Sangramento (%)	0,81%	1,63	0,81	0,81	2,44	1,63
Acesso-Fístula (%)	94,17%	94,96	95,83	95,00	96,67	96,67
Intercorrências (%)	4,07%	4,88	5,69	3,26	3,26	3,26
Dose de EPO (u/Peso/Sem,)	180,74 (51,02-521,73)	184,61 (49,87-518,35)	177,77 (50-517,24)	170,21 (50,50-510,63)	169,25 (50,95-511,72)	178,44 (50,69- 518,35)
IECA (%)	56,10%	56,91	57,72	57,72	63,41	61,48
BRA (%)	6,50%	7,32	7,32	5,69	4,07	4,07
Estatina (%)	5,69	6,50	6,56	6,50	9,76	9,02
Uso Ferro (%)	75,61%	69,11	72,36	67,48	70,73	72,36
Adm Efetiva EPO (%)	76,67%	77,78%	75,00%	75,00	76,47	77,31

Tabela 5 - Análise não ajustada das características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes com anemia em hemodiálise no período de Janeiro a Junho. São Luís (MA) 2009

<b>Variáveis</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>IC</b>	<b>p</b>
Sexo (masculino vs feminino)	-2,423	-4,820 – -0,027	0,047
Idade (anos)	-0,078	-0,159 – -0,002	0,059
HAS (sim vs não)	2,257	-1,194 – 5,709	0,200
DCV (sim vs não)	-0,825	-1,782 – 0,132	0,091
IMC	-0,478	-0,857 – 0,010	0,013
PAS	0,039	-0,003 – 0,082	0,068
PAD	0,004	-0,016 – 0,098	0,158
PCR	0,680	-0,150 – 1,511	0,108
Ferritina	0,002	0,000 – 0,004	0,141
Ferro	0,018	-0,006 – 0,041	0,142
SATA(%)	0,049	0,008 – 0,089	0,018
Suplementação de ferro (sim vs não)	1,595	-0,322 – 3,503	0,103
Infecção (sim vs não)	5,069	0,370 – 9,768	0,034
Dose eritropoetina (U/kg/semana)	0,098	0,009 – 0,047	0,004

Tabela 6 - Análise ajustada das Características Clínicas e Laboratoriais de pacientes com anemia em hemodiálise no período de Janeiro a Junho. São Luís (MA) 2009

<b>Variáveis</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>IC</b>	<b>p</b>
Sexo (masculino vs feminino)	-2,319	-3,440 – -1,198	0,000
Idade (anos)	-0,036	-0,078 – 0,005	0,086
DCV (sim vs não)	-0,933	-1,464 – -0,402	0,001
IMC	-0,147	-0,332 – 0,037	0,118
PAS	0,036	0,007 – 0,0656	0,014
PAD	0,020	-0,033 – 0,073	0,462
PCR	0,341	-0,013 – 0,697	0,060
Ferritina	0,000	-0,001 – 0,001	0,843
Ferro	-0,026	-0,061 – 0,008	0,137
SATA(%)	0,092	0,038 – 0,146	0,001
Suplementação de ferro (sim vs não)	2,104	0,941 – 3,267	0,000
Infecção (sim vs não)	3,446	0,127 – 6,765	0,042
Dose eritropoetina (U/kg/semana)	0,023	0,015 – 0,031	0,000

## Referências

1. National Kidney Foundation (NKF). KDOQI: clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kid Dis.* 2002; 39: S1-26.
2. National Kidney Foundation (NKF). KDOQI.CKD: Common, harmful, and treatable – world kidney day. *Am J Kid Dis.* 2007; 49(2): 175-179.
3. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol.* 2004; 3: S1-49.
4. Romão, JJE. Doença renal crônica: definições, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol.* 2004.
5. National Kidney Foundation (NKF). KDOQI: clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37[Suppl 1]: S182-238.
6. Singh AK, Szczech L, Tang KL. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2085-2098.
7. Sales MM. Anemia nos pacientes renais crônicos em tratamento hemolítico no HUUFMA [Monografia]. São Luís: Universidade Federal do Maranhão; 2007.
8. Daugirvas JT, Blake PG, Ing TS. Manual de diálise. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
9. National Kidney Foundation (NKF). KDOQI: clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47: S11-145.
10. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretrizes para tratamento da anemia no paciente com doença renal crônica. *J Bras Nefrol.* 2007; 29(4 Supl 4).
11. Bastos MG. Anemia e progressão da doença renal crônica. *J Bras Nefrol.* 2006; 28 (3 Supl 2): 18-1.
12. Abensur H. Anemia da doença renal crônica. *J Bras Nefrol.* 2004; 26(3): 26-28.
13. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2071.
14. Singh AK, Choir I, Corwin HL. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J of Med.* 2007; 357(10): 965-976.
15. Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Censo Geral 2008* [acesso em 2008 Out. 10]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/Censo/2008/censoSBN2008.pdf>.
16. Gilbertson DT, Ebben JP, Foley RN. Hemoglobin level variability: associations with mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 133.

17. Strippoli GF, Craig JC, Manno C, Schena FP. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 3154.
18. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med*. 1989; 111: 992.
19. Canziani MEF et al. Deficiência de ferro e anemia na doença renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2006; 27(2): 86-90.
20. Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis*. 1995; 26: 41.
21. Fishbane S, Lynn RI. The efficacy of iron dextran for the treatment of iron deficiency in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 1995; 44: 238.
22. Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, Maesaka JK. The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7: 2654.
23. Abensur H, Bastos MG; Canziani MEF. Aspectos atuais da anemia na doença renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2006; 28(2): 103-107.
24. Lacson EJ, Ofsthun N, Lazarus JM. Effect of variability in anemia management on hemoglobin outcomes in ESRD. *Am J Kidney Dis*, 2003; 41: 111.
25. Ebben JP, Gibertson DT, Foley RN, Collins AJ. Hemoglobin level variability: Associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; (2): 205-10.
26. Fishbane S, Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int*. 2005; 68: 1337.
27. Collins AJ et al. EPO Adjustments in patients with elevated hemoglobin levels: provider practice patterns compared with recommended practice guidelines. *Am J kidney Dis*. 2007; 49(1): 135-142.
28. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). 2009. [acesso em 2009 Set. 15]. Disponível em: [www.cdc.gov/nchs/nhsnes.htm](http://www.cdc.gov/nchs/nhsnes.htm).
29. Bastos K et al. Variabilidade da hemoglobina e hospitalização em pacientes com doença renal crônica em programa dialítico em uso de epoetina alfa. *J Bras Nefrol* [periodico na Internet]. 2008 [acesso em 2009 Set 15]; 30(4): 272-9. Disponível em: [www.cdc.gov/nchs/nhsnes.htm](http://www.cdc.gov/nchs/nhsnes.htm).
30. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC et al. Recombinant human erythropoietin in anemic , patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med*. 1989; 111: 992-1000.
31. Levin A The treatment of anemia in chronic kidney disease: understandings in 2006. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007; 16: 267-271.

32. Yang W, Israni RK, Brunelli SM, Joffe MM, Fishbane S, Feldman HI. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 3164-70.
33. Fishbane S, Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int.* 2005; 68: 1337-43.
34. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC: Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of explained anemia. *Blood.* 2004; 104(8): 2263-8.
35. Chaves PH, Ashar B, Guralnik J et al: Looking at the relationship between hemoglobin concentration and prevalent mobility difficulty in older women. Should the criteria currently used to define anemia in older people be reevaluated? *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50(7): 1257-6.
36. Dellanna F, Hetzel GR, Backus G et al. Hb-variation in ESRD patients-association between risk factors and ESA dose [abstract SA-PO028]. In: *Presented at American Society of Nephrology Annual Congress; 2006 Nov 14–19; San Diego, USA; 2006.*
37. Chang JW, Yang WS, Min WK, Lee SK, Park JS, Kim SB. Effects of simvastatin on high-sensitivity c-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(6): 1213-7.
38. Auerbach MA, Winchester J, Wahab A et al. A randomized Trial of three iron dextran infusion methods for anemia in EPO-treated dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31: 81-6.
39. Tielemans CL, Enclud CM, Wens R ET AL. Critical role of iron overload in the increased susceptibility of haemodialysis patients to bacterial infections: beneficial effects of desferrioxamine. *Nephrol Dial Transplant.* 1989; 4: 883-7.
40. Hoen B, Kessler M, Hestin D et al. Risk factors for bacterial infections in chronic haemodialysis adult patients: a multicentre prospective survey. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 377-81.
41. Canziane MEF, Bastos MG, Bregman R, Pecoits RF, Tomiyama C, Draibe AS et al. Determinante da ocorrência de anemia. *J Bras Nefrol.* 2007.
42. Locatelli F, Pisoni RL, Akizawa T et al. Anemia management for hemodialysis patients: kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI) guidelines and dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) findings. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: S27-33.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência a Saúde. Departamento de Sistemas e Redes de Assistência. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas:** medicamentos excepcionais. Brasília, DF: MS ; 2002.
44. Patients Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 975-84.
45. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Gillespie BW et al. International variation in vitamin prescription and association with mortality in the dialysis outcomes and practice patterns (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: 293-9.

46. Khurana A, Nickel AE, Narayanan M et al. Effect of hepatitis C infection on anemia in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2008;12: 94-9.
47. Besarab A et al. The effects of normal as compared with low hematocrits values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N. Engl. Med.* 1998; 339: 584-90.
48. Ajuria L, Levin A, Mendelssohn D, Muirhead N, Murphy B, Plante RK, Posen G, Wells GA. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int.* 2000; 58: 1325-35.
49. Collins AJ, Brenner RM, Ofman JJ, Chi EM, Stuccio-White N, Krishnan M et al. Epoetin alfa use in patients with ESRD: an analysis of recent US prescribing patterns and hemoglobin outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46: 481-8.
50. McCullough PA, Brown WW, McGill JB, Collins AJ, Chen SC, Singh AK et al. For the KEEP Investigators. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk factor ; results from the Kidney Evaluation Program (KEEP). *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(3): 424A.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, conclui-se que:

- a) foi observado um alto índice de instabilidade de hemoglobina (83%), embora tenha se excluído os fatores relacionados ao paciente e os eventos intercorrentes. No grupo instável houve predominância dos padrões de variação AA(44,9%) e BA/Hb( 23,8%);
- b) os fatores relacionados com a variabilidade da hemoglobina foram: sexo, DCV, Saturação de transferrina, suplementação de ferro e dose de eritropoetina;
- c) o sexo masculino teve efeito protetor para alterações no comportamento da hemoglobina. A média de idade da população foi de 47,5 anos. Quanto à classificação econômica 68% da população encontravam-se nas classes D e E sendo sua maioria procedente do interior do estado e tendo estudado menos de nove anos. O tempo de segmento em hemodiálise foi de vinte nove meses. A Hipertensão e Diabetes foram as principais responsáveis pelo declínio da função renal.



## REFERÊNCIAS

- 1 NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. KDOQI: common, harmful, and treatable – world kidney day. **American Journal of Kidney Diseases**, Washington, v. 49, n. 2, p. 175-179, 2007.
- 2 NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. KDOQI: clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 39, p. 1-266, 2002. Supl.
- 3 SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Doença Renal Crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 3, p. 1-49, 2004. Supl.
- 4 SALES, Michelle Margan. **Anemia nos pacientes renais crônicos em tratamento hemolítico no HUUFMA**. 2007. 48 f. Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2007.
- 5 DAUGIRVAS, J. T.; BLAKE, P. G.; ING, T. S. **Manual de diálise**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- 6 NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. KDOQI: clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 47, S11-45, 2006.
- 7 NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. KDOQI: clinical practice guidelines for Anemia of chronic kidney disease: update 2000. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 37, S182-S238, 2001. Supl 1.
- 8 SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Diretrizes para tratamento do paciente com doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 29, n. 4, 2007. Supl. 4.
- 9 SINGH, Ajay K.; SZCZECZ, Lynda; TANG, Kezhen L.. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. **New England Journal of Medicine**, v. 355, p. 2085-2098, 2006.
- 10 BASTOS, Marcus G. Anemia e progressão da doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 28, n. 3, p. 18-21, set. 2006. Supl. 2.
- 11 SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Censo SBN 2008. **Censo Geral 2008**. Disponível em: <<http://www.sbn.org.br/Censo/2008/censoSBN2008.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2008.
- 12 BATISTA, P. B. P.; LOPES, A. A. Association between attributed cause of end stage renal disease and risk of death in brazilian patients receiving renal replacement therapy. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 39, p. 266- 268, 2002.
- 13 ESCHBACH, J. W.; KORN, D.; FINCH, C. A. 14C cyanate as a tag for red cell survival in normal uremic man. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 89, p. 823-828, 1977.

- 14 JACOBSON, L. O. et al. Role of the kidney in erythropoiesis. **Nature**, v. 179, p. 633-634, 1957.
- 15 COLLINS, A. J.; EBBEN, M. A. J. A. Impact of hematocrit on morbidity and mortality. **Nephrol**, v. 20, p. 345-349, 2000.
- 16 CANZIANI, Maria Eugênia Fernandes et al. Deficiência de ferro e anemia na doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 27, n. 2, p. 86-90, jun. 2006.
- 17 BASTOS, Kleiton; LACSON JUNIOR, E.; OFSTHUN, N. Effect of variability in anemia management on hemoglobin outcomes in ESRD. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 41, p. 111-24, 2003.
- 18 FISHBANE, S.; BERNS, J. S. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. **Kidney International**, v. 68, p. 1337-1343, 2005.
- 19 BASTOS, Kleiton et al. Variabilidade da hemoglobina e hospitalização em pacientes com doença renal crônica em programa dialítico em uso de epoetina alfa. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 30, n. 4, p. 272-9, 2008.
- 20 ABENSUR, Hugo. Anemia da doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, n. 3, p. 26-28, ago. 2004.
- 21 ROMÃO JÚNIOR, J. E. Doença renal crônica: definições, epidemiologia e classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. 2004.
- 22 COMISSÃO REGIONAL DE NEFROLOGIA (São Paulo). Centro de Informática da Escola Paulista de Medicina. Idade, sexo e diagnóstico dos pacientes em diálise na Grande São Paulo. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 16, n. 2, p. 83-86, 1994.
- 23 KIRSZTAJN, G. M; BASTOS, M. G. Proposta de rastreamento da doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 29, p.18-22, 2007. Supl.
- 24 PASSOS, V. M.; BARRETO, S. M.; LIMA, M. F. Costa. Detection of renal dysfunction based on serum creatinine levels in a Brazilian community: the Bambui Health and Ageing Study. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 36, p. 393-340, 2003.
- 25 JACOBSON, L. O.; NAETS, Jean-Pierre. The role of the kidney in erythropoiesis. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 39, n. 1, p. 102-110, 1960.
- 26 LOGE, J. P.; LANGE, R. D.; MOORE, C. V. Characterization of the anemia associated with chronic renal insufficiency. **American Journal of Medicine**, v. 24, p. 4-18, 1958.
- 27 NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY. 2009. Disponível em: <[www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm](http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm)>. Acesso em: 14 set. 2009.
- 28 WINEARLS, C. G. et al. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. **Lancet**, v. 2, p. 1175-1178, 1986.

- 29 METRA, M. et al. Improvement in exercise capacity after correction of anemia in patients with end-stage renal failure. **American Journal of Cardiology**, v. 68, p. 1060-106, 1991.
- 30 ACCHIARDO, S. R. et al. Evaluation of hemodialysis patients treated with erythropoietin. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 17, p. 290-294, 1991.
- 31 POWE, N. R. et al. Effect of recombinant erythropoietin on hospital admissions, readmissions, length of stay, and costs of dialysis patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 4, p.1455-1465, 1994.
- 32 REVICKI, D. A. et al. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 25, p. 548-554, 1995.
- 33 FELLNER, S. K. et al. Cardiovascular consequences of the correction of the anemia of renal failure with erythropoietin. **Kidney International**, v. 44, p.1309-1315, 1993.
- 34 ESCHBACH, J. W. et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 111, p. 992-1000, 1989.
- 35 ACCHIARDO, S. R.; BUUR, T.; LUNDBERG, M. Secondary effects of erythropoietin treatment on metabolism and dialysis efficiency in stable hemodialysis patients. **Clinical Nephrology**, v. 34, n. 5, p. 230-235, 1990.
- 36 EVANS, R. W. et al. For the Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. **Journal of the American Medical Association**, v. 263, p. 825-830, 1990.
- 37 MARSH, J. T. et al. Treatment improves brain cognitive function in anemic dialysis patients. **Kidney International**, v. 39, p. 155-156, 1991.
- 38 EVANS, R. W. Recombinant human erythropoietin and the quality of life end-stage renal disease patients: a comparative analysis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 18, p. S62-S70, 1991. Supl 1.
- 39 COLLINS, A. J.; EBBEN, M. A. J. A. Influence of target hemoglobin in dialysis patients on morbidity and mortality. **Kidney International**, n. 80, p. 44-48, maio 2002. Suplemento.
- 40 WIZEMANN, V.; KAUFMANN, J.; KRAMER, W. Effect of erythropoietin on ischemia tolerance in anemic hemodialysis patients with confirmed coronary artery disease. **Nephron**, v. 62, p. 161-165, 1992.
- 41 KAUPKE, C. J.; KIM, S.; VAZIRI, N. D. Effect of erythrocyte mass on arterial blood pressure in dialysis patients receiving maintenance erythropoietin therapy. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 4, p.1874-1878, 1994.
- 42 LEVIN, A. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 27, p.347-354, 1996.

- 43 FOLEY, R. N. et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 28, p.53-61, 1996.
- 44 HARNETT, J. D, et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. **Kidney International**, v. 47, p. 884-890. 1995.
- 45 PARFREY, P. S. et al. Congestive heart failure in dialysis patients. **Archives of Internal Medicine**, v. 148, p.1519-1525, 1988.
- 46 SILBERBER, G. et al. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end stage renal disease. **Kidney International** , v. 36, p.286-290, 1989.
- 47 FOLEY, R. N. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. **Kidney International**, v. 47, p. 186-192, 1995.
- 48 FOWLER, N. O.; HOLMES, J. C. Blood viscosity and cardiac output in acute experimental anemia. **Journal of Applied Physiology**, v. 39, p. 453-456, 1975.
- 49 LEVIN, A. et al. O. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 34, p. 125- 134, 1999.
- 50 BRANNON, E. S et al.. The cardiac output in patients with chronic anemia as measured by the technique of right atrial catheterization. **Journal of Clinical Investigation**, v. 24, p.332-336, 1945.
- 51 COLLINS, A. J.; ELLEFSON, J. Association between hematocrit level and mortality in hemodialysis patients. Case study of the anemic patient. **Nephrology Nursing Journal**, v. 27, n. 2, p. 233-236, 2000.
- 52 BENZ, R. L. et al. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEEPO study). **American Journal of Kidney Diseases**, v. 34, p. 1089-1095, 1999.
- 53 CANADIAN ERYTHROPOIETIN STUDY GROUP. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. **British Medical Journal**, v. 300, p. 573-578, 1990.
- 54 XIA, H. et al. Hematocrit levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, p. 1309-1316, 1999.
- 55 CHURCHILL, D. N. et al. Probability of thrombosis of vascular access among hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 4, p. 1809-1813, 1994.
- 56 FRANKENFIELD, D. et al. For the ESRD Core Indicators Workgroup. Anemia management of adult hemodialysis patients in the U.S.:results from the 1997 ESRD Core Indicators Project. **Kidney International**, v. 57, p. 578-589, 2000.
- 57 BAILE, G. R. et al. Erythropoietin and iron use in peritoneal dialysis patients: report from the 1997 HCFA end-Stage Renal DiseaseCore Indicators Project. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 33, p. 1187-1189, 1999.

- 58 FISHBANE, S.; FREI, G. L.; MAESAKA, J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 26, p. 41-46, 1995.
- 59 TIELEMANS, C. L. et al. Critical role of iron overload in the increased susceptibility of haemodialysis patients to bacterial infections: beneficial effects of desferrioxamine. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 4, p. 883-887, 1989.
- 60 HOEN, B. et al. Risk factors for bacterial infections in chronic haemodialysis adult patients: a multicentre prospective survey. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 10, p. 377-381, 1995.
- 61 HOEN, B. et al. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 9, p. 869-876, 1998.
- 62 NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. KDOQI: clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 47, p. S54-S57, 2006. Suplemento.
- 63 SINGH, A. K. et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. **New England Journal of Medicine**, v. 355, p. 2085-2098, 2006.
- 64 NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. KDOQI: clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 30, p. S192-S240, 1997. Supl. 3.
- 65 NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. KDOQI: clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 37, p. S170-S173, 2001. Supl. 1.
- 66 CANADIAN ERYTHROPOIETIN STUDY GROUP: Erythropoietin for anaemia in haemodialysis patients: results of a maintenance study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 7, n. 8, p. 811-818, 1992.
- 67 LOCATELLI, F. et al: Revised european best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 19, p. Sii1-Sii47, 2004. Supl. 2.
- 68 ESCHBACH, J. W.; ADAMSON, J. W: Anemia of end-stage renal disease (ESRD). **Kidney International**, v. 28, p. 1-5, 1985.
- 69 GOODKIN, David A. The normal hematocrit cardiac trial revisited. **Seminars in Dialysis**, v. 22, n. 5, p. 495-502, set./out. 2009.
- 70 LOCATELLI, Francesco et al. Anemia and cardiovascular risk: the lesson of the create trial. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, p. 262-266, 2006.
- 71 CHOIR Investigators; CORWIN, H. L. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 10, p. 965-976, 2007.

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre esclarecido

Nº: \_\_\_\_\_

**Título: VARIABILIDADE DA HEMOGLOBINA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE**

Você está convidado(a) a participar, como voluntário(a) da pesquisa VARIABILIDADE DA HEMOGLOBINA EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS EM HEMODIÁLISE.

Esta pesquisa será realizada com pessoas que possuem doença renal crônica (DRC) e que realizam tratamento de hemodiálise no município de São Luís. O tema é variabilidade da hemoglobina. Este estudo é importante para detectar presença de anemia podendo já prevenir futuras doenças. Se concordar em participar da pesquisa você terá que responder um questionário com questões mistas, abertas e fechadas. Você será submetido ao exame físico, serão feitas perguntas sobre sua doença, coletada informação no seu prontuário conforme ficha protocolo. Sua participação não é obrigatória, e, a qualquer momento você poderá retirar seu consentimento. Sua recusa não acarretará prejuízos ao seu tratamento e/ou assistência, nem em sua relação com o pesquisador (a) ou com a Instituição. O exame físico, assim como as perguntas poderão trazer alguns desconfortos, você terá abertura para comunicar aos pesquisadores do projeto se deseja continuar ou não o procedimento. Os pesquisadores poderão oferecer a você mais informações sobre a doença, possíveis fatores de riscos e riscos cardiovasculares. Garantimos que suas informações pessoais não serão divulgadas, ou seja, ninguém saberá que você está nesta pesquisa a menos que você mesmo forneça tal informação. O (a) Sr(a) poderá solicitar informações durante todas as fases da pesquisa, inclusive após a publicação da mesma.

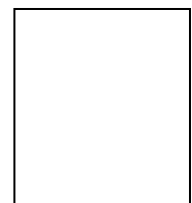
Embora o(a) Sr(a) venha a aceitar a participação nesta pesquisa, está garantindo que o(a) Sr(a) poderá desistir a qualquer momento, inclusive sem nenhum motivo, bastando para isso informar sua decisão, da maneira mais conveniente possível. Sua participação é voluntária, sem custo ou direito à remuneração. A participação na pesquisa não incorrerá em riscos ou prejuízos de qualquer natureza. Caso tenha alguma pergunta a respeito dos seus direitos ou queixas você deverá entrar em contato com o Prof. Dr. Natalino Salgado Filho ou Enfermeira Joyce Santos Lages responsáveis pela pesquisa pelo número 2109-1231 ou com o Comitê de Ética para Pesquisa em seres Humanos no Hospital Universitário Presidente Dutra, localizado na Rua Barão de Itapary, 227, Centro, São Luís (MA), CEP: 65020-070 ou pelo telefone 2109-1250.

São Luís, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Nome do Entrevistado: \_\_\_\_\_

Assinatura ou digital: \_\_\_\_\_

Nome do Entrevistador: \_\_\_\_\_



APÊNDICE B – Questionário de prevenção da doença renal crônica entre hipertensos e diabéticos em Unidades Básicas de Saúde do Município de São Luís – MA

**PESQUISA: Prevenção da Doença Renal Crônica entre Hipertensos e Diabéticos em Unidades Básicas de Saúde do Município de São Luís - MA**

<b>LOCAL:</b> _____ <b>DIA/TURNO:</b> ____/____/____ <b>DATA:</b> ____/____/____
--

**AValiação Socioeconômica de Pacientes em Hemodiálise**

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO**

1.Nome: _____		*Cód.
2. Sexo: (1) Masculino (2) Feminino	SEXO	<input type="checkbox"/>
3. Data de Nascimento: ____/____/____	DNASC	<input type="checkbox"/>
4.Endereço: _____		
5.Bairro: _____		
6.Telefone: _____		
7.Cidade: _____		
8. Origem: (1) São Luís (2) Interior (3) Outros	ORIGEM	<input type="checkbox"/>
9. Situação Conjugal: (1) Casado; (2) Solteiro; (3) União consensual; (4) Separado; (5) Outros	SITCONJ	<input type="checkbox"/>
10. Local da Hemodiálise (1) HU; (2) CENEFRON	LOCAL	<input type="checkbox"/>
11. Data de Início da HD (Mês/Ano): _____		

## DADOS DEMOGRÁFICOS, ECONÔMICOS E SOCIAIS

<p>12. Grau de instrução do paciente</p> <p>(0) Analfabeto/Primário Incompleto</p> <p>(1) Primário Completo/Ginásial Incompleto</p> <p>(2) Ginásial Completo/Colegial Incompleto</p> <p>(3) Colegial Completo/Superior Incompleto</p> <p>(5) Superior Completo</p> <p><i>OBS.: Primário corresponde hoje da 1ª a 4ª série do ensino fundamental (antigo primeiro grau), o ginásial da 5ª a 8ª série do ensino fundamental e o colegial corresponde ao antigo segundo grau.</i></p>	INSTR	<input type="checkbox"/>			
13. Cor da Pele do Paciente: (1) branca; (2) preta; (3) parda; 4) amarelo; (5) indígena; (6) não sabe	COR	<input type="checkbox"/>			
14. Total de moradores no domicílio (Nº): _____	NMORAD	<input type="checkbox"/>			
15. Tabagismo (6 meses) (1) Sim (2) Não	TAB	<input type="checkbox"/>			
16. Etilismo (6 meses) (1) Sim (2) Não	ETIL	<input type="checkbox"/>			
17. Posse de itens (Circular quadrado correspondente)					
	<b>Quantidade de Itens</b>				
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4 ou +</b>
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2
<b>Grau de Instrução do chefe da família</b>					
Analfabeto/Primário incompleto	Analfabeto/Até 3ª Série Fundamental				0
Primário Completo/Ginásial Incompleto	Até 4ª Série Fundamental				1
Ginásial Completo/Colegial Incompleto	Fundamental completo				2
Colegial Completo/Superior Incompleto	Médio completo				4
Superior completo	Superior completo				8
<b>Total de Pontos</b>					

Classificação **CEB** - Total de pontos para posse de itens

- (1) A1: 42-46      (2) A2: 35-41      (3) B1: 29-34  
 (4) B2: 23-28      (5) C1: 18-22      (6) C2: 14-17  
 (7) D: 8-13      (8) E: 0-7



**16. DOENÇA DE BASE**

(1) HAS (2) GNC (3) DM (4) PIELONEFRITE (5) SIND. NEFRÓTICA (6) OUTROS	DBASE	<input type="checkbox"/>
---	-------	--------------------------

**17. CO-MORBIDADES**

HAS (1) Presente (2) Ausente	HAS	<input type="checkbox"/>
DM (1) Presente (2) Ausente		
DCV (1) Presente (2) Ausente	DCV	<input type="checkbox"/>
TIPO DCV (1) Doença da Artéria Coronária; (2) AVE; (3) Insuficiência Vascular Periférica; (4) ICC; (5) Miocardiopatia; (6) Arritmias; (7) Antecedentes de cirurgia cardíaca. Outros: _____	TIPODCV	<input type="checkbox"/>
DPOC: (1) Presente (2) Ausente	DPOC	<input type="checkbox"/>
ASMA: (1) Presente (2) Ausente	ASMA	<input type="checkbox"/>
DOENÇA HEPÁTICA: (1) Presente (2) Ausente		
HISTÓRIA DE SANGRAMENTO: (1) Presente (2) Ausente Local: _____ Início: _____	HISTSANG	<input type="checkbox"/>
OUTRAS CO-MORBIDADES: (1) Presente (2) Ausente Quais? _____	OUTCOM	<input type="checkbox"/>

**18. MEDICAÇÕES EM USO**

BRA (1) Utiliza (2) Não utiliza Dose x Frequência: _____ x _____	BRA	<input type="checkbox"/>
IECA: (1) Utiliza (2) Não utiliza Dose x Frequência: _____ x _____	IECA	<input type="checkbox"/>
FERRO: (1) Utiliza (2) Não utiliza Dose x Frequência: _____ x _____	FERRO	<input type="checkbox"/>
BICARBONATO DE SÓDIO: (1) Utiliza (2) Não utiliza Dose x Frequência: _____ x _____	BICNA	<input type="checkbox"/>
REPOSIÇÃO DE CÁLCIO: (1) Sim (2) Não Dose x Frequência: _____ x _____	REPCA	<input type="checkbox"/>

ESTATINA: (1) Utiliza (2) Não utiliza Dose x Frequência: _____ x _____	ESTAT	<input type="checkbox"/>
OUTROS MEDICAMENTOS: (1) Utiliza (2) Não utiliza Quais? _____		<input type="checkbox"/>
QUELANTE DO FÓSFORO: (1) Utiliza (2) Não utiliza Dose x Frequência: _____ x _____	QUELANTE	<input type="checkbox"/>
ANTICOAGULANTE: (1) Utiliza (2) Não utiliza Dose x Frequência: _____ x _____	ANTICOAG	<input type="checkbox"/>
AAS: (1) Utiliza (2) Não utiliza Dose x Frequência: _____ x _____	AAS	<input type="checkbox"/>
ERITROPOETINA HUMANA: (1) Utiliza (2) Não utiliza Via: _____ Dose x Frequência: _____ x _____	ERIT	<input type="checkbox"/>

### 19. ADMINISTRAÇÃO EFETIVA EPO

DOSES PRESCRITAS: (1) Sim (2) Não Quantas doses não foram feitas? _____	ADM EFET	<input type="checkbox"/>
--	----------	--------------------------

### 20. ARMAZENAMENTO

LOCAL ADEQUADO (geladeira 2° a 8°C/ sem exposição) (1) Sim (2) Não	ARMAZ	<input type="checkbox"/>
--	-------	--------------------------

APÊNDICE C – Questionário de acompanhamento de pacientes em hemodiálise na cidade de São Luís-MA

<b>LOCAL:</b> _____ <b>DIA/TURNO:</b> ____/____/____ <b>DATA:</b> ____/____/____ <b>VISITA:</b> _____ <b>IDENTIFICAÇÃO</b>
--

<b>INFECÇÃO:</b> (1) Presente (2) Ausente Especificar _____	INFECC	<input type="checkbox"/>
<b>PROCEDIMENTOS</b> (1) bypass de artéria coronária (2) angioplastia coronária (3) bypass de artéria de membros inferiores (4) procedimentos envolvendo o local de acesso vascular		<input type="checkbox"/>
<b>INTERCORRÊNCIAS</b> (1) arritmias (2) trombose em locais de acesso venoso (3) queixas de dor no peito durante a hemodiálise (4) claudicação intermitente de MMII (5) dor em repouso de MMII (6) perda da fístula	PROC	<input type="checkbox"/>
<b>HISTÓRIA DE SANGRAMENTO:</b> (1) Presente (2) Ausente Local: _____ Início: _____	HIST SANGR	<input type="checkbox"/>
<b>OUTRAS INTERCORRÊNCIAS:</b> (1) Presente (2) Ausente Especificar _____	OUT INTER	<input type="checkbox"/>
<b>ANTICOAGULANTE:</b> (1) Presente (2) Ausente Dose x Frequência: _____ x _____	ANTICOAG	<input type="checkbox"/>
<b>BRA:</b> (1) Utiliza (2) Não utiliza Dose x Frequência: _____ x _____	BRA	<input type="checkbox"/>
<b>IECA:</b> (1) Utiliza (2) Não utiliza Dose x Frequência: _____ x _____	IECA	<input type="checkbox"/>
<b>FERRO:</b> (1) Utiliza (2) Não utiliza Dose x Frequência: _____ x _____	FERRO	<input type="checkbox"/>
<b>BICARBONATO DE SÓDIO:</b> (1) Utiliza (2) Não utiliza Dose x Frequência: _____ x _____	BICNA	<input type="checkbox"/>
<b>REPOSIÇÃO DE CÁLCIO:</b> (1) Sim (2) Não Dose x Frequência: _____ x _____	REPCA	<input type="checkbox"/>

ESTATINA: (1) Utiliza (2) Não utiliza Dose x Frequência: _____ x _____	ESTAT	<input type="checkbox"/>
OUTROS: (1) Utiliza (2) Não utiliza Quais? _____	OUTROS	<input type="checkbox"/>
ERITROPOETINA HUMANA: (1) Utiliza (2) Não utiliza Via: _____ Dose x Frequência: _____ x _____	ERIT	<input type="checkbox"/>
ADMINISTRAÇÃO EFETIVA EPO Doses prescritas: (1) Sim (2) Não Quantas doses não foram feitas? _____	ADMEFE	<input type="checkbox"/>
ARMAZENAMENTO ADEQUADO (geladeira 2° a 8°C / sem exposição): (1) Sim (2) Não	ARMAZ	<input type="checkbox"/>
INTERNAÇÃO: (1) Sim (2) Não Quantas vezes internou no mês? _____ Quantos dias ficou internado? _____	INTERN	<input type="checkbox"/>
TRANSFUSÃO SANGUÍNEA: (1) Sim (2) Não Número de bolsas? _____	TRANF	<input type="checkbox"/>
ACESSO: (1) Fístula (2) Cateter	ACESSO	<input type="checkbox"/>

<b>EXAMES LABORATORIAIS</b>						
<b>DATA</b>						
<b>Pressão arterial</b>						
<b>Ureia Pré</b>						
<b>Ureia Pós</b>						
<b>Creatinina</b>						
<b>Cálcio</b>						
<b>Fósforo</b>						
<b>TGP / ALT</b>						
<b>Glicose</b>						
<b>Potássio</b>						
<b>Hemáceas</b>						
<b>Hemoglobina</b>						
<b>Hematócrito</b>						
<b>VCM</b>						
<b>HCM</b>						
<b>CHCM</b>						
<b>CHR/Contagem reticulócitos</b>						
<b>Leucócito</b>						
<b>Albumina</b>						
<b>Transferrina</b>						
<b>Ferritina</b>						
<b>Ferro Sérico</b>						
<b>Fosfatase Alcalina</b>						
<b>Proteínas totais</b>						
<b>Globulina</b>						
<b>Acido úrico</b>						
<b>PTH</b>						
<b>Alumínio</b>						
<b>Colesterol</b>						
<b>Triglicerídeos</b>						
<b>HBsAg</b>						
<b>Anti HCV</b>						
<b>Anti HBs</b>						
<b>Anti HIV</b>						
<b>Kt/v</b>						
<b>Calcio/Fósforo</b>						
<b>PCRus</b>						
<b>CAT</b>						
<b>Fração de ejeção</b>						
<b>RDW (Hemograma - Reticulócitos)</b>						

## ANEXO A - Parecer consubstanciado



Universidade Federal do Maranhão  
Hospital Universitário  
Diretoria Adjunta de Ensino, Pesquisa e Extensão  
Comitê de Ética em Pesquisa

**PARECER CONSUBSTANCIADO**

Nº. do Parecer: 232/2008

Nº do Protocolo: 004150/2008-50

Data de Entrada no CEP: 11/09/2008

**TRABALHO PARA APRESENTAÇÃO EM CONGRESSO**

Data da Assembléia: 19/09/2008

Parecer: APROVADO

**I - Identificação:**

Título do projeto:

Variabilidade da hemoglobina em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise no município de São Luís (MA).

Identificação do Pesquisador Responsável:

Prof. Dr. Natalino Salgado Filho

Identificação da Equipe executora:

Natalino Salgado Filho, Alcione Miranda, Joyce Santos Lages, Priscila Bugarin, Mayara Araújo.

Instituição onde será realizado:

Hospital Carlos Macieira, Pro- Renal- Centro de Tratamento de Doenças Renais, Centro de Nefrologia do Maranhão Ltda, HUUFMA - Presidente Dutra- Serviço de Nefrologia.

Área temática:

III

Área temática:

III

Área temática:

III

**II - Objetivo:**

Geral: Caracterizar do ponto de vista clínico, laboratorial e sócio-demográfico pacientes portadores de doença renal crônica em hemodiálise com anemia em São Luís - MA.

**III - Sumário do projeto:**

O protocolo de pesquisa é um projeto de pesquisa com fins científicos, estando estruturado da seguinte forma: folha de rosto; folha de identificação, sumário, introdução, justificativa do estudo, objetivo, material e método, cronograma das atividades, recursos necessários, resultados esperados, apêndice I (TCLE) e Apêndice II (ficha de protocolo), referências e currículo lattes da equipe executora.

Será realizada um estudo transversal prospectivo, no qual serão estudadas pacientes portadores de doença renal crônica em hemodiálise no período de outubro de 2008 a fevereiro de 2009 em três unidades assistenciais para realização de hemodiálise. Faria parte do estudo todos os pacientes em hemodiálise por mais de 6 meses > de 18 anos, conscientes numericamente capazes de se comunicarem e que aceitem a participarem mediante assinatura do TCLE.

Serão coletadas dados de identificação demográfico, socioeconômico, co-morbidades, historia clínica, cirurgia de grande porte (últimos 6 meses), consulta médica, avaliação laboratorial, entre outro. Os questionários serão aplicados e preenchidos pela equipe executora.

Os pacientes cora valor de hemoglobina < 11g/ de O<sup>3</sup> e < 12g/ de O e hematócimo < 33% (moel ativo p/ correção de anemia, serão considerados anêmico (critérios de KDOQI).

**IV- Comentários do relator:**

O projeto com apreciação possui relevância científica, está adequadamente estruturado, com fundamentação teórica atualizada, metodologia clara e consoante com os objetivos,

detalhando o método estatístico, cronograma de atividade adequado. Com relação ao orçamento apresentado como recursos necessários não detalha os valores em reais conforme (Res. CNS N. 196/96 VI.2j).

O TCLE está redigido em item, redação com termos técnicos inadequados para compreensão do sujeito da pesquisa, não foi esclarecido o direito do sujeito da pesquisa em copia do TCLE, também não fica claro que a sua desistência não acarreta prejuízo, do mesmo modo da colocação do endereço do CEP não esclarece suficientemente o direito de se dirigir ao mesmo em caso de duvida e/ou eventuais queixas e/ou denúncias.

De acordo com a Res. 196/96 do CNS/MS as pendências foram atendidas.

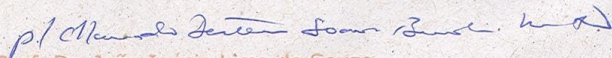
#### V - Parecer Consubstanciado do CEP:

Deste modo, de acordo com o relato acima exposto, o protocolo 004150/2008 referente ao Trabalho para apresentação em congresso sob o título "Variabilidade da hemoglobina em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise no município de São Luís (MA)", é considerado por este CEP como **APROVADO**.

Relatórios parciais (um por ano) devem ser apresentados ao CEP-HUUFMA, sendo o primeiro para 14/11/2009, ou se houver algum evento adverso, emenda ou alteração no protocolo. O relatório final deve ser entregue, acompanhado de cópia do trabalho final gravado em CD ROM.

OBS: Este parecer se refere só à forma como o projeto dessa pesquisa foi desenhado e foi protocolado junto ao CEP, não dando nenhum respaldo à pesquisa para fins de publicação ou apresentação em congresso, bancas ou outros eventos científicos. Para isto, o pesquisador deve solicitar o Parecer Consubstanciado Aprovando Relatório de Pesquisa ou o Parecer Consubstanciado Aprovando a finalização da Pesquisa.

São Luís, MA, 14 de janeiro de 2008.

  
Prof. Dr. João Inácio Lima de Souza  
Coordenador do CEP-HUUFMA  
*Ethica homini habitat est*

## ANEXO B - Normas para publicação

Revista: RENAL FAILURE

**2008 Impact Factor: 0.657**

© Thomson Scientific, Journal Citation Reports®, 2009

While concentrating on acute renal injury and its consequence, *Renal Failure* also addresses advances in the fields of chronic renal failure, hypertension, and renal transplantation. Bringing together both clinical and experimental aspects of renal failure, this publication presents timely, practical information on pathology and pathophysiology of acute renal failure; nephrotoxicity of drugs and other substances; prevention, treatment, and therapy of renal failure; renal failure in association with transplantation, hypertension, and diabetes mellitus.

---

### Abstracting & Indexing

**Abstracted and/or Indexed in:** Academic Search Complete, Biomedical Reference Collection: Comprehensive, Biochemistry and Biophysics Citation Index, Biological Abstracts, BIOSIS Full Coverage Shared, BIOSIS Previews, Chemical Abstracts, Current Contents/Clinical Medicine, Derwent Drug File, EMBASE, ETOH, Journal Citation Reports/Science Edition, PASCAL, PopLine, PubMed/MedLine, SciSearch, SCOPUS, SIIC

---

### Instructions for Authors

**\*\*\*Note to Authors:** please make sure your contact address information is clearly visible on the **outside** of all packages you are sending to Editors.\*\*\*

### Aims and Scope

*Renal Failure* will publish manuscripts dealing with biochemical, clinical, or therapeutic aspects of uremia. However, the journal will give particular emphasis to papers dealing with all aspects of acute renal failure - experimental models, pathophysiology, prevention and management, basic or clinical studies on renal function in the critically ill, and drug nephrotoxicity.

### Submission of Manuscripts

Manuscripts should be submitted to Renal Failure's Electronic Submissions and Peer Review Website: <http://mc.manuscriptcentral.com/lrnf>

We prefer to receive electronic files in Microsoft Word for the PC. Please submit all elements of your article - text, references, low-resolution figures, captions, and tables as separate documents. Name the Word files as: Renal Failure plus the last name of the lead author, the word Draft, and the date as six digits (Example: RenalFailure\_Smith\_Draft\_051504).

Journal article contributors release the copyright of their article to Informa Healthcare on signature of the Copyright Release Form; forms can be obtained by visiting <http://mc.manuscriptcentral.com/lrnf>, under the listing for Forms and Instructions. Please note that these forms are required and



must be signed and submitted during upload of the manuscript. We recognize that Government employees may not be authorized to release the copyright of their article. Authors are responsible for obtaining permission to reproduce copyrighted material from other sources. All accepted manuscripts, artwork, and photographs become the property of the publisher.

Please number manuscript pages consecutively throughout the paper. Authors should also supply a shortened version of the title suitable for the running head, not exceeding 50 character spaces. Each article should be summarized in an abstract of not more than 100 words.

### **Peer Review**

The Corresponding Author should recommend 3 potential reviewers upon submission of their manuscript. A proper e-mail address is required for each reviewer. All manuscripts are transmitted electronically for peer reviews. Peer reviewer identities are kept confidential, but the reviewers know author identities. Once the review process is completed successfully, authors will be notified of acceptance and given further instructions for submitting final files. Rejected manuscripts will not be returned to the author.

### **Declaration of interest**

It is the policy of all Informa Healthcare, to adhere in principle to the Conflict of Interest policy recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). (<http://www.icmje.org/index.html#conflict>)

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. It is the sole responsibility of authors to disclose any affiliation with any organization with a financial interest, direct or indirect, in the subject matter or materials discussed in the manuscript (such as consultancies, employment, paid expert testimony, honoraria, speakers bureaus, retainers, stock options or ownership, patents or patent applications or travel grants) that may affect the conduct or reporting of the work submitted. All sources of funding for research are to be explicitly stated. If uncertain as to what might be considered a potential conflict of interest, authors should err on the side of full disclosure.

All submissions to the journal must include full disclosure of all relationships that could be viewed as presenting a potential conflict of interest. If there are no conflicts of interest, authors should state that there are none. This must be stated at the point of submission (within the manuscript after the main text under a subheading "*Declaration of interest*" and where available within the appropriate field on the journal's Manuscript Central site). This may be made available to reviewers and will appear in the published article at the discretion of the Editors or Publisher.

If no conflict is declared, the following statement will be attached to all articles:

*Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.*

The intent of this policy is not to prevent authors with these relationships from publishing work, but rather to adopt transparency such that readers can make objective judgments on conclusions drawn.

### **Required Content**

**Article Type:** Select one from the following list and include as a heading above your article: Clinical Study, Laboratory Study, Case Report, Brief Report, Letter to the Editor, State-of-the-Art-Review.

**Article Title:** Maximum length 100 characters.

**Author Data:** Full name, affiliation, mailing address, e-mail, and fax for each contributor. E-mail addresses are required for each author of a manuscript.

**Corresponding Author:** Identify the corresponding author and give the preferred e-mail address for receiving correspondence and proofs and preferred mailing address to receive complimentary material.

**Key Words:** Four to six words or phrases - preferably MdSH (Medical Subject Heading) terms, the controlled vocabulary used by PubMed - that describe the main topics of your article.

**Abstract:** One paragraph (250 words maximum) summarizing the content of your article (i.e. rational, objectives, main findings, and principle conclusions). Do not include headings, abbreviations, footnotes, or acronyms. Do not cite references, figures, or tables.

**Introduction:** One or two paragraphs providing background material, the rational for the study, and the hypothesis or central questions. The ideal length is 500 words.

**Right Running Head:** A shortened version of the title, no longer than 50 characters, suitable to run at the top of the right pages of the article.

**Required Heading and Length:** Original Research or Review Articles: All required headings are: Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Reference. Grants, funding, previous publication, etc... are footnoted on the first page of the article.

**Acknowledgements:** Acknowledgements are grouped into one paragraph after the discussion.

**Case report:** These follow the same format as Original Research or Review Articles, but are limited to approximately 2,000 words.

**Brief Reports, Letters to the Editor, and State-of-the-Art Reviews:** Send a proposal to Editor Dr. Finn before completion or submission of the article. Include a description of scope, novel aspect, and tentative contents of the proposed article. Brief Reports and Letters to the Editor must be of practical value to physicians; personal opinions, when fully supported by data, may be included. State-of-the-Art articles are comprehensive, scholarly works of longer length (24-40 pages; 5000-10000 words).

**References:** Follow the American Medical Association Manual of Style, 9th Edition.

**Journals:** List all authors if six or less, otherwise list three, followed by et al. in inverted style; full article title; journal with standard abbreviation; year of publication, volume number, issue number, inclusive page numbers. Example:

Raux H, Coulon P, Lafay F, Flamand A. Monoclonal antibodies which recognize the acidic configuration of the rabies glycoprotein at the surface of the virion can be neutralizing. *Virology*. 1995;210:400-408.

**Books:** List all chapter authors in inverted style; the title of the chapter; editors of the book in inverted style if applicable; the name of the book, city and state of the publisher, name of the publisher, year of publication, inclusive page numbers. Example:

Degner LF, McWilliams ME. Challenges in conducting cross-national nursing research. In: Fitzpatrick JJ, Stevenson JS, Polis NS, eds. *Nursing Research and its Utilization: International State of the Science*. New York, NY: Springer; 1994:211-215. **Meetings or conferences:** Prasad EA, Jackson O. Abstract of papers, Part 2. 212th National Meeting of the American Chemical Society, Orlando, FL, Aug. 25-29, 1996

**Electronic Publications:** <http://publish.aps.org/abstract/PRD/v61/010303> (accessed June 2000).

### **Illustrations**

Illustrations submitted (line drawings, halftones, photos, photomicrographs, etc.) should be digital files of the highest quality reproduction and should follow these guidelines:

- 300 dpi or higher
- sized to fit on journal page
- EPS, TIFF, or PSD format only
- submitted as separate files, not embedded in text files

Color illustrations will be considered for publication; however, the author will be required to bear the full cost involved in their printing and publication. The charge for the first page with color is \$1000.00. The next three pages with color are \$500.00 each. A custom quote will be provided for color art totaling more than 4 journal pages. Good-quality color prints or files should be provided in their final size. The publisher has the right to refuse publication of color prints deemed unacceptable.

### **Tables and Figures**

Tables and figures should not be embedded in the text, but should be included as separate sheets or files. A short descriptive title should appear above each table with a clear legend and any footnotes suitably identified below. All original figures should be clearly marked in pencil on the reverse side with the number, author's name, and top edge indicated. All units must be included. Figures should be completely labeled, taking into account necessary size reduction. Captions should be typed, double-spaced, on a separate sheet.

### **Page Proofs**

Proofs will be sent out to all authors via e-proofs. Therefore, each author must submit an e-mail address in order to receive e-proofs. All proofs must be corrected and returned to the publisher by the specified deadline. If proofs are not returned by the specified deadline, the manuscript may be pulled from the issue. Only correction of typographical errors is permitted.

### **Journal Copies**

Corresponding authors will each receive one PDF of their article. Offprints and extra journal copies can be ordered at the page proof stage through the publisher.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)