



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Faculdade de Ciências da Saúde

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

Nuno Henrique dos Reis da Costa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Biomédicas
(2º ciclo de estudos)

Orientador: Prof^a. Doutora Olga Maria Marques Lourenço

Covilhã, Junho de 2011

Dedicatória

Dedico este trabalho a todos os que dele possam beneficiar, em particular a todos os estudantes da Licenciatura e do Mestrado em Ciências Biomédicas da Faculdade de Ciências da Saúde na Universidade da Beira Interior.

Agradecimentos

Um obrigado especial,

À professora doutora Olga Lourenço minha orientadora, a quem dirijo uma palavra de apreço e sincero agradecimento pela disponibilidade, dedicação, apoio e motivação que se mostraram essenciais na concretização deste trabalho.

À Nephrocare® - *Fresenius Medical Care*, na pessoa do Dr. José Maria Montáiban pela sua ajuda, conselhos e contributo na obtenção dos dados deste projecto, pois sem ele não seria possível.

À enfermeira Sandra e ao enfermeiro Hélder pela simpatia para comigo e pelos seus conhecimentos que se demonstraram indispensáveis na concretização desta aventura.

Ainda deixar um agradecimento à Marta Barbas pela colaboração, compreensão, carinho e espírito de entreajuda que se revelou importante para mim ao longo desta caminhada.

Ao Centro de Diálise da Beira Interior, em especial a todos os membros que dele fazem parte, pela disponibilidade e pelo auxílio. Também agradecer a todos os doentes hemodialisados, voluntários que participaram no estudo, sem o seu contributo não era possível realizar este trabalho.

Ao Dr. Bruno Gabriel, pela preciosa ajuda no tratamento estatístico dos dados, pela amizade e cordialidade com que me recebeu.

Aos meus pais e restante família, meu porto seguro e minha bússola, pelo amor incondicional.

À Andreia Monteiro, minha companheira, que me ajudou em muitas tarefas deste trabalho e me fez sorrir nos bons e nos maus momentos.

Aos amigos, os verdadeiros e sempre presentes por acreditarem em mim e me apoiarem em todos os momentos.

Resumo

A diabetes *mellitus* é um distúrbio metabólico de etiologia múltipla e está associada a diversas comorbilidades incluindo doença renal e insuficiência renal. Alguns pacientes com nefropatia diabética precisam de tratamentos como hemodiálise, diálise peritoneal e / ou transplante. O nosso principal objectivo foi caracterizar a população de diabéticos hemodialisados da área.

Realizámos um estudo observacional de pacientes a realizar hemodiálise na NephroCare, Covilhã. Todos os resultados são baseados em estatísticas descritivas para pacientes diabéticos. Os pacientes foram acompanhados durante um ano.

Todos os pacientes foram convidados a participar, mas 12 deles foram excluídos. Daqueles que concordaram, foram seleccionados 43 pacientes com nefropatia diabética, 4,7% tinham diabetes *mellitus* tipo 1 e 95,3% tinham diabetes *mellitus* tipo 2. Esses pacientes também apresentaram outras patologias como doença cardiovascular, dislipidémia e doenças respiratórias. A população com nefropatia diabética incluiu 18 mulheres e 25 homens, com idade média de 72 ± 10 anos. Um paciente era fumador e 19 eram ex-fumadores. Daqueles que apresentaram doença cardiovascular, a hipertensão era farmacologicamente controlada em 24, embora os valores ainda fossem anormais em 20. O controlo farmacológico da hiperglicémia foi realizado com insulina, excepto para doze pacientes. Os pacientes com nefropatia diabética tenderam a ter excesso de peso, avaliado pelo índice de massa corporal (25 pré-obesos e 7 obesos). As fístulas arteriovenosas foram o acesso venoso mais utilizado (25 em 43). Um dos pacientes foi sujeito a transplante renal há 15 anos.

Os dados obtidos, em comparação com os estudos realizados em Portugal e na Europa, revelam uma população idosa, que efectuou diálise a curto prazo (47 ± 38 meses) com elevada incidência de doenças cardiovasculares e diabetes *mellitus*, cuja etiologia maioritária é a nefropatia diabética (40,6%). Espera-se que este estudo venha contribuir para a compreensão da prática de hemodiálise em pacientes com nefropatia diabética.

Palavras-chave

Rins, Insuficiência Renal Crónica, Diabetes *Mellitus*, Hemodiálise

Abstract

Diabetes *mellitus* is a metabolic disorder of multiple etiologies and it is associated with several comorbidities including renal disease and renal failure. Some patients with diabetic nephropathy need treatments such as hemodialysis, peritoneal dialysis and/or transplant. Our aim was to characterize the hemodialysis diabetic population in the area.

We performed an observational study of hemodialysed diabetic patients at NephroCare, Covilhã. All results are based on descriptive statistics for diabetic patients. Patients were followed for one year.

All patients were invited to participate, but 12 of them declined. Of those who agreed, 43 were patients with diabetic nephropathy, 4.7% had diabetes *mellitus* type 1 and 95.3% had diabetes *mellitus* type 2. These patients also had other pathologies such as cardiovascular disease, dyslipidemia, and respiratory diseases. The population with diabetic nephropathy included 18 women and 25 men, with a mean age of 72 ± 10 years. One patient was a smoker and 19 were ex-smokers. Of those with cardiovascular disease, hypertension needed to be pharmacologically controlled in 24, even though values were still abnormal in 20. The pharmacologic control of hyperglycemia was done with insulin except for twelve patients. Hemodialysis patients with diabetic nephropathy tended to be overweight as assessed by the body mass index (25 pre-obese and 7 obese). Arteriovenous fistulas were the most used venous access (25 in 43). One patient had a previous kidney transplant 15 years ago.

The data obtained compared to other studies in Portugal and in Europe, shows an elderly population, in short-term dialysis (47 ± 38 months) with a high incidence of cardiovascular disease and diabetes *mellitus*, with diabetic nephropathy being the major etiology (40.6%). We hope that this study will contribute to the understanding of the practice of hemodialysis in patients with diabetic nephropathy.

Keywords

Kidney, Chronic Renal Failure, Diabetes *Mellitus*, Hemodialysis

Índice

Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Acrónimos.....	xvii
Capítulo 1	1
1. Introdução	1
1.1. O Sistema Renal.....	2
1.2. A Insuficiência Renal Crónica.....	9
1.3. Tratamento da Insuficiência Renal Crónica - transplante ou diálise	13
1.4. A Diabetes <i>Mellitus</i>	18
Capítulo 2	25
2. Materiais e Métodos	25
2.1. Grupo de estudo	25
2.2. Variáveis de interesse	25
2.3. Análise estatística	27
Capítulo 3	29
3. Resultados	29
3.1. Dados demográficos e clínicos da população hemodialisada	30
3.2. Dados relativos à medicação da população hemodialisada	33
3.3. Dados demográficos e clínicos da população com nefropatia diabética	34
3.4. Dados relativos à medicação da população com nefropatia diabética.....	37
Capítulo 4	43
4. Discussão/Conclusão	43
5. Bibliografia.....	49
6. Anexos	55

Lista de Figuras

Figura 1.1 - Localização dos rins no corpo	3
Figura 1.2 - Anatomia do rim	3
Figura 1.3 - A unidade funcional do rim - O nefrónio	4
Figura 1.4 - Processo de formação da urina	5
Figura 1.5 - Ilustração dos componentes intervenientes na filtração glomerular	6
Figura 1.6 - Efeito da ADH no nefrónio	8
Figura 1.7 - Dados epidemiológicos da IRC na fase terminal nos E.U.A.	10
Figura 1.8 - Fluxo de sangue e de dialisado, em direcções contra-corrente	14
Figura 1.9 - Diálise peritoneal	15
Figura 1.10 - Esquema de Hemodiálise	16
Figura 1.11 - Exemplificação da fístula arteriovenosa	17
Figura 1.12 - Velocidade de destruição da massa de células B em função da idade do diagnóstico clínico da DM1	19
Figura 1.13 - Representação esquemática do fenómeno de resistência insulínica (A) e do fenómeno de deterioração da massa/função das células B (B) em função do tempo de doença em pacientes com DM2	20
Figura 1.14 - Estimativas mundiais da prevalência da DM entre 2000 e 2030	21
Figura 1.15 - Distribuição da DM em Portugal	22

Lista de Tabelas

Tabela 1.1 - Concentração dos principais solutos no plasma, filtrado e urina	5
Tabela 1.2 - Reabsorção dos principais solutos no nefrónio	7
Tabela 1.3 - Factores de Risco para a IRC	11
Tabela 1.4 - Classificação, descrição, TFG e plano de acção nos diferentes estádios da IRC (NKF KDOQI)	12
Tabela 1.5 - Transplantes de rim em 2009	14
Tabela 2.1 - Programa de realização de análises clínicas	27
Tabela 3.1 - Dados demográficos da população hemodialisada - Parte I	30
Tabela 3.2 - Dados demográficos da população hemodialisada - Parte II	30
Tabela 3.3 - História de DCV e DM	31
Tabela 3.4 - História familiar de DCV e DM	31
Tabela 3.5 - Etiologia da DRC (n=106)	32
Tabela 3.6 - Dados relativos à medicação da população hemodialisada	33
Tabela 3.7 - Dados demográficos da população com nefropatia diabética - Parte I	34
Tabela 3.8 - Dados demográficos da população com nefropatia diabética - Parte II	35
Tabela 3.9 - História de DCV e de DM (n=43) - Parte I	36
Tabela 3.10 - Características clínicas da população com nefropatia diabética - Parte II	36
Tabela 3.11 - Dados relativos à medicação da população com nefropatia diabética - Parte I	37
Tabela 3.12 - Parâmetros laboratoriais relativos à Hematologia	39
Tabela 3.13 - Parâmetros laboratoriais relativos à Química Clínica	40
Tabela 3.14 - Parâmetros laboratoriais relativos à hemodiálise	42
Tabela 3.15 - Outros parâmetros laboratoriais obtidos	42

Lista de Acrónimos

AAD	Associação Americana de Diabetes
ADH	Hormona Anti-diurética
AINEs	Anti-inflamatórios não-esteróides
AMPc	Adenosina Monofosfato cíclica
CCRU	Conferência de Consenso do Reino Unido
CHLD	Cateter de hemodiálise de longa duração
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>mellitus</i> Tipo 1
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> Tipo 2
DP	Diálise Peritoneal
DPAC	Diálise Peritoneal Ambulatória Contínua
DPCC	Diálise Peritoneal cíclica-assistida contínua
ERA/EDTA	<i>European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association</i>
EUA	Estados Unidos da América
EURO-DOPPS	<i>European Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study</i>
FAV	Fístula arteriovenosa
HD	Hemodiálise
HDF	Hemodiafiltração
HDFO	Hemodiafiltração online
HDL	Lipoproteína de alta densidade
Hgb.A1c	Hemoglobina Glicosilada
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HTA	Hipertensão Arterial
IMC	Índice de Massa Corporal
IRA	Insuficiência renal aguda
IRC	Insuficiência Renal Crónica
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
Kt/V	Eficiência Hemodialítica
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MRI	Imagem por Ressonância Magnética
NCS	Nano Controlled Spinning
ND	Nefropatia Diabética
ND1	Nefropatia diabética tipo 1
ND2	Nefropatia diabética tipo 2
NHANES III	<i>Third National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NIH	National Institute of Health

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

NKF KDOQI	<i>American National Kidney Foundation and Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
nPCR	Taxa normalizada de catabolismo de proteínas
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C Reactiva
rEPO	Eritropoietina recombinante
SPN	Sociedade Portuguesa de Nefrologia
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TC	Tomografia Computadorizada
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TG	Triglicéridos
UE	União Europeia
USRDS	<i>United States Renal Data System</i>

Capítulo 1

1. Introdução

A Insuficiência Renal Crónica (IRC) é uma patologia que está relacionada com a incapacidade do rim para excretar produtos do catabolismo, manter o balanço de fluídos e electrólitos e produzir hormonas [1].

É uma patologia crónica causada por danos, geralmente irreversíveis nos rins. Em muitos casos é necessário recorrer à diálise ou ao transplante. Recentemente a IRC tem sido estudada em detalhe com a constatação de que é mais comum do que anteriormente se pensava e que tende a atingir com maior frequência a população sénior [2].

A contribuir para o aparecimento da IRC existem factores de risco não modificáveis: a idade, a etnia, o sexo e a história familiar; e factores de risco modificáveis, tais como a diabetes *mellitus* (DM), o tabagismo, a hipertensão arterial (HTA), o consumo de álcool, a inflamação e a anemia, que quando associados a insuficiência cardíaca levam a uma rápida progressão da doença renal devido à quebra da taxa de filtração glomerular (TFG), levando à falência renal [3,4].

A DM, especialmente do tipo 2 (DM2), desempenha um papel de protagonista no problema da IRC. Um exemplo paradigmático das complicações de um indivíduo diabético é a nefropatia diabética (ND). Nos últimos anos, o conhecimento sobre os processos fisiopatológicos que levam à nefropatia diabética melhorou ao nível genético e molecular. Assim, a visão clássica das alterações metabólicas e hemodinâmicas como as principais causas de lesão renal na diabetes tem-se transformado significativamente. Embora a ND seja tradicionalmente considerada uma doença não imune, existem evidências que indicam que os mecanismos inflamatórios e imunológicos desempenham um papel significativo no seu desenvolvimento e progressão [3].

1.1. O Sistema Renal

A pele, o fígado, os pulmões e os intestinos eliminam alguns dos produtos de degradação. No entanto, a perda da função renal não pode ser compensada por outros órgãos excretores, fazendo do rim o principal órgão excretor. Um terço do rim, aproximadamente, é suficiente para manter a homeostase. No entanto, se existirem lesões demasiado extensas, levarão à morte a menos que seja realizado tratamento médico adequado [5].

1.1.1. Funções dos rins

Existem três mecanismos fundamentais que caracterizam a função do rim [6]:

- a) Filtração do sangue, originando um fluido contendo grande quantidade de água e solutos;
- b) Reabsorção da maioria dos solutos, quando a urina primária entra no túbulo;
- c) Secreção activa de algumas substâncias (ex. toxinas) para o lúmen do túbulo. O filtrado residual não reabsorvido é excretado juntamente com as substâncias secretadas na urina final.

No dia-a-dia, os rins do ser humano desempenham um determinado conjunto de funções fisiológicas, tais como: o ajuste dos iões e excreção de água para manter um constante volume de fluido extracelular e uma constante pressão osmótica, manutenção da homeostase ácido-base, eliminação dos produtos finais do metabolismo assim como das substâncias estranhas ao organismo, reabsorção de alguns compostos úteis (ex. glicose), produção de hormonas (ex. eritropoietina), funcionalização dos activadores hormonais (renina), assegurando ainda funções metabólicas (catabolismo de proteínas e péptidos, gliconeogénese, etc.) [6].

1.1.2. Localização e anatomia externa dos rins

Os rins estão localizados junto à parede posterior do abdómen, por detrás do peritoneu, de cada lado da coluna vertebral, adjacentes aos bordos laterais dos grandes psoas (Fig. 1.1).

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

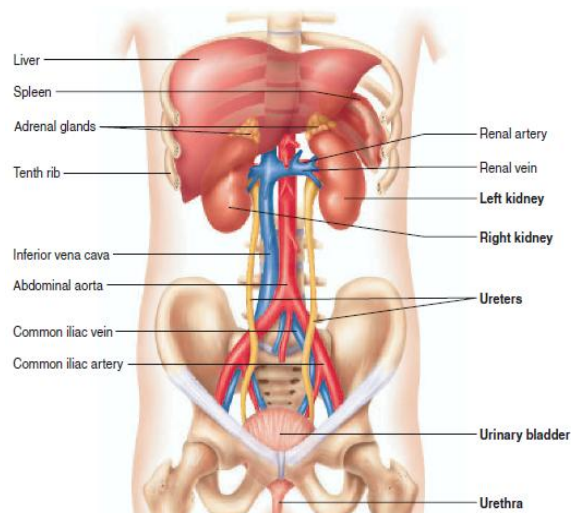


Figura 1.1 - Localização dos rins no corpo [5]

Apresentam uma forma de feijão, com tamanho aproximado de 11cm de comprimento, 5 cm de largura e 3 cm de espessura, pesando cerca de 130g (Fig. 1.2). Estão revestidos pela cápsula renal constituída por tecido conjuntivo fibroso que por sua vez está rodeada por uma camada de tecido adiposo, que protege de choques mecânicos.

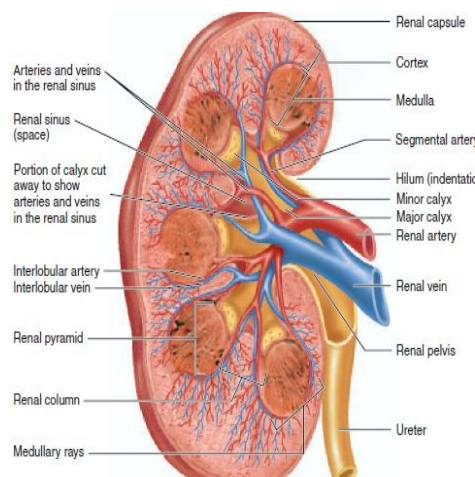


Figura 1.2 - Anatomia do rim [5]

No bordo interno de cada rim existe o hilo, área por onde entram as artérias e os nervos e saem a veia renal e os ureteres, que está inserido no seio renal e que contém gordura e tecido conjuntivo [5].

1.1.3. Anatomia interna e histologia dos rins

Procedendo a um corte frontal no rim, verifica-se que este se divide em córtex externo e medula interna. Cada rim contém cerca de 10^6 nefrónios (Fig. 1.3), cada um deles é constituído por um corpo de *Malpighi* e um túbulo.

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

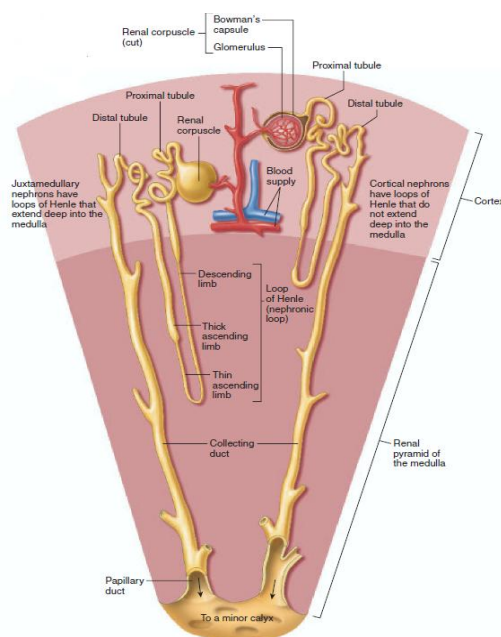


Figura 1.3 - A unidade funcional do rim - O nefrônio [5]

O corpo de *Malpighi* está localizado no córtex renal e consiste num conjunto de capilares (glomerúlo), circundado por uma cápsula de paredes duplas (cápsula de Bowman). A urina primária acumula-se no espaço capsular entre as duas camadas. O sangue entra no glomerúlo por uma arteríola aferente e sai através de uma arteríola eferente para o capilar peritubular. O filtro glomerular separa o sangue do espaço capsular de Bowman [6].

Verifica-se ainda que o túbulo distal drena para o túbulo colector. Os nefrónios justamedulares (adjacentes à medula renal) têm ansas de Henle que penetram em profundidade na medula renal, ao passo que os outros nefrónios não o fazem [5].

1.1.4. Taxa de filtração glomerular

A TFG é o volume total de água filtrada pelos glomerúlos por unidade de tempo. É, normalmente, cerca de 120 mL/min por 1.73m² de área de superfície corporal, equivalente a cerca de 180L/dia. Assim, o volume de fluido extracelular de todo o corpo (cerca de 17L) entra nos túbulos renais cerca de 10 vezes por dia e 99% regressa ao compartimento extracelular pela reabsorção tubular [6].

1.1.5. Produção de Urina

A filtração, a reabsorção e a secreção são os principais processos intervenientes na formação da urina (Fig. 1.4).

1. Filtração - Trata-se do movimento de líquidos através da membrana de filtração, em resultado da diferença de pressão, para o lúmen da cápsula de Bowman para formar o filtrado (seta azul).

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

2. Reabsorção - Os solutos são reabsorvidos através da parede do nefrónio por processos como o transporte activo e o co-transporte (seta púrpura). A água é reabsorvida através da parede do nefrónio por osmose (seta verde).
3. Secreção - Os solutos são secretados através da parede do nefrónio para o filtrado (seta laranja).

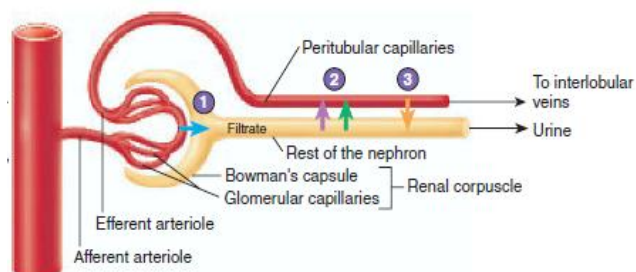


Figura 1.4 - Processo de formação da urina [5]

Em geral, a maior parte da água e dos solutos úteis são reabsorvidos, enquanto os produtos da degradação e uma pequena quantidade de água não o são (Tab. 1.1).

Tabela 1.1 - Concentração dos principais solutos no plasma, filtrado e urina [5]

Substância	Plasma	Filtrado	Movimento do Solute*	Urina
Água (L)	180	180	178.6	1.4
Moléculas orgânicas (mg/100mL)				
Proteínas	3900-5000	6-11	-100	0*
Glicose	100	100	-100	0
Ureia	26	26	-11.4	1820
Ácido úrico	3	3	-2.7	42
Creatinina	1.1	1.1	0.5	196
Iões (mEq/L)				
Na ⁺	142	142	-141	128
K ⁺	5	5	-4.5	60
CL ⁻	103	103	-101.9	134
HCO ₃ ⁻	28	28	-27.9	14

* Em muitos casos, há movimento de solutos para dentro e para fora do nefrónio. É indicado o movimento efectivo de solutos do seguinte modo: os números negativos indicam o movimento real para fora do filtrado e os positivos o movimento real para dentro do filtrado.

* É possível encontrar na urina alguns vestígios de proteínas. Presume-se aqui um valor igual a zero.

1.1.6. Barreira de filtração

A membrana de filtração constitui uma barreira de filtração, que impede a entrada de células e proteínas sanguíneas no lúmen da cápsula de Bowman, mas permite a entrada de outros componentes do sangue. A membrana de filtração é muitas vezes mais permeável do que um capilar.

A água e os solutos de diâmetro molecular abaixo de 6nm ou massa molecular inferior a 40kD passam facilmente através das fenestras dos capilares glomerulares da membrana basal e dos podócitos para a cápsula de Bowman através da membrana de filtração, mas as moléculas de maior dimensão não atravessam. (Fig. 1.5) [5]. Contudo, a albumina cujo diâmetro é ligeiramente inferior a 7nm, entra no filtrado em quantidades pequenas, conferindo-lhe um teor proteico de 0.03%.

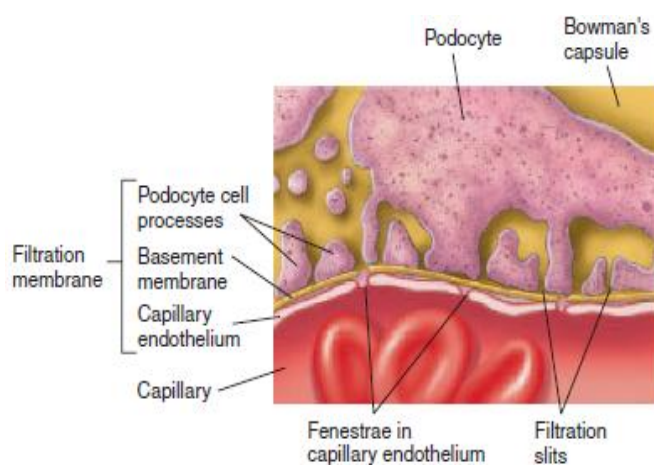


Figura 1.5 - Ilustração dos componentes intervenientes na filtração glomerular [5]

As hormonas proteicas também são suficientemente pequenas para atravessarem a barreira de filtração. As proteínas que a conseguem atravessar são reabsorvidas activamente por endocitose e metabolizadas pelas células do túbulo proximal, o que por consequência, num indivíduo saudável, conduz a uma reduzida quantidade de proteínas na urina [5].

A tabela 1.2 ilustra a lista dos principais solutos que são reabsorvidos, assim como as zonas do nefrónio e os diferentes métodos de reabsorção.

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

Tabela 1.2 - Reabsorção dos principais solutos no nefrónio [5]

Membrana Apical	Membrana Basal
Nefrónio Proximal	
Co-transporte de substâncias com Na ⁺	Transporte activo Na ⁺ (trocado por K ⁺)
K ⁺	Difusão facilitada
Cl ⁻	K ⁺
Ca ²⁺	Cl ⁻
Mg ²⁺	Ca ²⁺
HCO ₃ ⁻	HCO ₃ ⁻
PO ₄ ³⁻	PO ₄ ³⁻
Aminoácidos	Aminoácidos
Glicose	Glicose
Frutose	Frutose
Galactose	Galactose
Lactato	Lactato
Succinato	Succinato
Citrato	Citrato
Difusão entre as células do nefrónio	
K ⁺	
Ca ²⁺	
Mg ²⁺	
Segmento Espesso do Ramo Ascendente da Ansa de Henle	
	Transporte activo Na ⁺ (trocado por K ⁺)
Co-transporte de substâncias com Na ⁺	Difusão facilitada
K ⁺	K ⁺
Cl ⁻	Cl ⁻
Difusão entre as células do nefrónio	
K ⁺	
Ca ²⁺	
Mg ²⁺	
Nefrónio Distal e Tubo Colector	
Co-transporte de substâncias com Na ⁺	Transporte activo Na ⁺ (trocado por K ⁺)
K ⁺ , Cl ⁻	Difusão facilitada
	K ⁺ , Cl ⁻

O co-transporte de moléculas e iões através do revestimento epitelial do nefrónio depende do transporte activo de iões de sódio, por troca de iões potássio através da membrana basal. O co-transporte é o processo pelo qual as proteínas de transporte transferem as moléculas ou iões através da membrana apical, conjuntamente com os iões sódio, cujo gradiente de concentração fornece a energia necessária [6].

1.1.7. Urina concentrada ou diluída - Efeito da hormona antidiurética

Após passar pela ansa de Henle, o filtrado entra nos túbulos distais, passando em seguida pelos túbulos colectores. Próximo das extremidades dos túbulos distais e dos túbulos colectores, a parede torna-se muito permeável à água desde que esteja presente a hormona anti-diurética (ADH). Esta aumenta a permeabilidade à água das membranas plasmáticas dos nefrónios distais e dos tubos colectores, permitindo a difusão da água do lúmen do nefrónio para o líquido intersticial mais concentrado. A figura 1.6 representa o mecanismo celular do efeito da ADH no nefrónio [5].

1. A ADH liga-se aos seus receptores nas membranas plasmáticas dos túbulos distais e dos tubos colectores.
2. Quando a ADH está ligada ao seu receptor, o mecanismo da proteína G é activado, o que por sua vez activa a adenilato ciclase.
3. Quanto maior for a síntese da adenosina monofosfato cíclica (AMPc) maior é a permeabilidade das células epiteliais à água, devido ao aumento do número de canais de água nas suas membranas plasmáticas.
4. Seguidamente, a água sai do túbulo distal e do tubo colector para o líquido intersticial por osmose, diminuindo o volume do filtrado e aumentando a sua concentração (osmolaridade).

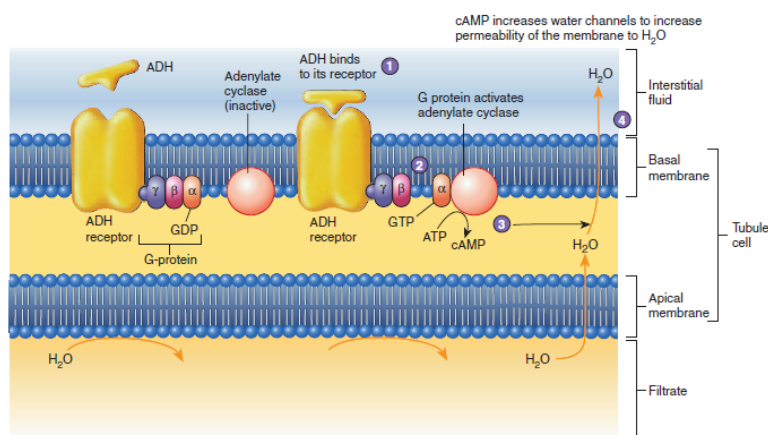


Figura 1.6 - Efeito da ADH no nefrónio [5]

Quando é secretada ADH em pouca quantidade, grande parte dos 19% do filtrado normalmente reabsorvidos nos túbulos distais e dos tubos colectores passa a fazer parte da urina. Os indivíduos que não secretam ADH em quantidade suficiente produzem, 10-20L de urina diária e desenvolvem problemas graves como a desidratação e desequilíbrios electrolíticos [5].

A secreção insuficiente de ADH dá origem à diabetes insípida. Esta doença contrasta com a DM, caracterizada pela produção de urina com elevada concentração de glucose [5].

O complexo renina - angiotensina - aldosterona também influencia a concentração/diluição da urina. A aldosterona é uma hormona produzida pelas células corticais das glândulas supra-renais, actuando nos túbulos distais e tubos colectores através da corrente sanguínea. A hiposecreção de aldosterona diminui a velocidade do transporte do sódio. Nos túbulos distais e tubos colectores a concentração de sódio permanece elevada, e deste modo a capacidade da água de sair por osmose dos túbulos distais e dos tubos colectores diminui, aumentando o volume de urina. A renina é uma enzima secretada pelas células do aparelho justaglomerular. A taxa de renina aumenta quando a concentração de sódio no filtrado diminui à medida que passa pelo aparelho justaglomerular. A renina actua sobre a angiotensina levando à formação da angiotensina II (vasoconstritor potente), que aumenta a pressão arterial (PA), a aldosterona e a ADH [5].

1.2. A Insuficiência Renal Crónica

A IRC é uma patologia crónica causada por lesões nos rins, provocando uma redução da capacidade funcional e traduzindo-se por níveis anormais de líquidos no corpo, alteração do equilíbrio ácido-base, níveis anormais de potássio, cálcio, fósforo, e, a mais longo prazo, anemia [2]. A IRC nos doentes poderá ser diagnosticada através de uma redução da TFG.

A doença crónica renal e suas complicações aparecem associadas a um estado de inflamação crónica. A toxicidade urémica tem um impacto considerável no desenvolvimento e progressão da arteriosclerose, calcificação vascular e disfunção cardíaca e pode justificar mecanisticamente estas complicações cardiovasculares nos indivíduos com doença renal crónica [7].

Torna-se imperativo, sempre que é possível, determinar a etiologia da IRC, pois a evolução da doença crónica quando tratada por hemodiálise é variável dependendo da etiologia [8].

A ND está presente em 50% dos casos de IRC, e a HTA em 25%. Porém existem outras causas comuns da IRC que incluem as doenças cardiovasculares (DCV) (estenose arterial renal, vasculites), doença glomerular primária (glomerulosclerose segmentar focal, nefropatia membranosa, glomerulonefrites membranoproliferativas, nefropatia por imunoglobulina A, nefrites por lúpus, glomerulonefrite pós-infecciosa, nefropatia de refluxo, nefropatia por vírus da imunodeficiência humana, amiloidoses, doença glomerular induzida por fármacos), doença tubulointerstitial (mieloma múltiplo, sarcoidose, rins policísticos, infecções, nefrite por radiação) e obstruções do tracto urinário [9].

1.2.1. A epidemiologia

A *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) mostrou que a IRC afecta 19,2 milhões de indivíduos adultos nos Estados Unidos da América - EUA, o que corresponde a 16,8% da população. Dados do *United States Renal Data System* (USRDS) revelam que mais de 304 mil pessoas estavam a ser tratadas como doentes renais em fase terminal no final de 1997, e mais de 79.000 novos casos de IRC surgiram no mesmo ano (Fig.1.7) [3].

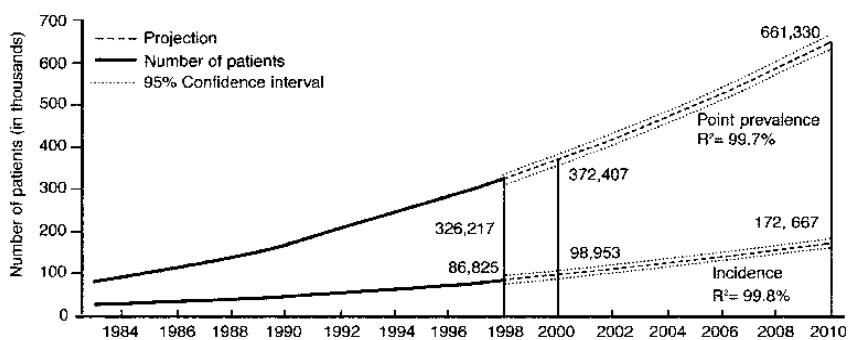


Figura 1.7 - Dados epidemiológicos da IRC na fase terminal nos E.U.A. [3]

Na Europa, estima-se que o número de pessoas com doença renal terminal continue a aumentar a uma taxa anual de cerca de 5% a 8%, um crescimento impulsionado pelo envelhecimento da população e pelo aumento da incidência de doenças que promovem a insuficiência renal, especialmente DM. Cerca de 90% dos pacientes com IRC que são tratados residem em países desenvolvidos que ainda podem pagar o custo do tratamento da IRC. Dados obtidos dos registos do *European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association* (ERA/EDTA), mostram que o número de pacientes em tratamento da IRC nos 25 países da União Europeia (UE) pode ser estimado em 63 mil por ano. Em 2005 existiam cerca de 360.000 pacientes com IRC na UE [10].

Em 2009, a Sociedade Portuguesa de Nefrologia (SPN), estimou que cerca de 800 000 indivíduos sofriam de IRC em Portugal, o que corresponde a um em cada dez adultos, e que anualmente, cerca de 2 300 pessoas iniciavam técnicas de substituição renal, mostrando maior incidência na população acima dos 65 anos de idade e atingindo 60,7% dos homens [11].

1.2.2. Os factores de risco

Estudos epidemiológicos revelaram uma associação entre determinados factores de risco tais como a DM, a HTA, o estatuto de fumador, as DCV, a idade, o uso crónico de anti-inflamatórios não-esteróides, a obesidade, a dislipidémia, o abuso de álcool e o baixo estatuto sócio-económico, e a IRC. (Tab. 1.3) [2].

Tabela 1.3 - Factores de Risco para a IRC [5]

Factor de risco	Definição	Exemplos
Factores de susceptibilidade	Aumenta a susceptibilidade à lesão renal	A idade avançada, história familiar da IRC, redução da massa renal, baixo peso no nascimento, etnicidade, má qualidade de vida e educação
Factores de iniciação	Directamente relacionado com o início da lesão renal	DM, HTA elevada, doenças auto-imunes, infeções sistémicas, infeções do tracto urinário, cálculos urinários, obstrução do trato urinário inferior, toxicidade de drogas
Factores de progressão	Causa danos nos rins e provoca rápido declínio da função renal	Elevados níveis de proteinúria, aumento da pressão arterial, controlo glicémico aquando da DM, tabagismo
Factores de fase terminal	Aumento da morbidade e da mortalidade em doentes com IRC	Valores baixos de eficiência hemodialítica (Kt/V), acesso vascular temporário, anemia, reduzida concentração de albumina, encaminhamento tardio

1.2.3. A detecção

A detecção da IRC pode ser efectuada directa ou indirectamente [2]. A evidência directa pode ser encontrada por Imagiologia Médica ou no exame histopatológico de uma biópsia renal. Aqui incluem-se a ecografia ultrassonográfica, a tomografia computadorizada (TC), a imagem por ressonância magnética (MRI); métodos nos quais os isótopos de varredura de imagem (marcadores de contraste) podem detectar uma série de alterações estruturais, incluindo a doença policística dos rins, a nefropatia de refluxo, a pielonefrite crónica e a doença renovascular. A Histopatologia é feita através da análise de uma biópsia renal, na qual é possível avaliar a doença glomerular subjacente.

Indirectamente, a detecção da IRC pode ser inferida a partir de uma amostra de urina, uma vez que a inflamação glomerular ou uma função anormal do rim podem levar ao aparecimento de eritrócitos (hematúria) ou proteínas (proteinúria) naquela.

A proteinúria pode estar associada à doença cardiovascular, e a IRC é um preditor do mau funcionamento dos rins em pacientes com HTA. A hematúria retrata muitas vezes uma

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

manifestação de uma doença maligna do trato urinário, uma infecção ou outras formas de lesão nos rins. As anormalidades urinárias podem ter outras causas não relacionadas com a disfunção renal e deste modo existem questões metodológicas associadas à sua medição.

1.2.4. A classificação

A classificação da IRC foi desenvolvida pela *American National Kidney Foundation and Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF KDOQI) (Tab. 1.4) [12, 13]. Posteriormente foi completada através de algumas revisões pelo *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) e por uma Conferência de Consenso do Reino Unido (CCRU) [14,15]. A KDOQI desenvolveu inicialmente um sistema de classificação que estabelece a gravidade da lesão renal dos pacientes com IRC e quais os critérios de diagnóstico. Esta poderá ser diagnosticada com base numa $TFG < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ em que os resultados deverão ser relativamente constantes e a anomalia deve ocorrer durante pelo menos três meses. Como a TFG pode decair com idade, os idosos podem já estar nesse limiar de diagnóstico [2].

Tabela 1.4 - Classificação, descrição, TFG e plano de acção nos diferentes estádios da IRC (NKF KDOQI)*

Estádios	Descrição	TFG	Acção
-	Aumento do risco	≥ 60 (através dos factores de risco da IRC)	Triagem; redução dos factores de risco da IRC
1 [†]	Lesão renal com TFG normal ou elevada	≥ 90	Diagnóstico e tratamento; tratamento das co-morbidades, retardar a progressão; Redução do risco das DCV
2 [†]	Lesões renais com ligeira diminuição da TFG	60 - 90	Avaliar a progressão
3A	TFG moderadamente	45 - 59	Avaliação das primeiras complicações
3B	reduzida	30 - 44	Avaliação e tratamento das complicações
4	TFG severamente reduzida	15 - 29	Preparação para a terapia de substituição renal
5	Falência renal	<15 (para diálise)	Possível substituição do rim (se houver uremia)

* TFG normalizada para mL/min/1.73 m^2 .

[†] A fim de diagnosticar nos estágios 1 e 2 da IRC, as evidências adicionais de lesões nos rins devem estar presentes, tal como a proteinúria (o sufixo p deve estar presente se proteinúria $> 1 \text{ g por dia}$ ou $> 100 \text{ mg/mmol}$). Os pacientes em diálise são classificados como estágio 5D. O sufixo T indica a presença de funcionamento de transplante renal nos pacientes (pode ser estádios 1-5).

1.3. Tratamento da Insuficiência Renal Crónica - transplante ou diálise

Não existe um tratamento específico que retarde o agravamento da IRC. Muitas vezes existe uma vasculite, que é uma causa subjacente à IRC, que pode ser tratada visando diminuir os danos. Em estádios mais avançados da IRC, os tratamentos podem ser necessários para a anemia e doenças ósseas. Todavia, quando a IRC chega ao estágio 5, requer uma das formas de terapia de substituição renal, que pode ser uma forma de diálise ou preferencialmente um transplante de rim [12]

1.3.1. O transplante renal

Um transplante renal consiste em retirar um rim saudável a partir de um dador (falecido ou vivo) e implantá-lo cirurgicamente no corpo de outra pessoa (receptor). Um rim transplantado fornece a função renal suficiente para manter o paciente estável [16].

Os rins de dadores cadáver são atribuídos à pessoa em lista de espera do transplante cujo tipo de tecido mais se aproxima do tipo de tecido da pessoa falecida. Os potenciais órgãos de dadores cadáver são rastreados para detecção de cancro, vírus e bactérias para evitar que estas sejam transmitidas ao receptor. Contudo, não há dadores falecidos suficientes para o número de pacientes receptores. Isto significa que os pacientes terão que esperar vários anos antes de receber um rim. Nesse tempo de espera recorre-se à diálise, enquanto tratamento alternativo provisório ou muitas vezes definitivo. [16].

Durante muitos anos, parentes próximos, como pais, irmãos e filhos adultos dos beneficiários foram as principais fontes de dadores vivos (doadores vivos relacionados). Actualmente é comum para as pessoas independentes, tais como aqueles com laços emocionais íntimos ou familiares com os receptores sejam dadores de rim (doadores vivos não relacionados). Ocasionalmente, os dadores anónimos doam rins, mas isso é muito menos comum (altruístas doadores vivos não relacionados). O transplante de dadores vivos é muito bem sucedido [16]. Em comparação com a diálise, o transplante renal fornece uma melhor qualidade de vida e permite um aumento da esperança média de vida. Já não será necessário passar várias horas por semana a fazer diálise, nem será necessário seguir dietas especiais ou limitar os fluidos ingeridos fornecendo ao paciente uma maior autonomia. No entanto após um transplante de rim, ainda será necessário ser observado regularmente pelo especialista renal e tomar diariamente imunossuppressores para evitar a rejeição [16].

Em 2008, 14.208 dadores de órgãos foram registados nos EUA. Destes, 7.990 foram dadores cadáver, o que representou uma redução sobre o total de 8.019 em 2006. O número de dadores vivos diminuiu de 6,732 em 2006 para 6.218 em 2008 [17].

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

Os transplantes renais efectuados na Europa em 2009 constam da tabela seguinte:

Tabela 1.5 - Transplantes de rim em 2009 [18]

Países	Total de dadores vivos	Total de dadores cadáver	Total de dadores
Bélgica	49	428	477
Dinamarca	90	141	231
Finlândia	6	174	180
França	223	2603	2826
Alemanha	600	2172	2772
Grécia	34	116	150
Itália	136	1650	1786
Holanda	417	397	814
Reino Unido	982	1616	2598
Espanha	235	2093	2328
Portugal	64	531	595

1.3.2. A Diálise

Os pacientes recorrem à diálise quando a TFG <15mL/min. A diálise remove o excesso de líquido extracelular, os resíduos tóxicos e metabólicos e muitas vezes permite corrigir o desequilíbrio electrolítico. O sangue é uma solução em que a água é o solvente, e os electrólitos, glicose, e muitas outras substâncias são os solutos.

A diálise aplica os princípios da dinâmica dos fluidos. Os resíduos passam do sangue do paciente para o dialisato através de uma membrana semipermeável. O dialisato segue na direcção oposta do fluxo de sangue do paciente que entra no dialisador (Fig.1.8) [19].

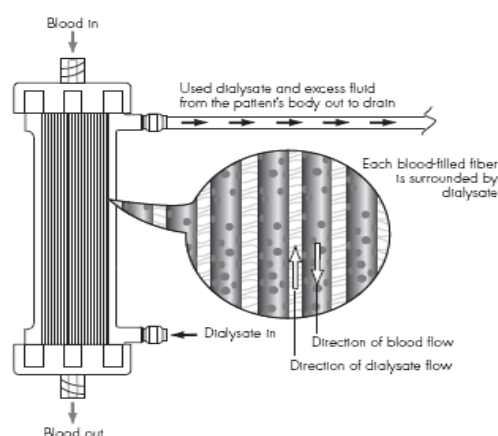


Figura 1.8 - Fluxo de sangue e de dialisado, em direcções contra-corrente [19]

1.3.2.1. Diálise peritoneal

Na diálise peritoneal (DP), um tubo flexível chamado cateter é usado para preencher o abdómen com uma solução de limpeza, denominada de solução de diálise. As paredes da cavidade abdominal são revestidas com uma membrana chamada peritôneo, que permite que os resíduos e o líquido em excesso passem do sangue para a solução de diálise por acção de um gradiente de dextrose (Fig.1.9). Estes resíduos e líquidos deixam o organismo quando a solução de diálise é drenada. O processo de drenagem e enchimento é chamado de transferência e demora cerca de 30 a 40 minutos [20].

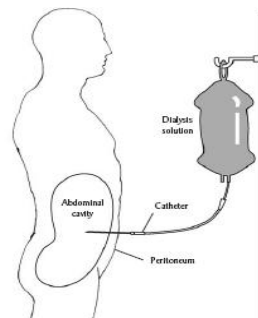


Figura 1.9 - Diálise peritoneal [20]

O tempo da solução de diálise no abdómen é designado por tempo de permanência. Diferentes tipos de DP têm horários diferentes de trocas diárias. Em diálise peritoneal ambulatoria contínua (DPAC), drena-se um saco fresco da solução de diálise no abdómen. Depois de 4, 6 ou mais horas de tempo de permanência, drena-se a solução, que agora contém resíduos, dentro do saco. Não é necessária uma máquina para a DPAC, apenas da gravidade para encher e esvaziar o abdómen. Um outro tipo de DP é a diálise peritoneal cíclica-assistida contínua (DPCC) que usa um temporizador automático para realizar 3 a 4 trocas durante a noite enquanto se dorme. Na parte da manhã, recomeça uma troca com um tempo de permanência que dura o dia inteiro [20].

1.3.2.2. Hemodiálise

Na hemodiálise (HD), o sangue flui da circulação para um filtro especial que remove os resíduos tóxicos, excesso de sal e de líquidos o que ajuda a controlar a pressão arterial e manter o equilíbrio de substâncias químicas como o sódio e o potássio (Fig.1.10). A maioria dos pacientes realiza uma sessão de diálise três vezes por semana com a duração de 3-5 horas [21].

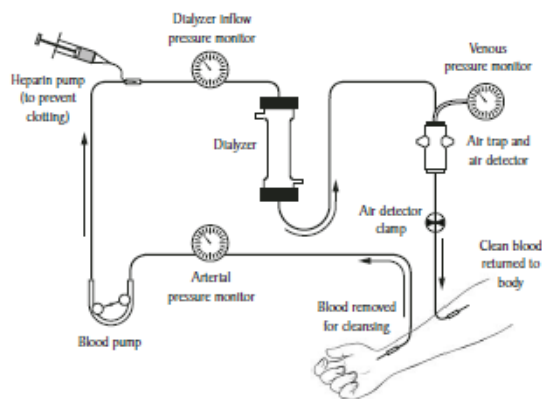


Figura 1. 10 - Esquema de Hemodiálise [21]

1.3.2.3. Hemodiafiltração online - Um avanço no tratamento da doença renal crónica

As modalidades de diálise convencional baseada na difusão, incluindo as de HD por elevado fluxo, são limitadas devido a não conseguirem limpar toxinas urémicas e não permitem a restauração do equilíbrio metabólico em pacientes com IRC no estágio 5.

A hemodiafiltração online (HDFO) oferece várias vantagens, nomeadamente pela combinação da difusão e purificação convectiva melhorada. Esta modalidade remove toxinas urémicas de pequena e média dimensão usando fluidos de diálise ultra purificados e ainda membranas sintéticas de fluxo elevado. Trata-se do sistema de diálise mais biocompatível, proporcionando uma quantidade quase ilimitada de líquido de diálise esterilizável por esterilização a frio, que oferece um método económico e viável para atingir uma terapia hemodialítica de elevada eficiência (troca de grandes volumes de líquidos). A máquina de diálise contém em si todas as opções técnicas (equilíbrio de fluido do sistema, equilíbrio térmico, acompanhamento online do dialisato, etc) [22].

1.3.2.4. Os acessos vasculares

Um importante passo antes de se iniciar a HD, consiste em preparar um acesso vascular, um local no corpo a partir da qual o sangue é retirado e devolvido. O acesso vascular deve ser preparado semanas ou meses antes de começar o processo de diálise. Vai permitir a remoção mais fácil, eficiente e permitir a reposição do sangue com o mínimo de complicações [21].

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

O acesso pode ser interno (dentro do corpo) ou externo (fora do corpo). Para o tratamento hemodialítico existem três tipos de acessos vasculares:

a) Fístula arteriovenosa (FAV) (Fig.1.11), na qual o cirurgião une uma artéria a uma veia, geralmente, no braço. Os vasos sanguíneos seleccionados para uma fístula são grandes e têm um bom fluxo sanguíneo, mas não se encontram profundamente localizados na pele, para que não exista um difícil acesso às agulhas. Em 4-6 semanas, a alta pressão do fluxo sanguíneo da artéria engrossa a parede da veia e faz dilatar as agulhas. Como a fístula está abaixo da pele e se situa no próprio tecido do paciente, torna-se menos propensa a infecção e coagulação do que outros tipos de acesso. Uma fístula pode durar anos e os investigadores mostram que é o melhor tipo de acesso vascular disponível [19].

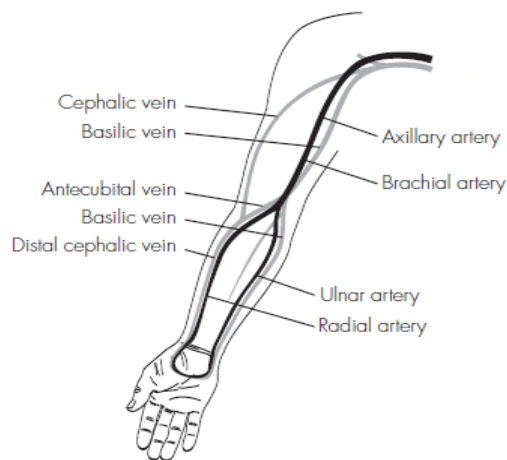


Figura 1.11 - Exemplificação da fístula arteriovenosa [33]

b) Prótese, em que o cirurgião liga uma artéria e uma veia a um pedaço de vaso sanguíneo artificial. Tal como na fístula, uma corrupção permite o acesso de grande volume sanguíneo necessário à diálise. Os enxertos são mais propensos a estenose que pode causar a trombose. Estes, são também mais propensos à infecção do que as fístulas e apresentam uma vida útil mais curta (menos de 5 anos em média). Este tipo de acesso é uma opção para os pacientes que não possuem vasos sanguíneos adequados para criar uma fístula [19].

c) Cateter, que consiste num tubo plástico oco colocado numa veia central profunda no peito ou na perna. Este tipo de acesso vascular pode ser a curto ou a longo prazo - cateter de hemodiálise de longa duração (CHLD). As veias centrais profundas têm uma taxa de fluxo de sangue que permite o tratamento adequado. Os cateteres são feitos de plástico, material que é reconhecido como “estranho” ao organismo.

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

Eles passam através da pele, criando um portal para as bactérias. Devido a estes problemas, os cateteres deve ser frequentemente substituídos. Os cateteres são utilizados para o paciente:

- Em que não é possível ter uma FAV ou prótese;
- Em espera de uma FAV ou prótese a ser colocada ou que está a cicatrizar;
- Com insuficiência renal aguda (IRA), podendo recuperar em breve a função renal;
- Em espera por um cateter de DP;
- Em espera de um transplante de rim de doadores vivos [19].

1.3.3. O fluido dialisador

Na HD, os principais processos ocorrem entre o sangue do paciente e o dialisato da membrana do dialisador. O sangue do paciente flui para um lado da membrana do dialisador e o fluxo de dialisato flui na direcção oposta. Os processos de difusão, filtração, osmose e convecção ocorrem entre o sangue e o dialisato através da membrana semipermeável. Isto é possível por diferença de concentração, pressão hidrostática, pressão osmótica e taxa de fluxo. O dialisato é composto por água purificada e várias substâncias dissolvidas nela. Com excepção da glicose, todas as substâncias dissolvidas no dialisato são electrólitos. A sua concentração (além de potássio e substância tampão) assemelha-se à concentração de electrólitos que ocorrem naturalmente no sangue. O dialisato regula o equilíbrio ácido-base e electrolítico do paciente em diálise e remove os resíduos. O dialisato é preparado na máquina de diálise automaticamente pela mistura contínua de concentrados de hemodiálise e água purificada numa proporção fixa [23].

1.4. A Diabetes *Mellitus*

A DM é uma doença endócrina caracterizada por elevada taxa de glicose no sangue (hiperglicémia). A hiperglicémia é decorrente da falta de insulina ou incapacidade da insulina em exercer adequadamente os seus efeitos nos tecidos alvo. A hiperglicémia crónica está associada a danos e falência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos [5].

1.4.1. A etiologia

A DM é classificada genericamente como diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e DM2, podendo ainda existir outros tipos como a diabetes gestacional [24].

A DM1 é uma doença que resulta da destruição crónica das células β pancreáticas por mecanismos auto-imunes mediados por células, como linfócitos T e macrófagos. O péptido C circulante encontra-se ausente, indicando falha na produção de insulina. Este tipo de diabetes pode ocorrer a qualquer idade mas é mais comum na infância, manifestando-se geralmente antes dos 30 anos [25].

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

Na sua base etiopatológica encontra-se a associação entre factores genéticos e ambientais. Existem mais de vinte genes envolvidos nesta patologia, porém os genes do sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen*) parecem ter maior relação com a doença. Diversos marcadores de auto-imunidade (anti-insulina, anti-descarboxilase do ácido glutâmico e anti-tirosina-fosfatase são detectados em cerca de 90% dos pacientes [25] [26].

Nos pacientes com DM1, o processo de autodestruição inicia-se meses a anos antes do diagnóstico clínico da doença. Com isso, dependendo da idade ao diagnóstico, cerca de 70%-90% da massa de células B já foi destruída aquando dos primeiros sintomas de hiperglicémia (Fig.1.12).

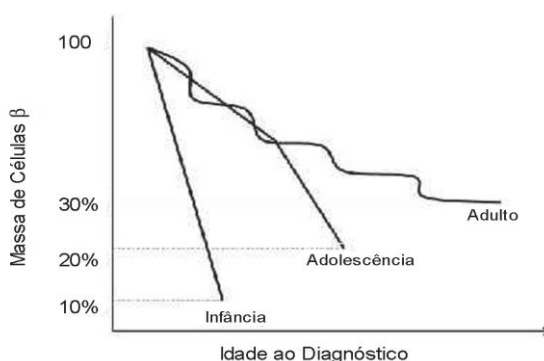


Figura1. 12 - Velocidade de destruição da massa de células B em função da idade do diagnóstico clínico da DM1 [24]

Devido à insulinoopenia, os portadores de DM1 dependem de aplicações diárias de insulina para o controle dos níveis glicémicos. Quanto maior o número de aplicações ao dia (tratamento intensivo), melhor o controle glicémico e menor o risco de complicações crónicas. Além disso, a insulinoaterapia deve sempre estar acompanhada de modificações do estilo de vida, como actividade física regular e uma alimentação saudável [24].

A DM2 é caracterizada pela combinação da resistência e pela deficiência de insulina, qualitativa ou quantitativa. Pode representar um componente da síndrome metabólica, um potencial estado pré-diabético compreendendo resistência a insulina, obesidade visceral, HTA, e dislipidémia com quantidades elevadas de triglicéridos (TG) e baixas quantidades de lipoproteína de alta densidade (HDL). Este tipo de diabetes é uma doença típica de adultos mais velhos, apesar de estar a aumentar em crianças e associa-se frequentemente a ND [27].

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

Com a progressão da doença, devido ao mecanismo de disfunção e redução da massa de células β , observa-se uma diminuição na secreção de insulina (Fig. 1.13).

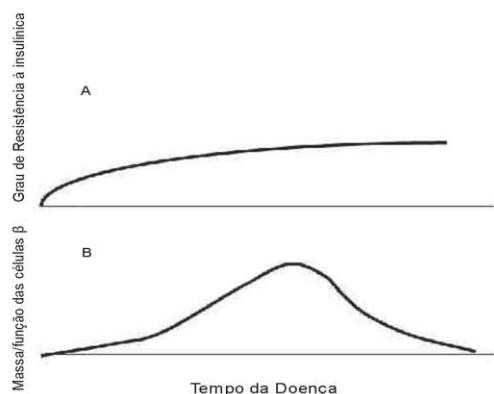


Figura 1.13 - Representação esquemática do fenómeno de resistência insulínica (A) e do fenómeno de deterioração da massa/função das células β (B) em função do tempo de doença em pacientes com DM2 [24]

Na DM2, os factores envolvidos na redução da massa de células β são diferentes dos da DM1 e incluem a glicolipotoxicidade, o stress oxidativo e a acumulação de depósitos amilóides nas ilhotas. A forte herança genética poligénica associada a factores ambientais, como obesidade e sedentarismo, são determinantes na génese da DM2. A base do tratamento da DM2 consiste na mudança do estilo de vida. Com a progressão da doença, torna-se necessário o uso de medicamentos anti-diabéticos orais para o adequado controle da glicémia e, na fase mais avançada da doença, em que existe uma disfunção/redução da massa de células β , torna-se necessária a insulino-terapia [25]. Diariamente, a administração de insulina é feita por via subcutânea. Contudo, a infusão intravenosa ou a infusão intramuscular são utilizadas durante episódios de cetoacidose ou em condições stressantes. A insulina pode ser injectada na parede abdominal anterior, braço, coxa e nádegas, declinando a taxa de absorção na mesma ordem. [28].

1.4.2. A epidemiologia

A DM é considerada um problema de saúde pública, não apenas em países desenvolvidos, como também em países em desenvolvimento. Em 1998, projectou-se um aumento de 35% na prevalência de DM, no mundo, passando de 4% em 1995 para 5,4% em 2025. O crescimento relativo da prevalência será, entre 1995 e 2025, da ordem de 48% para os países em desenvolvimento, contra 27% para os países desenvolvidos [29].

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

Um estudo da Organização Mundial de Saúde (OMS), publicado em 2004, estimou que a prevalência da DM em todas as faixas etárias em todo o mundo subiria de 2,8% em 2000 para 4,4% em 2030 (Fig.1.14). O número total de pessoas com diabetes deverá aumentar de 171 milhões em 2000 para 366 milhões em 2030. A evidência demográfica destaca-se pelo facto da prevalência de DM em todo o mundo atingir preferencialmente pessoas com mais de 65 anos de idade [30].

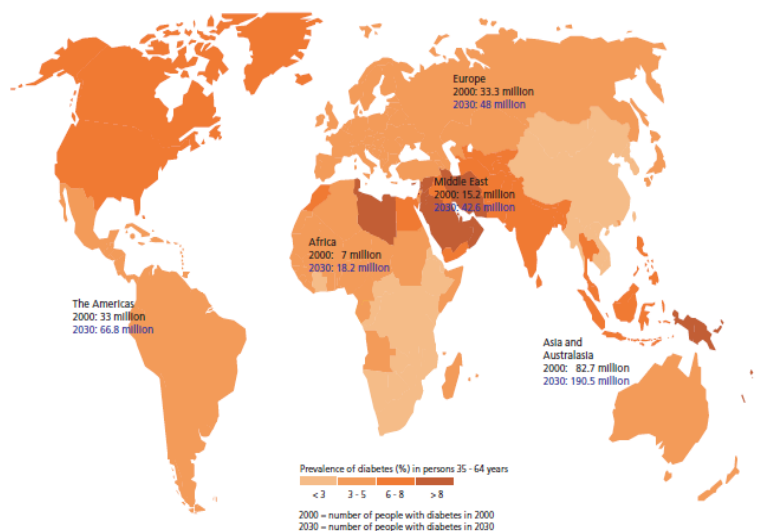


Figura 1.14 - Estimativas mundiais da prevalência da DM entre 2000 e 2030 [30]

Segundo a OMS, actualmente existem mais de 220 milhões de diabéticos no mundo, e este número continua a aumentar e principalmente em idades mais jovens.

A DM1 afecta geralmente as crianças e adultos jovens, embora o início da doença possa ocorrer em qualquer idade. Em adultos, é responsável por aproximadamente 5% dos casos diagnosticados de diabetes, apresentando como factores de risco a auto-imunidade, a genética ou factores ambientais. Não existe nenhuma forma conhecida para evitar a DM1, no entanto estão a decorrer vários estudos no sentido de a prevenir [21].

Em adultos, a DM2 abrange 90% a 95% de todos os casos diagnosticados de diabetes. A DM2 está associada com idade avançada, obesidade, história familiar de diabetes, metabolismo da glicose alterado e inactividade física [31].

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

A prevalência da DM em Portugal em 2008 era de 11,7% na população com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos, o que correspondia a um total de cerca de 905 mil indivíduos (Fig. 1.15).

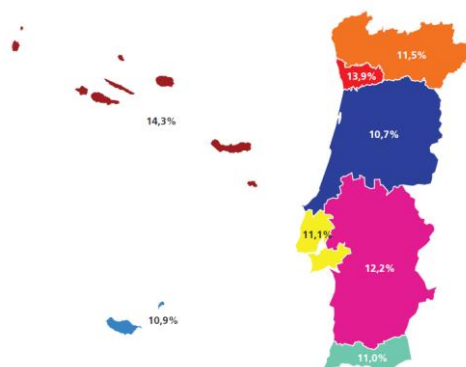


Figura 1.15 - Distribuição da DM em Portugal [32]

Em termos de decomposição da taxa de prevalência global da DM, em 6,6% dos indivíduos esta já havia sido diagnosticada e em 5,1% ainda não tinha sido diagnosticada. Verificou-se a existência de uma correlação directa entre o incremento da prevalência da DM e o envelhecimento dos indivíduos. Saliente-se o facto de mais de um quarto da população portuguesa integrada no escalão etário dos 60-79 anos apresentar DM [32].

1.4.3. A nefropatia diabética

A ND é uma doença do rim que ocorre como resultado de DM e que leva a um aumento progressivo da excreção de albumina na urina, juntamente com aumento da PA, levando ao declínio da TFG [33].

O pico da incidência da ND ocorre após 20 anos da manifestação da IRC, e aumenta abruptamente após 30 anos com a IRC. O impacto da DM nas alterações que levam à insuficiência renal aumenta com a idade. A TFG e a microalbuminúria permitem identificar a IRC em diferentes segmentos da população diabética, indicando que devem ser utilizados no rastreamento de nefropatia.

A Associação Americana de Diabetes (AAD) e o *National Institutes of Health* (NIH) recomendam a medição da TFG calculada a partir dos níveis de creatinina sérica, pelo menos uma vez por ano em todas as pessoas com DM para a detecção de disfunção renal. Contudo outros factores estão associados ao desenvolvimento da ND tal como um mau controlo glicémico, a HTA, os hábitos tabágicos e ainda os elevados níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) [34].

A ND é a principal causa de IRC em todo o mundo e é responsável pela IRC em cerca de um terço dos pacientes que se submetem a diálise [35].

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

A ND é caracterizada por HTA, albuminúria progressiva, glomeruloesclerose, e um declínio na TFG, levando à IRC. HTA num contexto de DM é definido como uma pressão arterial sistólica (PAS) acima de 140 mm Hg ou uma pressão arterial diastólica (PAD) acima de 90 mm Hg. A ND é a principal causa de IRC nos EUA, com uma taxa de incidência ajustada de 158 casos por milhão. O risco de IRC é maior em pacientes DM1 (consequente nefropatia diabética de DM1 - ND1) do que com em DM2 (ND2), porém o número total absoluto de pacientes com DM2 que apresenta nefropatia é maior. A DM está associada a uma taxa de prevalência na IRC¹ de 8,9% na fase 1, 12,8% na fase 2, 19,4% na fase 3, e 2,7% na fase 4 e 5, respectivamente. Quando a retinopatia diabética coexiste com albuminúria, o risco de ND é muito alto, sugerindo a presença do padrão específico de glomeruloesclerose nodular, a chamada lesão Kimmelstiel-Wilson [36].

Um estudo europeu publicado em 2000 [37], analisou a evolução da IRC devido à presença ou ausência da ND1 e ND2. Em cerca de 90% dos países verificou-se um aumento quer da incidência quer da prevalência de ND entre 1991-1992 e 1999-2000. Em Espanha, nomeadamente na região da Catalunha, registou-se um aumento da incidência de ND1 de 3,5 para 6,2 por cada milhão de habitantes; enquanto na Bélgica se registou um aumento na ND2 de 5,7 para 31,1 por milhão de habitantes. Ao nível da prevalência, a Finlândia registou um aumento da população afectada pela ND1 de 67,3 para 98,4 indivíduos por milhão de habitantes. A Bélgica continua a liderar o aumento acentuado de pessoas com ND2 de 1991-1992 para 1999-2000 o número aumentou de 14,0 para 75,8 por milhão de habitantes. Um estudo publicado em 2009, afirma que na Europa ao invés dos EUA a ND (ND1 e ND2) não é a principal etiologia da IRC (14%), mas sim a glomerulonefrite (16%) [8].

Em Portugal, não foi encontrado até à data qualquer estudo referente à epidemiologia da ND.

Este projecto surge no âmbito de colmatar algumas lacunas existentes nos estudos epidemiológicos até agora publicados (Anexo I), tais como a falta de dados relativos a alguns parâmetros bioquímicos e o real impacto da ND.

O presente trabalho apresenta como principal objectivo a caracterização da população com IRC, realizando HD no Centro de Diálise da Covilhã, Nephrocare em termos demográficos, clínicos e laboratoriais.

¹ As fases referenciadas correspondem aos estádios da IRC demonstradas na tabela 1.4

Capítulo 2

2. Materiais e Métodos

Esta investigação foi devidamente autorizada pela Comissão de Ética para a Saúde da NephroCare, Fresenius Medical, de acordo com o projecto proposto (Anexo II).

2.1. Grupo de estudo

Todos os indivíduos hemodialisados utentes da Nephocare foram convidados a participar, num total de 118 doentes (n=118). Após a aquisição dos dados demográficos, foi seleccionada a população maioritária encontrada relativamente à etiologia da IRC (que neste estudo foi a ND). Foram excluídos todos os doentes que recusaram participar no estudo ou que se encontravam psicologicamente alterados. Todos os voluntários analisados assinaram um protocolo de consentimento informado (Anexo III). Nos doentes com ND (n=43), procedeu-se à recolha a análise dos parâmetros laboratoriais e clínicos.

2.2. Variáveis de interesse

As variáveis de interesse para a caracterização da população hemodialisada foram subdivididas em dados demográficos, em dados da medicação e em dados laboratoriais tendo os dados sido registados em bases de dados individuais.

2.2.1. Dados demográficos

Os dados demográficos foram recolhidos em primeira mão através das respostas a um questionário proposto (Anexo IV), e seguidamente pela consulta dos processos clínicos dos pacientes, nomeadamente da prescrição de diálise. O questionário visou recolher informações pessoais a respeito de história familiar de DCV e/ou DM, realização de actividades físicas nomeadamente a frequência e duração média de cada sessão de exercício físico, consumo de tabaco, ingestão de bebidas alcoólicas e transplante renal prévio. A data indicada no questionário corresponde à data de colecta dos dados, e foi com base nela que se efectuaram os cálculos para a idade, tempo que efectua HD e tempo que efectuou o transplante renal.

Consideraram-se como dados demográficos os seguintes: idade, sexo, presença de DCV, HTA, DM, exercício físico, consumo de tabaco, consumo de bebidas alcoólicas, índice de massa corporal (IMC), etiologia da IRC.

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

São exemplo de DCV a doença vascular periférica, a insuficiência cardíaca congestiva, a doença coronária, o enfarte do miocárdio e/ou angina de peito, o acidente vascular cerebral e/ou ataque isquémico transitório. No caso da DM caracterizou-se o tipo de DM, a insulino dependência e o controlo da glicémia.

Foram ainda avaliados dados relativos à HD: se efectuou transplante renal, tempo que efectua HD, duração de cada sessão de HD e ainda o tipo de acesso vascular.

2.2.2. Dados da medicação

Os dados relativos à medicação foram obtidos através da prescrição terapêutica de cada indivíduo. A medicação foi agrupada de acordo com os grupos farmacoterapêuticos que se encontram no Prontuário Terapêutico disponibilizado online na página do INFARMED [39].

2.2.3. Dados laboratoriais

Os dados laboratoriais obtiveram-se igualmente pela consulta dos processos clínicos dos doentes que pertenciam à população maioritária (ou seja que apresentavam ND) e cujos resultados são fornecidos através da *Imunonuclear*® - Lisboa. Obtiveram-se ainda as PAS e PAD médias. As análises laboratoriais foram recolhidas em todas as terças e quartas do início de cada mês, altura em que os doentes apresentavam uma melhor *clearance* e se revelavam clinicamente mais estáveis.

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

Estes dados foram recolhidos com base num programa de realização de análises clínicas de cada parâmetro a avaliar (Tabela 2.1).

Tabela 2.1 - Programa de realização de análises clínicas

Frequência das análises	Mensal	Trimestral	Semestral
Parâmetros avaliados*	<ul style="list-style-type: none"> ✓ PAS e PAD; ✓ Ureia pré-diálise; ✓ Kt/V e nPCR (taxa normalizada de catabolismo de proteínas); ✓ Gasimetria (bicarbonato e dióxido de carbono); ✓ Fósforo, cálcio total; ✓ Hematócritos, hemoglobina e eritrócitos; ✓ Plaquetas, leucócitos (neutrófilos, basófilos, monócitos, linfócitos e eosinófilos); ✓ Glicémia; ✓ Eritropoietina recombinante (rEPO) administrada; ✓ Creatinina pré-diálise. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ferritina, ferro, e transferrina; ✓ Albumina; ✓ Hemoglobina glicosilada (Hgb.A1c); ✓ PCR (proteína C reactiva). 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Colesterol HDL ; ✓ Colesterol LDL; ✓ Colesterol total; ✓ TG;

* Os parâmetros bioquímicos avaliados foram obtidos na fase pré-diálise, pois pretende-se uma caracterização da população hemodialisada e não avaliar a evolução antes e após a diálise.

2.3. Análise estatística

Após ter sido realizada a recolha dos dados, procedeu-se de seguida, à sua análise estatística e interpretação. Inicialmente, todos os dados foram analisados de acordo com a metodologia descritiva usual. As variáveis discretas serão apresentadas como frequências relativas e absolutas, por sua vez as variáveis contínuas serão descritas como médias, desvios-padrão, medianas, valores máximos e mínimos. Nas variáveis contínuas, para se testar a homocedasticidade utilizou-se o teste de *Levene*, e recorreu-se ao teste *t* de *Student* para verificar diferenças entre médias. Em relação às variáveis discretas, utilizou-se o teste do *Qui-Quadrado* para encontrar um valor de dispersão para duas variáveis nominais e avaliar a associação existente entre variáveis qualitativas. Fixou-se um nível de significância de 5% ($p\text{-value} \leq 0,05$) para todos os testes.

A análise dos dados foi efectuada com recurso ao software estatístico SPSS® (Statistical Package for Social Sciences), versão 18.0 para o Windows®.

Capítulo 3

3. Resultados

Este estudo decorreu entre Outubro de 2010 e 17 de Junho de 2011, tendo as entrevistas sido efectuadas entre 28 e 30 de Novembro de 2010. Os dados laboratoriais reportam-se ao período de 12 meses entre Janeiro 2010 e 31 de Dezembro de 2010, no âmbito de se proceder à avaliação temporal dos principais parâmetros bioquímicos que caracterizam a população hemodialisada durante um ano. Qualquer cálculo dos parâmetros terá como base a data atrás referida. Alguns parâmetros que estavam em falta foram posteriormente colocados sem interferirem com os cálculos.

Procedeu-se à análise das principais características dos pacientes hemodialisados, que provêm de diferentes locais de residência, até um raio de alcance de 110 Km do centro de diálise da Covilhã.

É de referenciar que não se irá avaliar a prevalência de internamentos ou a taxa de mortalidade nos pacientes hemodialisados uma vez que não houve ocorrências no período do estudo. No processo de hemodiálise todos os doentes usavam dialisadores FX600 HDF recorrendo à hemodiafiltração (HDF) online em que a cada doente estava destinado um único dialisador. Todos os doentes usavam membranas Helixone®.

Os pacientes estavam divididos em 6 turnos, três turnos no primeiro dia e outros três turnos no segundo dia e assim sucessivamente. O grupo de estudo em análise efectuava um programa de hemodiálise com 3 sessões por semana.

Dos 118 doentes hemodialisados, 12 pacientes (n=12) foram excluídos por se recusarem a assinar o protocolo de consentimento informado ou por apresentarem perturbações psicológicas que os tornavam incapazes de fornecer informações fidedignas. Numa fase mais avançada do trabalho, aquando da análise dos dados laboratoriais excluíram-se 4 pacientes com DM, mas sem ND como etiologia de IRC.

3.1. Dados demográficos e clínicos da população hemodialisada

Na tabela 3.1 estão representados os resultados obtidos através da análise com base no SPSS, das respostas aos questionários realizados à população alvo (n=106) e posteriormente através da consulta dos respectivos processos clínicos.

Tabela 3.1 - Dados demográficos da população hemodialisada - Parte I

	n (%)	Média ± Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade (Anos)	106 (100%)	71,39 ± 11,90	74,00	29,00	91,00
Mulheres	38 (35,8%)	71,66 ± 11,33	74,00	45,00	91,00
Homens	68 (64,3%)	71,24 ± 12,42	73,50	29,00	88,00

A amostra era constituída por 106 doentes, dos quais 38 eram mulheres (35,8%). A idade média da amostra era de 71 anos para um máximo de 91 anos e um mínimo de 29 anos; a idade média tanto nos homens como nas mulheres era de 71 anos. Os indivíduos eram todos de raça branca/caucasiana.

Tabela 3.2 - Dados demográficos da população hemodialisada - Parte II

Prática de exercício físico		25 (23,6%)
Frequência de exercício físico	Baixa (3 vezes por semana)	15 (60%)
	Regular (4 vezes por semana)	6 (24%)
	Frequente (5 vezes por semana)	1 (4%)
	Excelente (mais de 6 vezes por semana)	3 (12%)
Duração média de cada sessão de exercício	Baixa (menos que 30 minutos)	9 (36%)
	Moderado (30 a 40 minutos)	9 (36%)
	Acelerado (41 a 59 minutos)	4 (16%)
	Intenso (mais de 60 minutos)	3 (12%)
Consumo de tabaco	Não fumador	57 (53,8%)
	Fumador moderado	5 (4,7%)
	Fumador compulsivo	1 (0,9%)
	Ex-fumador	43 (40,6%)
Consumo de bebidas alcoólicas	Não consome	71 (67%)
	Consome ocasionalmente (1 a 2 copos de 20 cl por dia)	29 (27,4%)
	Consome moderadamente (3 a 4 copos de 20 cl por dia)	5 (4,7%)

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

	Consome compulsivamente (mais de 4 copos de 20 cl por dia)	1 (0,9%)
	Abaixo do peso recomendado (< 18,50)	3 (2,8%)
IMC	Peso recomendado (18,50 a 24,99)	48 (45,3%)
	Pré-obeso (25,00 a 29,99)	42 (39,6%)
	Obeso (30,00 a 39,99)	13 (12,3%)

Notou-se que havia uma baixa adesão dos doentes ao exercício físico, pois 76,4% dos hemodialisados não praticavam qualquer tipo de exercício, e dos restantes a frequência com que o faziam era baixa (60%). Na maior parte dos praticantes de exercício físico, a duração média da actividade física era inferior a 30 minutos (16%) ou situava-se entre os 30 e os 40 minutos (16%) (Tab. 3.2).

Quanto aos hábitos tabágicos e ao consumo de bebidas alcoólicas, destaca-se que a população hemodialisada era maioritariamente constituída por não fumadores (53,8%), existindo também um número elevado de ex-fumadores (40,6%). Em relação às bebidas alcoólicas, a maioria não consome (67%), porém 29 indivíduos bebem 1 a 2 copos de 20cl por dia, que corresponde a 1 copo às principais refeições, almoço e jantar. No parâmetro do IMC, a população maioritária (45,3%) estava dentro dos valores estipulados para peso recomendado (18,50 a 24,99), todavia existia um número significativo de indivíduos (39,6%) que estavam situados na faixa de pré-obeso (25,00 a 29,99) (Tab. 3.2).

Tabela 3.3 - História de DCV e DM

História pessoal de DCV	98 (92,5%)
História pessoal de DM	47 (44,3%)

Tabela 3.4 - História familiar de DCV e DM

História familiar de DCV	37 (34,9%)
História familiar de DM	42 (39,6%)

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

Seguidamente analisaram-se a história pessoal e familiar de DCV e de DM. Verificámos que 34,9% dos pacientes apresentavam história familiar de DCV e que 92,5% tinham DCV. Em relação à DM, 44,3% apresentavam diabetes e 39,6% tinham história familiar de DM.

Tabela 3.5 - Dados clínicos da população hemodialisada (n=106)

Etiologia da IRC	HTA/vascular	9 (8,5%)		
	Glomerulonefrite	4 (3,8%)		
	ND	43 (40,6%)		
	Nefrite tubulointersticial	1 (0,9%)		
	Doença do rim policístico	4 (3,8%)		
	Litíase renal	1 (0,9%)		
	Mielomas	1 (0,9%)		
	Falência renal	3 (2,8%)		
	Pielonefrite	1 (0,9%)		
	Diversos	3 (2,8%)		
	Desconhecida/em falta	36 (34%)		
	Transplante renal	Não Efectuou	99 (93,4%)	
Efectuou há 2 anos		1 (0,9%)		
Efectuou há 3 anos		2 (1,9%)		
Efectuou há 6 anos		1 (0,9%)		
Efectuou há 15 anos		2 (1,9%)		
Efectuou há 18 anos		1 (0,9%)		
Tempo em HD (meses)	Média ± Desvio-Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
	47,30 ± 38,00	34,00	1,00	177,00
	Mulher	39,68 ± 35,76	27,50	3,00
Homem	51,56 ± 38,80	43,50	1,00	177,00
Duração média de cada sessão de HD (minutos)	Média ± Desvio-Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
	253,49 ± 7,08	250,00	240,00	270,00
	Mulher	251,18 ± 5,26	250,00	240,00
Homem	254,78 ± 7,65	250,00	240,00	240,00
Tipo de acesso vascular	FAV	59 (55,7%)		
	Prótese	21 (19,8%)		
	CHLD	26(24,5%)		

Quanto à etiologia da IRC, existe uma panóplia de doenças que levaram à falência renal, nomeadamente a ND que foi a principal responsável (40,6% da população) sendo a HTA/vascular (8,5%) a segunda etiologia conhecida da IRC. É ainda de destacar a falta de historial clínico relativo à etiologia em 34% dos doentes (Tabela 3.5).

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

A população incluía sete pacientes que foram transplantados mas que não obtiveram sucesso após transplante. O tempo em diálise foi desde um valor mínimo de 1 mês até um valor máximo de 177 meses, perfazendo um valor médio de 47,3 meses; sendo que nas mulheres o tempo médio em diálise foi de 39,68 meses e nos homens foi de 51,56 meses. A duração média de cada sessão de HD foi de 253,49 minutos, existindo aqui diferenças estatisticamente significativas entre homens e mulheres com ($p= 0,01$), em que as mulheres perdiam menos tempo por cada sessão de HD.

O tipo de acesso vascular mais utilizado foi a FAV (55,7%), seguido do CHLD (24,5%) e finalmente o acesso por prótese que era utilizado em 19,8% da população.

3.2. Dados relativos à medicação da população hemodialisada

Neste tópico, verificou-se que se trata de uma população que recorre a diversos tipos de medicação, devido a variadas co-morbidades (Tab. 3.6)

Tabela 3.6 - Dados relativos à medicação da população hemodialisada

Tipo de medicação * (n=106)	n (%)
Anti-hipertensores	49 (46,2%)
Insulínicos orais	2 (1,9%)
Insulinas	31 (29,2%)
Insulínicos injectáveis de curta duração	18 (17,0%)
Insulínicos injectáveis de média duração	10 (9,4%)
Insulínicos injectáveis de longa duração	3 (2,8%)
Anti-dislipidémicos	51 (48,1%)
Medicação para o sistema locomotor	9 (8,5%)
Medicação para nutrição com vitaminas e sais minerais	46 (43,4%)
Anticoagulantes e antitrombóticos	63 (59,4%)
Medicação anti-agregantes e anti-plaquetários	23 (21,7%)
Psicotrópicos	65 (61,3%)
Medicação para a digestão e motilidade gastrointestinal	27 (25,5%)
Anti-epiléticos e anti-convulsivantes	13 (12,3%)
Anti-ácidos e anti-ulcerosos	90 (84,9%)
Anti-asmáticos e broncodilatadores	7 (6,6%)
Correcção da volémia e electrólitos	73 (68,9%)
Vasodilatadores	25 (23,6%)
Anti-arrítmicos	7 (6,6%)
Cardiotónicos	4 (3,8%)
Hormonas e corticosteróides	11 (10,4%)
Tratamento da disfunção geniturinária	6 (5,7%)

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

Imunomoduladores	1 (0,9%)
Analgésicos e anti-piréticos	11 (10,4%)
Anti-miasténicos	1 (0,9%)
Anti-anémicos	3 (2,8%)
Anti-alérgicos	13 (12,3%)
Medicação para lesões na pele	1 (0,9%)
Suplementos enzimáticos e bacilos	1 (0,9%)
Anti-eméticos e anti-vertiginosos	6 (5,7%)
Sulfonamidas	1 (0,9%)
Anti-inflamatórios não esteróides	2 (1,9%)
Tratamento de intoxicações	3 (2,8%)
Venotrópicos	2 (1,9%)
Anti-espasmódicos	2 (1,9%)
Anti-infecciosos	1 (0,9%)

* A medicação encontra-se agrupada de acordo com o prontuário terapêutico do INFARMED

A tabela 3.6 mostra que 46,2% da população toma medicação para a HTA, e que 29,2% toma insulínicos. Relativamente ao combate à deslipidémia, 48,1% toma medicação para esta doença. Destaca-se ainda, a elevada quantidade de medicação para nutrição do osso (43,4%), anti-coagulantes e anti-trombóticos (59,4%), medicação psicotrópica (61,3%) e ainda fármacos para correcção da volémia (68,9%).

3.3. Dados demográficos e clínicos da população com nefropatia diabética

Após análise descritiva dos parâmetros da população hemodialisada, procedeu-se à análise da população diabética com nefropatia diabética e que constituía a população maioritária (n=43).

Tabela 3.7 - Dados demográficos da população com nefropatia diabética - Parte I

	n (%)	Média ± Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade (Anos)	43 (100%)	71,65 ± 9,85	72,00	52,00	88,00
Mulheres	18 (41,9%)	71,74 ± 9,16	73,00	52,00	83,00
Homens	25 (58,1%)	72,16 ± 10,47	72,00	54,00	88,00

A amostra incluía 43 indivíduos hemodialisados sendo 18 mulheres (41,9%). A idade média da amostra era de 72 anos para um máximo de 88 anos e um mínimo de 52 anos; a idade média tanto nos homens como nas mulheres era de 72 anos.

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

Tabela 3.8 - Dados demográficos da população com nefropatia diabética - Parte II

Demografia da população com nefropatia diabética (n=43)

Prática de exercício físico		6 (11,6%)
Frequência de exercício físico	Baixa (3 vezes por semana)	2 (4,7%)
	Regular (4 vezes por semana)	2 (4,7%)
	Frequente (5 vezes por semana)	1 (2,3%)
Duração média de cada sessão de exercício	Baixa (menos que 30 minutos)	3 (7%)
	Moderado (30 a 40 minutos)	2 (4,7%)
Consumo de tabaco	Não fumador	23 (53,5%)
	Fumador moderado	1 (2,3%)
	Ex-fumador	19 (44,2%)
Consumo de bebidas alcoólicas	Não consome	29 (67,4%)
	Consome ocasionalmente (1 a 2 copos de 20 cl por dia)	12 (27,9%)
	Consome moderadamente (3 a 4 copos de 20 cl por dia)	2 (4,7%)
IMC	Abaixo do peso recomendado (<18,50)	1 (2,3%)
	Peso recomendado (18,50 a 24,99)	13 (30,2%)
	Pré-obeso (25,00 a 29,99)	22 (51,2%)
	Obeso (30,00 a 39,99)	7 (16,3%)

Verificou-se uma fraca adesão dos doentes ao exercício físico, pois apenas 11,6% dos hemodialisados praticavam qualquer tipo de exercício, e nestes, a frequência com que o faziam era baixa e irregular (4,7%). Na maior parte dos praticantes de exercício físico, a duração média do exercício era inferior a 30 minutos (7%) ou situavam-se entre os 30 e os 40 minutos (4,7%).

Em relação aos hábitos tabágicos e ao consumo de bebidas alcoólicas, destaca-se que a população hemodialisada era maioritariamente constituída por não fumadores (53,5%) existia ainda um elevado número de ex-fumadores (44,2%). Em relação às bebidas alcoólicas, a maioria não consome (67,4%), porém 12 indivíduos bebem 1 a 2 copos de 20cl por dia (Tab. 3.8).

Quanto ao IMC, a população situava-se entre o peso recomendado (30,2%) e o pré-obeso (51,2%). Destaca-se ainda um conjunto de indivíduos (16,3%) que estavam situados na faixa de obeso (30,00 a 39,99).

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

Tabela 3.9 - História de DCV e de DM (n=43) - Parte I

História familiar de DCV		26 (60,5%)
História pessoal de DCV		42 (97,7%)
História familiar de DM		28 (65,1%)
História pessoal de DM		43 (100%)
Tipo de DM	Tipo 1	2 (4,7%)
	Tipo 2	41 (95,3%)
	Insulino dependente	31 (72,1%)
	Não-insulino dependente	12 (27,9%)
Controlo de DM	Controlado	16 (37,2%)
	Não controlado	27 (62,8%)

Verificou-se que 60,5% dos pacientes apresentavam história familiar de DCV e que 97,7% tinha DCV. Em relação à DM, 95,3% apresentavam DM2 e apenas 4,7% apresentava DM1, sendo que 65,1% tinha história familiar de DM. Constatou-se que 72,1% dos diabéticos eram insulino-dependentes, e que apenas 37,2% tinham a sua glicemia controlada.

Tabela 3.10 - Características clínicas da população com nefropatia diabética - Parte II

Transplante renal	Não Efectuou	42 (97,7%)		
	Efectuou há 15 anos	1 (2,3%)		
Tempo em HD (meses)	Média ± Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
	48,19 ± 41,58	31,00	1,00	177,00
Mulher	43,56 ± 36,43	25,00	9,00	107,00
Homem	51,52 ± 45,37	48,00	1,00	177,00
Duração média de cada sessão de HD (minutos)	Média ± Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
	254,19 ± 7,31	250,00	240,00	270,00
Mulher	251,94 ± 4,89	250,00	250,00	270,00
Homem	255,80 ± 8,38	255,00	240,00	270,00
Tipo de acesso vascular	FAV	25 (58,2%)		
	Prótese	9 (20,9%)		
	CHLD	9 (20,9%)		

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

Na população cuja etiologia é a ND, houve apenas 1 diabético transplantado (há 15 anos). Quanto ao tempo em diálise, este variou desde um valor mínimo de 1 mês até um valor máximo de 177 meses, perfazendo um valor médio de 48,19 meses. Nas mulheres o tempo médio em diálise foi de 43,56 meses e nos homens foi de 51,52 meses; a duração média de cada sessão de HD foi de 254,19 minutos. Aqui, ao contrário da análise de toda a população hemodialisada, não houve diferenças estatisticamente significativas entre homens e mulheres quanto à duração de cada sessão de HD (Tab. 3.10).

O tipo de acesso vascular mais utilizado foi a FAV (58,1%), seguido da prótese (20,9%) e do CHLD (20,9%) (Tab. 3.10).

3.4. Dados relativos à medicação da população com nefropatia diabética

Tabela 3.11 - Dados relativos à medicação da população com nefropatia diabética - Parte I

Tipo de medicação* (n=43)	n (%)
Anti-hipertensores	24 (55,8%)
Insulínicos orais	2 (4,7%)
Insulinas	31 (72,1%)
Insulínicos injectáveis de curta duração	16 (37,2%)
Insulínicos injectáveis de média duração	10 (23,3%)
Insulínicos injectáveis de longa duração	3 (7%)
Anti-dislipidémicos	25 (58,1%)
Medicação para o sistema locomotor	1 (2,3%)
Medicação para nutrição com vitaminas e sais minerais	21 (48,8%)
Anticoagulantes e antitrombóticos	25 (58,1%)
Medicação anti-agregantes e anti-plaquetários	13 (30,2%)
Psicotrópicos	27 (62,8%)
Medicação para a digestão e motilidade gastrointestinal	10 (23,3%)
Anti-epiléticos e anti-convulgentes	7 (16,3%)
Anti-ácidos e anti-ulcerosos	38 (88,4%)
Anti-asmáticos e broncodilatadores	2 (4,7%)
Correcção da volémia e electrólitos	33 (76,7%)

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

Vasodilatadores	17 (37,2%)
Anti-arrítmicos	2 (4,7%)
Hormonas e corticosteróides	3 (7%)
Analgésicos e anti-piréticos	4 (9,3%)
Anti-alérgicos	5 (11,6%)
Medicação para lesões na pele	1 (2,3%)
Anti-eméticos e anti-vertiginosos	1 (2,3%)
Sulfonamidas	1 (2,3%)
Cardiotónicos	1 (2,3%)

* A medicação encontra-se agrupada de acordo com o prontuário terapêutico do INFARMED

A tabela 3.11 mostra que 55,8% da população toma medicação para a HTA, e que apesar de só se restringir a amostra aos diabéticos, 12 pessoas não tomam qualquer tipo de medicação para o controlo da glicemia. 4,7% tomam antidiabéticos orais, 37,2% tomam insulínicos injectáveis de curta duração, 23,3% toma insulina de média duração e 7% dos diabéticos tomam insulina injectável de longa duração. 58,1% Toma medicação para o tratamento de dislipidémias e 48,8% toma medicação para nutrição do osso.

A medicação anti-coagulante e anti-trombótica abrange 58,1% da população. A população diabética recorre a fármacos psicotrópicos (62,8%). Relativamente a anti-ácidos e anti-ulcerosos quase toda a população diabética (88,4%) toma medicação. Em relação ao tratamento dos problemas de coração e vasos sanguíneos, 76,7% dos pacientes tomam medicação para a correcção da volémia.

3.5. Comparação da população com nefropatia diabética com a população hemodialisada

Após a descrição da população diabética, aplicaram-se os testes estatísticos adequados às principais variáveis demográficas e medicamentosas da população em estudo, no intuito de compreender o impacto dos parâmetros em relação à presença da DM.

Através do teste *t* de *Student* verificou-se que não existem diferenças estatisticamente significativas ao nível da idade entre os doentes com nefropatia diabética e os restantes doentes hemodialisados. Seguidamente utilizou-se o teste do *Qui-Quadrado* para verificar se existiam diferenças significativas ao nível das variáveis discretas.

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

Encontraram-se diferenças estatisticamente significativas relativamente à história familiar de DM (maior prevalência nos diabéticos) e à prática de exercício físico em que esta era inferior na mesma população ($p < 0.001$). A medicação também foi tomada em consideração, sendo que em nenhum tipo de medicação havia diferenças significativas entre pacientes com nefropatia diabética e pacientes sem nefropatia diabética, com exceção feita para a medicação que visa o controlo da glicémia.

Ambas as populações partilham a mesma distribuição em termos dos acessos vasculares.

3.6. Análise dos dados laboratoriais

Neste tópico, procedeu-se à descrição dos vários parâmetros bioquímicos obtidos pelo laboratório para a população maioritária encontrada - pacientes hemodialisados com ND (n=43).

Tabela 3.12 - Parâmetros laboratoriais relativos à Hematologia

Parâmetros laboratoriais	Mediana	Média ± Desvio- Padrão	Mínimo	Máximo	Valores de referência ²
Eritrograma					
Eritrócitos ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	3,87	3,87 ± 0,46	2,12	5,50	4,00 - 5,20
Hemoglobina (g/dL)	12,00	12,02 ± 1,29	6,40	16,20	12,00 - 16,00
Hematócrito (%)	37,30	37,24 ± 3,96	21,70	51,90	36,00 - 46,00
Leucograma					
Leucócitos (no. mm^3)	6 900,00	7 330,36 ± 2 190,64	2 700,00	17 000,00	4 000,00 - 10 000,00
Neutrófilos (%)	62,35	62,39 ± 8,34	26,60	84,40	40,00 - 75,00
Eosinófilos (%)	2,90	3,31 ± 1,93	0,60	15,00	1,00 - 6,00
Basófilos (%)	0,30	0,31 ± 0,21	0,00	2,00	0,00 - 1,00
Linfócitos (%)	26,10	26,23 ± 7,58	7,00	44,30	20,00 - 45,00
Monócitos (%)	7,60	7,69 ± 1,90	2,40	25,50	2,00 - 10,00
Plaquetas					
Contagem ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	207,50	210,25 ± 57,88	76,00	439,00	200,00 - 400,00

Nos parâmetros laboratoriais relativos à Hematologia, verificou-se no eritrograma que o valor médio de eritrócitos da população analisada estava abaixo (3,87) dos valores de referência.

² Os valores de referência foram fornecidos pelo Imunonuclear®.

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

O valor médio da hemoglobina encontrou-se no limiar (12,02) do valor de referência, sendo que havia casos de quem estava abaixo (6,40) ou mesmo acima (16,20) do valor máximo de referência. A nível do hematócrito, o nível médio obtido situava-se nos parâmetros normais, porém os extremos saíram do intervalo de referência com o valor mínimo a 21,70 e o valor máximo a 51,90.

No que diz respeito ao leucograma os valores surgiram dentro da normalidade sendo que os valores mínimos e máximos não se enquadravam nos valores de referência excepto os linfócitos, os quais todos os valores obtidos estavam dentro do intervalo de normalidade (20,00 - 45,00).

Em relação às plaquetas verificou-se que o valor médio (209,87) se situava dentro dos valores de referência, contudo o valor mínimo destacou-se devido a estar muito inferior ao recomendado (76,00).

Tabela 3.13 - Parâmetros laboratoriais relativos à Química Clínica

Parâmetros laboratoriais	Mediana	Média ± Desvio-Padrão	Mínimo	Máximo	Valores de referência
Ferro (µg/dL)	70,95	74,94 ± 29,16	27,10	210,70	37,00 - 145,00
Ferritina (ng/ml)	397,30	437,46 ± 219,25	80,20	1297,00	13,00 - 150,00
Transferrina (mg/dL)	175,00	175,47 ± 44,94	15,00	300,00	200,00 - 360,00
Glicémia (mg/dL)	167,35	184,84 ± 86,14	41,60	584,00	74 - 109
Hgb.A1c (%)	7,20	7,66 ± 1,51	5,20	12,00	< 6
Ureia pré-diálise (mg/dl)	121,00	123,50 ± 35,11	51,80	249,00	< 50,00
Creatinina pré-diálise (mg/dL)	7,39	7,36 ± 1,83	3,22	11,65	0,50 - 0,90
Cálcio total (mg/dL)	8,87	8,88 ± 0,53	6,35	11,30	8,60 - 10,20
Fósforo pré-diálise (mg/dL)	3,58	3,68 ± 1,24	0,56	8,90	2,70 - 4,50
Bicabornatos (mEq/L)	21,40	21,47 ± 2,30	3,80	28,70	22,00 - 29,00
PCR (mg/L)	5,30	11,90 ± 20,98	0,50	189,90	< 5,00
Albumina pré-diálise (g/dL)	3,90	3,90 ± 0,35	2,90	4,90	4,00 - 4,90
Colesterol total (mg/dL)	156,00	162,32 ± 36,23	100,40	292,40	< 190,00

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

TG (mg/dL)	151,20	181,82 ± 116,65	51,20	914,00	< 150,00
Colesterol HDL (mg/dL)	42,70	44,98 ± 16,66	8,70	105,90	Risco aterogénico Risco elevado < 40,00 Baixo risco > 60,00
Colesterol LDL (mg/dL)	87,60	89,92 ± 26,99	49,30	159,20	Risco aterogénico Risco elevado > 160,00 Risco moderado 115,00 - 159,00 Baixo risco < 115,00

Em relação a parâmetros laboratoriais inseridos na Química Clínica, os níveis médios de ferro no soro encontram-se normalizados (74,94) enquanto os valores de ferritina apresentam-se altos (437,46) e os valores de transferrina apresentam-se baixos (175,47).

Uma vez que se trata de uma população com ND, os valores médios de glicémia (184,84) estão elevados e o valor percentual da Hgb.A1c encontra-se igualmente superior (7,66). É ainda de destacar o facto de que o valor mínimo de glicémia localizou-se abaixo (41,60) dos valores de referência assim como o valor máximo registado (584,00) revelar-se extremamente elevado.

Em pré-diálise tanto os níveis médios de ureia (123,50) e de creatinina (7,36) encontram-se muito elevados quando comparado aos respectivos valores de referência. Os níveis médios de cálcio total (8,88) e de fósforo pré-diálise (3,68) encontravam-se normalizados.

Os níveis médios de bicarbonatos e de albumina pré-diálise encontravam-se ligeiramente abaixo do intervalo recomendado, 21,47 e 3,90 respectivamente. Em ambas as variáveis, os valores mínimos localizam-se muito abaixo dos valores mínimos de referência (3,80 para os bicarbonatos e 2,90 para a albumina pré-diálise).

Quanto ao indicador de inflamação, o valor médio de PCR revelou-se muito elevado (11,90), que muito se deveu ao valor máximo de 189,90 pois a mediana deste parâmetro fixou-se em 5,30, mais próximo dos valores de referência apesar de ainda ser elevado.

Quanto à deslipidémia verificou-se que o valor médio do colesterol total (181,20) estava inserido nos valores normais, assim como o LDL (89,92) e o HDL (44,98). Todavia, os mínimos e máximos de LDL (49,30 e 159,20) e HDL (8,70 e 105,90) apresentavam-se longe dos valores considerados normais para o risco aterogénico.

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

Relativamente aos TG, destacou-se um valor máximo de 914,00 o que em parte fez alterar a média (181,82), uma vez que a mediana situou-se em 151,20, mais próxima do limite máximo de referência.

Tabela 3.14 - Parâmetros laboratoriais relativos à hemodiálise

Parâmetros laboratoriais	Mediana	Média ± Desvio- Padrão	Mínimo	Máximo	Valores de referência
Kt/V (mg/dL)	1,49	1,53 ± 0,34	0,39	4,20	≥ 1,40*
nPCR (g/Kg/dia)	1,10	1,09 ± 0,09	0,55	1,48	≥ 1,00 [†]

* Valor recolhido de [40]

[†] Valor recolhido de [41]

Analisou-se ainda os parâmetros relativos à HD, nomeadamente o Kt/V cuja média (1,53) revelou um bom indicador da eficiência hemodialítica e o nPCR que se revelou ligeiramente abaixo (1,09) ao valor recomendado (> 1,00).

Tabela 3.15 - Outros parâmetros laboratoriais obtidos

Parâmetros laboratoriais	Mediana	Média ± Desvio- Padrão	Mínimo	Máximo	Valores de referência
PAS (mm Hg)	142,00	141,00 ± 20,76	87	198	< 130,00
PAD (mm Hg)	61,00	60,04 ± 11,71	25	120	< 85,00
rEPO (µg)	80,00	95,33 ± 73,44	30,00	520,00	Não existe valor de referência, está dependente do valor da hemoglobina
Frequências					
PAS (mm Hg)/PAD(mm Hg)	18 (41,90)				Pressão controlada* < 130,00/< 85,00

* Valor recolhido de [42]

Outros parâmetros foram analisados, nomeadamente a PAS que se verificou acima (141,00) do valor de referência e a PAD que se revelou controlada (60,04). A PA estava controlada em 23 doentes com ND. Obteve-se ainda os valores médios da administração da rEPO (95,33), com um máximo de 520,00 e um mínimo de 30,00 que variaram de acordo com o valor de hemoglobina. Contudo, nem todos os dados foram obtidos e como tal vem referenciado os parâmetros em falta (Anexo V).

Capítulo 4

4. Discussão/Conclusão

Este projecto visa estudar as características demográficas, clínicas e terapêutico medicamentosas da população hemodialisada na Covilhã. Após esta breve caracterização, procedeu-se à avaliação dos pacientes que apresentavam a ND como etiologia na IRC, caracterizando também aqui as características demográficas, clínicas e terapêutico medicamentosas. Após esta análise, efectuaram-se testes estatísticos para verificar se existiam algumas variáveis estatisticamente diferentes entre os indivíduos com ND e os restantes indivíduos, para garantir que estes indivíduos eram uma amostra representativa da população inicial. Finalmente realizou-se uma caracterização mais detalhada dos pacientes com ND, focada nos principais parâmetros laboratoriais relacionados com a HD.

4.1. A demografia e a prática clínica da população analisada

Verificou-se que quer a totalidade da população hemodialisada (n=106), quer o grupo com ND (n=43) era mais idosa (71,39 e 71,65, respectivamente) relativamente ao único estudo epidemiológico efectuado em Portugal, em que a idade média era de 64,6 anos. Contudo, não há registo na última década que estratifique a idade média por sexo dos pacientes que efectuam HD. O nosso estudo mostra que 35,8% da população hemodialisada e 41,9% da população com ND são mulheres em que a idade média se situa nos 72 anos, existindo mais homens a fazer HD, porém com uma idade média semelhante à das mulheres.

Ainda nas características demográficas, verificou-se que 23,6% da população (n=106) praticava exercício físico, ao passo que a população com ND apresenta um valor significativamente inferior ($p=0,01$). Dentro dos que praticavam exercício físico, a maior parte fazia exercício até 3x por semana (60,7%) sendo a sua duração média abaixo de 40 min por dia (72%), não revelando as condições propícias a baixar a HTA [43]. Apesar da baixa frequência e duração do exercício físico, os pacientes hemodialisados não fumam (53,8%). No entanto também se revelou um valor elevado nas duas populações analisadas de ex-fumadores, que está fortemente ligado à IRC [44].

Verificou-se que a população hemodialisada e a população com ND, reconhecem a importância dos factores de risco na progressão da IRC, não consumindo bebidas alcoólicas (cerca de 67%) [45], apesar de um número significativo de pacientes (27%) ingerir 1 a 2 copos de 20cl diários que coincidia com o almoço e o jantar.

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

Relativamente às características clínicas da população hemodialisada verifica-se a presença de história familiar de DCV (34,9%). A prevalência de DCV apresentou-se elevada (92,5%) em relação ao estudo no qual Portugal participou (75,8%). Todavia, é nos pacientes com ND que se revela o maior pico desta co-morbidade quer ao nível do histórico familiar (60,5%) como ao nível pessoal (97,7%), devido à influência da DM na IRC [8, 46].

Uma percentagem considerável da população hemodialisada toma anti-hipertensores (46,2%). O aumento deste tipo de fármaco em indivíduos com ND está relacionado com o aumento de DCV (55,8%). Quando se compara os valores anteriores obtidos na população hemodialisada no estudo ARO, verifica-se que estes estão próximos (44%) demonstrando a forte presença da DCV na IRC e a incapacidade de proceder ao controlo da pressão arterial apenas com recurso à diálise.

Para evitar a formação da placa aterosclerótica, em parte por consequência das DCV, são administradas estatinas para o tratamento das dislipidémias (48,1%) que se revelou bastante superior à última análise em Portugal (13,5%) [8]. Verificou-se ainda que os pacientes com ND apresentaram um valor superior à população sem esta etiologia (58,1%).

A principal etiologia da IRC na população hemodialisada foi a ND (40,6%), contudo em Portugal, revela ser de 20,1%, o que mais uma vez vem afirmar a ND como principal etiologia da IRC na região da Covilhã. No nosso estudo, houve 34% de indivíduos para os quais se desconhecia a etiologia que provocou a IRC, o que é um valor similar ao encontrado noutros estudos (28,1%) [8].

Quanto à DM, houve um total de 44,3% de diabéticos sendo que no estudo ARO se revelou mais baixo (26%), sugerindo um aumento da população diabética na nossa região [8]. O histórico familiar da DM em relação à sua presença no paciente confirma a importância dos factores genéticos na sua transmissão [47]. A DM1 apresentou-se com 4,7%, tal como vem referenciado na literatura [21].

Para o tratamento da DM, são administrados fármacos que reponham a insulina no organismo por via subcutânea (31,1%), ou aumentem a sensibilidade dos tecidos à sua acção por via oral (1,9%). A elevada prevalência da DM2 em doentes com ND (95,3%) e o elevado número de pacientes insulino dependentes (72,1%), coincidiu com um aumento do número de indivíduos pré-obesos da população hemodialisada (39,6%) para (51,2%) na população com ND [48, 49]. Um estudo europeu, evidencia que a maior parte da população hemodialisada situa-se entre o peso recomendado (34,8%) e o pré-obeso (20,04%), o que permite constatar o aumento da obesidade da população hemodialisada na região da Covilhã [50].

Devido à presença de inúmeras doenças como a HTA e a DM, os pacientes procuraram no transplante renal um refúgio ao tratamento hemodialítico. Contudo, sete pacientes viram rejeitado o transplante de rim e por consequência tiveram que retornar à diálise. Na Covilhã,

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

a duração média em HD é de cerca de 47,3, porém o estudo ARO mostra que a população portuguesa efectua diálise há mais tempo (62,4 meses) e com idades menos avançadas.

No que respeita à duração média de cada sessão de HD que foi de 253 min, evidenciando-se significativamente superior no homem ($p= 0,01$), conclui-se que as mulheres perdem menos tempo por cada sessão de HD.

Para a prática de HD, são necessários acessos vasculares, sendo a FAV (55,7) o acesso vascular mais utilizado tal como no estudo ARO (67,6%); tal facto acontece, uma vez que é o acesso que menos complicações provoca no paciente. Porém nos pacientes com ND, devido à presença da DM, as complicações serão maiores [51].

4.2. Análise dos dados laboratoriais

Na última parte deste trabalho, recorreu-se à análise dos parâmetros laboratoriais dos pacientes que apresentavam ND. Esta escolha deveu-se ao facto de não haver na literatura dados laboratoriais relativos à população com ND em Portugal. Os dados foram subdivididos em diferentes classes tal como a Hematologia, a Química Clínica, parâmetros de HD e outros parâmetros (rEPO, PAS e PAD).

Focando na Hematologia, verifica-se pelos resultados obtidos, a presença de anemia em determinados pacientes, pois apesar da normalidade dos valores, os valores mínimos estão abaixo da referência. Tal facto acontece no hematócrito (21,70%), na hemoglobina (6,40 g/dl) e no número de eritrócitos ($2,12 \times 10^6/\text{mm}^3$). Nos eritrócitos o valor médio obtido ($3,87 \times 10^6/\text{mm}^3$) está abaixo do valor recomendado (4,00). Isto deve-se à dita anemia que é bastante frequente em doentes com IRC pois existe uma baixa produção de eritropoetina pelo organismo [52].

A anemia na IRC pode resultar de vários mecanismos (falta de ferro, de ácido fólico ou de vitamina B12, sangramento gastrointestinal, inflamação sistémica, e a diminuição do tempo de vida dos eritrócitos). A diminuição da síntese de eritropoietina é o factor de risco mais comum na anemia associada à IRC [42]. Os valores médios das plaquetas (209,87), total leucócitos (7330,36) e de todos os tipos de leucócitos granulares ou não granulares apresentam-se normalizados, podendo em certos casos exceder ou diminuir consoante a dose de rEPO administrada seja maior ou menor respectivamente.

Na Química Clínica, o ferro sérico encontra-se normal (74,94 $\mu\text{g}/\text{dl}$), contudo os valores de ferritina (437,46) encontram-se muito elevados, devido à elevada administração de rEPO, que faz aumentar os níveis de ferritina, não alterando o valor do ferro sérico. Segundo Ford e seus colaboradores, para valores muito elevados de ferritina, seria mais sensato administrar ferro por via intravenosa, fazendo diminuir a administração de rEPO. O valor de transferrina baixo deve-se ao facto de que o indivíduo pode apresentar valores de ferro normais, não sendo

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

anémico nem fazendo administração de rEPO, contudo a taxa de entrega e libertação do ferro até à medula eritróide são insuficientes para manter a produção de eritrócitos [53,54]. Segundo um estudo realizado em Portugal, o valor de ferritina era de 269,562 ng/dL, bastante inferior ao obtido [8].

Ao analisar os parâmetros químicos da população com ND, verificou-se que o valor da glicémia foi elevado (184,84 mg/dL), assim como o valor de hemoglobina glicosilada (7,66%) quando a referência é 7%. Isto deve-se à uma associação positiva entre a hemoglobina glicosilada e a incidência de IRC, que ocorre mesmo na ausência de albuminúria e de retinopatia [55].

Relativamente aos produtos metabólicos a serem removidos do organismo por HD, tal como a ureia pré-diálise (123,50 mg/dL) e a creatinina pré-diálise (7,36 mg/dL) apresentaram-se elevadas, uma vez que os rins são responsáveis no organismo pelo controlo da pressão osmótica. Quando estes não funcionam adequadamente, existe um aumento da concentração de ureia e creatinina, que por sua vez levam à deterioração da função renal [56]. Para avaliar a remoção das toxinas e metabolitos que ficam retidos quando existe falência renal, utiliza-se o Kt/V cujo valor médio foi de 1,54 mg/dL. Este valor elevado demonstra uma alta eficiência dialítica, uma vez que o Kt/V <0,8 está associado a uma taxa elevada de morbilidade do paciente, enquanto valores de Kt/V entre 1,0 e 1,2 estão associados a uma baixa taxa de morbilidade. Nos diabéticos a taxa eleva-se para 1.4 [40].

Devido à alta eficiência dialítica, os níveis de iões bicarbonato apresentam-se ligeiramente inferiores (21,47 mEq/L), em parte removidos pela HD.

Associado ao Kt/V vem o nPCR que analisa a perda de proteínas pela urina, cujo valor médio obtido (1,09 g/Kg/dia) situou-se acima do valor de referência (1,00 g/Kg/dia), indicando que as proteínas são degradadas, não aparecendo na urina [57].

Ao nível da mineralização óssea, tanto os níveis de cálcio total (8,88 mg/dL) como os de fósforo pré-diálise (3,68 mg/dL) aparecem normais, devido em parte à medicação que tomam. Comparando os valores de fósforo do estudo DOPSS, verifica-se que na *European Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (EuroDOPPS) o valor é maior (5,5 mg/dL) [58].

Ainda é de realçar a inflamação renal uma vez que a PCR revelou-se muito elevada em relação à média (11,90 mg/L), tal deve-se à média ser muito influenciada pelos extremos, máximo (189,00 mg/L) e mínimo (0,50 mg/L). Através da mediana verificou-se valores bem mais baixos (5,3 mg/L). Todavia, a mediana continua a revelar-se elevada comparativamente aos valores obtidos em Portugal (3,9 mg/L). A inflamação no doente hemodialisado tem sido relacionada com hipoalbuminémia, resistência à eritropoietina, diminuição da saturação do ferro acompanhada por ferritina alta e aumento da PCR.

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

A inflamação aparece ainda associada a limitações físicas, dislipidémias e anemia que não responde à eritropoietina [8, 59].

Ao nível das dislipidémias, o valor do colesterol total encontrou-se dentro da referência assim como os valores de LDL e HDL. Níveis mínimos de HDL (8,70 mg/dL) e máximos de LDL (159,20 mg/dL), estão relacionados com o elevado risco de formação da placa aterosclerótica. Os TG apresentam-se ligeiramente superiores ao valor de referência recomendado (181,82mg/dL), devido a existir um paciente com valor 914,00 mg/dL, o que faz aumentar a média, uma vez que a mediana se situa em 151,20 mg/dl, bem mais próximo do valor recomendado (< 150,00 mg/dL).

A dislipidémia ocorre devido ao perfil lipídico variar muito nestes pacientes, reflectindo o nível de função renal e o grau de proteinúria. Em geral, a prevalência de hiperlipidémia e a hipertrigliceridémia aumentam à medida que a função renal diminui. Pacientes com IRC têm uma redução na actividade da lipase lipoproteica e lipase hepática dos TG. Isto interfere com a absorção de TG, na qual a apolipoproteína B no fígado e nos tecidos periféricos provoca aumento da circulação das lipoproteínas aterogénicas [42].

Numa última parte deste trabalho caracterizou-se o valor de PAS e PAD nos pacientes com ND, que se fixaram em 141,00 mmHg/60,04mmHg, diagnosticando uma prevalência de HTA em cerca de 25 pacientes. Os valores de PAS e PAD relatados nos resultados são avaliados de acordo com os valores referidos pelo NKF KDOQI. Contudo os valores de referência usados na prática clínica são mais elevados TAS de 140 mmHg e TAD 90 mmHg.

O uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e/ou bloqueadores de receptores da angiotensina servem para diminuir a proteinúria. A administração insulínica para controlo da hemoglobina glicosilada, e a terapia de estatinas para diminuir o LDL, permitem que no seu conjunto diminuam o risco cardiovascular, bem como o retardar da IRC [42].

Resumindo, este projecto apresenta diversos parâmetros, que não são abordados em artigos científicos ou mesmo a caracterização de parâmetros influenciados pelo sexo. Ainda nesta abordagem precedeu-se não só à análise de alguns medicamentos, mas de todos os que são administrados na *Fresenius Medical Care*. É ainda de referenciar que este estudo veio colmatar algumas lacunas existentes relativas à população com ND, da qual não existe qualquer referência a este nível, publicada na Europa ou em Portugal.

Futuramente, seria relevante aumentar a amostra populacional uma vez que houve parâmetros que ficaram perto de se revelarem estatisticamente significativos. Seria também útil analisar novas variáveis, como parâmetros pós-díalise a fim de avaliar o efeito da HD, ou mesmo novos parâmetros como a paratormona intacta [60]. Dever-se-ia ainda efectuar uma avaliação mensal, trimestral ou semestral dos vários parâmetros para os avaliar quanto a temporalidade.

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

Por último, era pertinente alargar o estudo a nível nacional para que assim se possa comparar entre as várias regiões de Portugal. Espera-se que este estudo venha contribuir para a compreensão da prática de HD em pessoas com ND.

5. Bibliografia³

- [1] - Mahan LK & Stump ES 2000. *Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy*, 10th ed, WB Saunders, USA.
- [2] - Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008, *Diagnosis and management of chronic kidney disease: a national clinical guideline*, no.103, NHSScotland, Edinburgh.
- [3] - Haroun, MK, Jaar, BG, Hoffman, SC, Comstock, GW, Klag, MJ and Coresh, J 2003, "Risk Factors for Chronic Kidney Disease: A Prospective Study of 23,534 Men and Women in Washington County, Maryland", *J Am Soc Nephrol*, vol. 14, pp. 2934-2941
- [4] - Levey, AS, Eckardt, KU, Tsukamoto, Y, Levin, A, Coresh, J, et al. 2003, "National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification", *Ann Intern Med*, vol. 139, no.2, pp. 137-147
- [5] - Seeley, RR, Stephens, TD & Tate, P 2007, *Anatomy & Fisiology*, Chapter 26, McGraw-Hill Companies, 6th edn, McGraw Hill Publishers.
- [6] - Despopulos, A 2003, *Color Atlas of Physiology*, Chapter 7, Thieme, 5th edn, Stuttgart, New York, USA.
- [7] - Stinghen, AE, Buchares, S, Riella, MC, Pecoits-Filho, R 2010, "Immune mechanisms involved in cardiovascular complications of chronic kidney disease" *Blood Purif*, vol.29,no.2, pp. 114-20.
- [8] - de Francisco, AL, Kim, J, Anker, SD, Belozeroff, V, Canaud, B et al. 2010, "An Epidemiological Study of Hemodialysis Patients Based on the European Fresenius Medical Care Hemodialysis Network: Results of the ARO Study." *Nephron Clin Pract*, vol.118, no.2, pp. c143-c154.
- [9] - Kahan, S, Ashar, B 2009, *In A Page Medicine*, Section 4, Lippincott Williams & Wilkins, 2nd edn, Wolters Kluwer, Philadelphia, USA.
- [10] - Lameire, N, Jager, K, Van Biesen, W, De Bacquer, D and Vanholder, R 2005 "Chronic kidney disease: A European perspective", *Kidney International*, vol. 68, no. 99, pp. S30 - S38
- [11] - Gabinete de Registo 2009, *Relatório de Anual 2008*, Sociedade Portuguesa de Nefrologia.

³ Elaborada de acordo com a Norma de Harvard

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

[12] - National Kidney Foundation 2002, “K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification”. *Am J Kidney Dis*, vol 39, pp. S1-266.

[13] - NKF KDOQI Guidelines 2010, *KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification*. National Kidney Foundation, Inc.

[14] - Levey, AS, Eckardt, KU, Tsukamoto, Y, Levin, A, Coresh, J et al. 2005, “Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)”. *Kidney Int*, vol. 67, no.6, pp.2089-100.

[15] - Archibald, G, Bartlett, W, Brown, A, Christie, B, Elliott, A, Griffith, K, et al. 2007, *UK consensus conference on early chronic kidney disease*, Royal College of Physicians, Edinburgh

[16] - O’Shaughnessy, D 2007, *Kidney Failure Treatment Options Making the Right Choice*, Renal Resource Center, pp. 1-32.

[17] - National Kidney Foundation 2011, *25 Facts About Organ Donation and Transplantation*, National Kidney Foundation, Inc, acessado a 6 de Junho 2011, página web, <http://www.kidney.org/news/newsroom/fs_new/25factsorgdon&trans.cfm>

[18] - Matesanz, R, Mahillo, B, Alvarez, M and Carmona, M 2009, “Global Observatory and Database on Donation and Transplantation: World Overview on Transplantation Activities”, *Transplantation Proceedings*, vol. 41, no.6, pp 2297-2301

[19] - Curtis, J, Roshto, B, Roshto, B 2008, *Core Curriculum for the Dialysis Technician A Comprehensive Review of Hemodialysis*, module 3, 4th edn, Amgen Inc.

[20] - National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2006, *Treatment methods for kidney failure: peritoneal dialysis*, NIH publication no.06 4688, U.S.

[21] - National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2006, *Treatment methods for kidney failure: hemodialysis*, NIH publication no.07-4666, U.S.

[22] - Canaud, B 2006, “Transplantation and dialysis: Therapeutic benefits of online hemodiafiltration”, *European Renal & Genito-urinary Diseases*, no.1, pp.20-23.

[23] - Fresenius Medical Care’s Way of Caring 2011, *Concentrates & Solutions*, NephroCare, acessado a 21 Maio 2011, página web, <http://www.nephrocare.com/global/en/products/concentrates_solutions.html>

[24] - Voltarelli, JC et al., 2009, “Cell therapy in diabetes mellitus”. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, vol. 31, Supl. 1, pp. 149-156.

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

- [25] - Silva, MER, Mory, D, Davini, E 2008. "Genetic and humoral autoimmunity markers of type 1 diabetes: from theory to practice". *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, vol. 52, no.2, pp. 166-180.
- [26] - Feehaly, J, Floege, J, Johnson, RJ 2007, *Comprehensive Clinical Nephrology*, 3rd edn, Mosby Title.
- [27] - Blicklé, JF, Douce, J, Krummel, T, Hannedouche, T 2007, "Diabetic nephropathy in the elderly", *Diabetes and Metabolism*, vol 33, pp. S40 - S55.
- [28] - Kansra, UC, Sircar, S 2000, "Insulin Therapy: Practical Points", *Indian Academy of Clinical Medicine*, vol.1, nº 3, pp. 285-293.
- [29] - King, H, Aubert, RE, Herman, WL 1998, "Global burden of diabetes 1995-2025", *Diabetes Care*, vol. 21, pp. 1414-31.
- [30] - Wild, S, Roglic, G, Green, A, Sicree, R and King, H 2004. "Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030". *Diabetes Care*, vol. 27, pp. 1047-53.
- [31] - Division of Diabetes Translation 2010, *National Diabetes Fact Sheet: Fast Facts on Diabetes*, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Atlanta, USA.
- [32] - Prevalência da Diabetes em Portugal 2009, *Sociedade portuguesa de Diabetologia 2009, Diabetes: factos e números 2009*, Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, Portugal.
- [33] - Obineche, EN and Adem, A 2005, "Update in Diabetic Nephropathy", *Int J Diabetes & Metabolism*, vol. 13, pp. 1-9.
- [34] - Belchetz, P & Hammond, P 2003, *Diabetes and Endocrinology*, chapter 9, Mosby's Color Atlas and Text, 1st edn, Mosby.
- [35] - Dabla, PK 2010, "Renal function on diabetic nephropathy", *World Journal of Diabetes*, vol. 1, no.2, pp. 48-56.
- [36] - Van Buren, PN and Toto, R 2011 "Hypertension in Diabetic Nephropathy: Epidemiology, Mechanisms, and Management", *Advances in Chronic Kidney Disease*, vol. 18, no. 1, pp. 28-41.
- [37] - Van Dijk, PCW, Jager, KJ, Stengel, B, Gronhagen-Riska, C, Feest, TG et al. 2005, "Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: Data from 10 registries in Europe (1991-2000)", *Kidney International*, vol. 67, pp. 1489-1499.

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

- [38] - Fresenius Medical Care 2007, *Haemodialysis: Dialysers and filters*, Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, pp. 1-12.
- [39] - Infarmed 2011, *Prontuário Terapêutico online*, Ministério da Saúde, acessado de 7 a 12 Março 2011, página web, <<http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>>
- [40] - National Kidney Foundation 2001, *Guidelines For Hemodialysis Adequacy: II. Hemodialysis Dose - GUIDELINE 4*, National Kidney Foundation, Inc, acessado a 6 de Junho 2011, página web, http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_updates/doqiuphd_ii.html
- [41] - Fridolin, I, Lauri, K, Jerotskaja, J and Luman, M 2008, "Nutrition estimation of dialysis patients by on-line monitoring and kinetic modeling", *Estonian Journal of Engineering*, vol. 14, no.2, pp. 177-188.
- [42] - Thomas, R, Kanso, A, Sedor, JR 2008, "Chronic kidney disease and its complications", *Primary Care*, vol.35, no.2, pp. 329-344.
- [43] - Silva, AG, Rodrigues, VD, Machado, LF 2008, "A prescrição do exercício físico aeróbio para hipertensos", *Revista Digital - Buenos Aires*, vol.13, no.127, pp. 1-7.
- [44] - Schifffl, H, Lang, SM, Fischer, R 2002, "Stopping smoking slows accelerated progression of renal failure in primary renal disease", *Journal of Nephrology*, vol.15, no.3, pp. 270-274.
- [45] - Shankar, A, Klein, R and Klein, B 2006, "The Association among Smoking, Heavy Drinking, and Chronic Kidney Disease", *American Journal of Epidemiology*, vol.164, no.3, pp. 263-271.
- [46] - Canani, L, Gerchman, F and Gross, J 1998, "Increased familial history of arterial hypertension, coronary heart disease, and renal disease in Brazilian type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy", *Diabetes Care*, vol.21, no.9, pp. 1545-1550.
- [47] - Bo, S, Cavallo-Perin, P, Gentile, L, Repetti, E, Pagano, G 2000, "Influence of a familial history of diabetes on the clinical characteristics of patients with Type 2 diabetes *mellitus*", *Diabetic Medicine*, vol.17, no.7, pp. 538-542.
- [48] - Trirogoff, ML, Shintani, A, Himmelfarb, J, Ikizler, TA 2007, "Body mass index and fat mass are the primary correlates of insulin resistance in nondiabetic stage 3-4 chronic kidney disease patients", *The American journal of clinical nutrition*, vol.86, no.6, pp. 1642-1648.
- [49] - Kwan, B, Murtaugh, M and Beddhu, S 2007, "Associations of Body Size with Metabolic Syndrome and Mortality in Moderate Chronic Kidney Disease", *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol.2, no.5, pp. 992-998.

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

- [50] - Couchoud, C, Kooman, J, Finne, P, Leivestad, T, Stojceva-Taneva, O et al. 2009, "From registry data collection to international comparisons: examples of haemodialysis duration and frequency", *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol.24, no.1, pp. 217-224.
- [51] - Huijbregts, H, Bots, M, Wittens, C, Schrama, Y, Moll, F, Blankestijn, P 2008, "Haemodialysis Arteriovenous Fistula Patency Revisited: Results of a Prospective, Multicenter Initiative", *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol.3, no.3, pp. 714-719.
- [52] - Papavasiliou, EC, Gouva, C, Siamopoulos, KC, Tselepis, AD 2005, "Erythrocyte PAF-acetylhydrolase activity in various stages of chronic kidney disease: effect of long-term therapy with erythropoietin", *Kidney International*, vol.68, no.1, pp. 246-255.
- [53] - Ford, BA, Coyne, DW, Eby, CS, Scott, MG 2009, "Variability of ferritin measurements in chronic kidney disease; implications for iron management", *Kidney International*, vol.75, no.1, pp. 104-110.
- [54] - Wish, JB 2006, "Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation", *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol.1, no.1, pp. S4-S8.
- [55] - Bash LD, Selvin E, Steffes M, Coresh J, Astor BC. 2008, "Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study", *Archives of internal medicine*, vol.168, no.22, pp. 2440-2447.
- [56] - Silva, J, Barbosa, P, Sousa, H 2008, "Avaliação da dosagem de uréia pré e pós hemodiálise em pacientes em terapia renal substitutiva", *Revista Eletrônica de Farmácia*, vol.5, no.2, pp. 43-47.
- [57] - Chandna, S, Kulinskaya, E and Farrington, K 2005, "A dramatic reduction of normalized protein catabolic rate occurs late in the course of progressive renal insufficiency", *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, vol.20, no.10, pp.2130-2138.
- [58] - Hecking, E, Bragg-Gresham, JL, Rayner, HC, Pisoni, RL, Andreucci, VE et al. 2004, "Haemodialysis prescription, adherence and nutritional indicators in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)", *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, vol.19, no.1, pp. 100-107.
- [59] - Kaysen, GA 2009, "Biochemistry and biomarkers of inflamed patients: why look, what to assess", *Nephrology*, vol.4, no.1, pp. S56-S63.
- [60] - Panichi, V, Bigazzi, R, Paoletti, S, Mantuano, E, Beati, S, Marchetti, V 2010, "Impact of calcium, phosphate, PTH abnormalities and management on mortality in hemodialysis: results from the RISCAVID study", *Journal of Nephrology*, vol.23, no.5, pp. 556-562.

6. Anexos

Anexo I - Principais estudos relativos à IRC na Europa

Referência e país	Tipo de estudo: total de amostra	Tempo do estudo	Critérios de inclusão	Nº de casos	Comentários
Fest 1990 Reino Unido	População seleccionada (testes laboratoriais): 451	1986 - 1988	SCr > 500µmol/L	210	Prevalência relacionada com a idade: 54%
Drey 2003 Reino Unido	Base populacional (testes laboratoriais): 382,936	1/7/1992 - 30/6/1994	SCr > 1,7 mg %	1076	Taxa de mortalidade a 69% após média de 5,5 anos
Verhave 2004 (Groningen) Holanda	Base populacional: 8592 (com albuminúria?)	Iniciado em 1997 com seguimento de 4 anos	TFG por MDRD (TFG conhecida < 60 mL/min e urina anormal: excluídos)	6022	O valor de base da albuminúria é um forte predictor de IRC
Hecking 2004 EUA	Estudo EuroDOPPS: Pacientes dos centros de hemodiálise de França, Alemanha, Itália e Reino Unido: 11422	Junho de 1998 até Novembro de 2000 com um seguimento de 4 meses	Pacientes que foram inscritos nos últimos 90 dias após o seu tratamento de diálise primeira vez nos centros de diálise	3039	Os elevados níveis de cálcio e de fosfato estão relacionados com a mortalidade na população hemodialisada
Del Enzen 2006 Holanda	Estudo NECOSAD: Avaliar o efeito da PCR em incidentes cardiovasculares e não cardiovasculares em pacientes dialisados nos centros de diálise da Holanda: 635	1997 - 2002, avaliou-se a concentração plasmática de PCR de 3 a 6 meses de seguimento	Pacientes em terapia de substituição renal há mais de 18 anos.	335	A PCR está relacionada com a mortalidade em pacientes hemodialisados sem doenças cardiovasculares
De Francisco 2011 Espanha	Estudo ARO: Estudo epidemiológico dos pacientes em HD em 9 países da Europa, para conhecer as características demográficas e conhecer os padrões práticos para melhorar o resultado da HD: Seguimento de 15000 pacientes por ano	Janeiro de 2005 a Dezembro de 2006 com um seguimento de 2 anos	Definição dos estratos geográficos com base no número de instalações no FME em determinados países em 1 de Janeiro de 2005; Amostra aleatória de instalações que estejam a laborar à pelo menos 1 ano; Selecção aleatória dos pacientes dentro dessas instalações.	11153	Maior taxa de mortalidade em pacientes incidentes; A prevalência da história de DCV é diferente entre a Europa Ocidental e a Europa Oriental.

As abreviaturas são: IRC, insuficiência renal crónica, ppm, partes por milhão; ScR, creatinina sérica; TFG, taxa de filtração glomerular; MDRD, modificação da dieta na doença renal (estudo), PCR, proteína C-reativa; FME, *Fresenius Medical* Europeia; EuroDOPPS, Resultado/consequência da Diálise e dos Padrões Práticos na Europa; NECOSAD, estudo cooperativo na adequacidade da diálise; ARO, Análise de dados, Reconhecendo excelência e Optimização de resultados.

**Anexo II - Documento enviado à Comissão de Ética para a Saúde
do CDBI, *Fresenius Medical Care***

Projecto de
investigação

Centro de Investigação em Ciências da Saúde, UBI
Centro de Diálise da Covilhã

Outubro 2010

Avaliação de parâmetros inflamatórios em indivíduos diabéticos hemodialisados

Parte I

Introdução (I):

A diabetes tipo 1 é uma doença auto-imune caracterizada pela destruição mediada por anticorpos das ilhotas pancreáticas. O péptido C circulante encontra-se ausente, indicando falha na produção de insulina. Este tipo de diabetes pode ocorrer a qualquer idade mas é mais comum na infância, manifestando-se geralmente antes dos 30 anos [Feehally, 2007].

A diabetes tipo 2 é caracterizada pela combinação da resistência e pela deficiência de insulina, qualitativa ou quantitativa. Pode representar um componente da síndrome metabólica, um potencial estado prediabético compreendendo resistência a insulina, obesidade visceral, hipertensão, e dislipidemia com quantidades elevadas de triglicéridos e baixas quantidades de lipoproteína de alta densidade. Este tipo de diabetes é uma doença típica de adultos mais velhos, apesar de estar a aumentar em crianças. Este tipo de diabetes é o mais frequente em doentes com nefropatia diabética [Blicklé, 2007].

Nos países industrializados, a diabetes é a principal causa de Insuficiência Renal Crónica (IRC), ultrapassando a glomerulonefrite e a hipertensão arterial (HTA) (Lerma, 2008). A nefropatia diabética é caracterizada por albuminúria persistente, aumento da pressão arterial e declínio da taxa de filtração glomerular (Feehally, 2007). A nefropatia diabética é a principal anomalia microvascular ocorrendo entre 30% a 40% nos indivíduos com diabetes DM tipo I e de 10% a 40% nos indivíduos com DM tipo II [Moreira, 2008]. Estudos recentes estimam que a prevalência da Diabetes *mellitus* em Portugal é de 11,7 %, sendo mais frequente em homens (14,2%) e na faixa etária dos 60 aos 79 anos [Moreira, 2008].

Um dos tratamentos da doença renal em fase terminal é a diálise, onde substitui 3 funções principais dos rins: remove os resíduos provenientes do sangue, o excesso de fluído presente no sangue e, mantém os electrólitos em equilíbrio.

Em Portugal, a percentagem de doentes diabéticos com Insuficiência Renal Crónica a efectuar hemodiálise ronda os 25% [Correia, 2009].

Existe actualmente muita informação sobre as causas, consequências e impactos de outras morbilidades na Diabetes *mellitus*.

No entanto, relativamente aos diabéticos.hemodialisados a informação já se torna mais escassa, focando nomeadamente as causas e factores gerais que levam à IRC, a influência da hipertensão, do nível de glicémia, do tabagismo e da albuminúria.

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

A doença crónica renal e suas complicações aparecem associadas a um estado de inflamação crónica. A toxicidade urémica tem um impacto considerável no desenvolvimento e progressão da arteriosclerose, calcificação vascular e disfunção cardíaca e pode justificar mecanisticamente estas complicações cardiovasculares nos indivíduos com doença renal crónica [Stinghen, 2010].

A inflamação no doente hemodialisado tem sido relacionada com hipoalbuminémia, resistência à eritropoietina, diminuição da saturação do ferro acompanhada por ferritina alta, baixa creatinina sérica, redução no colesterol total e no colesterol LDL e aumento da proteína C reactiva. A inflamação aparece associada a limitações físicas, dislipidémias e anemia que não responde à eritropoietina [Kaysen, 2009]. O principal marcador microinflatório usado nos hemodialisados é a PCR. É fácil de medir e está relacionada com a mortalidade a curto prazo (1-2 anos). Pensa-se que a IL-6 seria um melhor predictor de mortalidade e está mais associada às causas de inflamação do que a PCR; porém, é mais difícil de medir e é de pouca utilidade na prática clínica. Todos os mediadores das respostas de fase aguda são marcadores de inflamação e actualmente, são procurados marcadores que sejam mais sensíveis a determinadas situações clínicas, como a procalcitonina [Jofré, 2006].

Este projecto tem como objectivos iniciais construir uma base de dados extensa dos doentes que fazem hemodiálise no Centro de Diálise da Cova da Beira, dando particular relevância aos parâmetros inflamatórios e à sua potencial relação com características clínicas da população, e ao tipo de acesso vascular.

Posteriormente pretende-se efectuar uma avaliação de parâmetros imunológicos, nomeadamente em termos de activação celular, visto que se estabeleceram relações entre a maior tendência a desenvolver infecções e alterações imunológicas.

Objectivos (I):

Numa população de diabéticos hemodialisados no Centro de Diálise da Covilhã, pretende-se numa primeira fase:

1. Determinar as características demográficas da população hemodialisada;
2. Avaliar dados laboratoriais relativos a parâmetros gerais de inflamação;
3. Estudar a evolução temporal dos parâmetros inflamatórios na população maioritária encontrada.

Tarefas e calendarização (I):

1. Elaboração de uma base de dados dos indivíduos hemodialisados
 - a. Dados demográficos
 - i. Nome
 - ii. Idade
 - iii. Sexo
 - b. Dados clínicos

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

- i. Antecedentes familiares, nomeadamente no que se refere a doenças cardiovasculares, Diabetes *mellitus*
 - ii. Prática de exercício físico e frequência do exercício físico
 - iii. Tabagismo
 - iv. Consumo de álcool
 - v. Índice de massa corporal
 - vi. Medicação
 - vii. Transplante prévio
- c. Dados laboratoriais
- i. Albumina sérica
 - ii. Proteinúria
 - iii. Hemoglobina
 - iv. Hematócrito
 - v. Eritropoietina
 - vi. RDW
 - vii. Ferritina
 - viii. Transferrina
 - ix. Hemoglobina A1c
 - x. Creatinina sérica
 - xi. Ferro
 - xii. Ácido fólico
 - xiii. Ureia
 - xiv. Cálcio
 - xv. Iões bicabornato
 - xvi. Factor plaquetário
 - xvii. Colesterol total
 - xviii. c-HDL
 - xix. c-LDL
 - xx. Triglicéridos
 - xxi. Leucócitos

2. Seleção dos marcadores laboratoriais relacionados com a inflamação

Estudos anteriores definiram um conjunto de marcadores de inflamação em humanos:

- i. IL-1
- ii. IL-6
- iii. TNF- α
- iv. VEGF
- v. PCR

Procuraremos neste estudo identificar potenciais marcadores associados com processos inflamatórios e que sejam determinados por rotina.

3. Relação entre parâmetros inflamatórios e tipo de hemodiálise

Os marcadores seleccionados serão avaliados em grupos de doentes atendendo a:

- a. Existência de transplante prévio
- b. O número de anos em hemodiálise
- c. Patologia associada
- d. Tipo de acesso vascular (fístula, prótese, cateter).

4. Caracterização da evolução ao longo do tempo dos marcadores de inflamação seleccionados

Após a selecção dos parâmetros relativos ao estado inflamatório, estes serão avaliados ao longo de um ano, atendendo às características da hemodiálise.

O trabalho decorrerá entre Outubro de 2010 e o final de Junho de 2011.

Tarefas	Meses											
	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S
1 – Consulta dos processos clínicos												
2 – Selecção dos marcadores laboratoriais												
3 – Caracterização da evolução ao longo do tempo												
4 – Análise dos resultados												

É esperado também que os resultados deste estudo sejam levados a reuniões científicas da especialidade.

Parte II

Introdução (II):

Vários estudos demonstraram que tanto a imunidade inata como a imunidade adaptativa está desregulada nos doentes com insuficiência renal crónica [Kato, 2008]. Doentes sujeitos a hemodiálise e diálise peritoneal têm tendência a desenvolver infecções e têm uma maior probabilidade de desenvolver doenças, possivelmente ligadas a alterações da resposta imunitária. Apesar dos maiores defeitos, como consequência da terapia, aparecerem na imunidade celular, estes podem também ocorrer na resposta humoral. Deste modo, a diálise é associada a mudanças agudas na activação do complemento, marcadores dos granulócitos, na função dos macrófagos, na libertação de várias citocinas pró-inflamatórias e na activação das células T [Zamauskaite, 1999].

Os linfócitos B e T são os principais intervenientes da imunidade adaptativa, respondendo especificamente aos antigénios. Relativamente aos linfócitos B, foi demonstrado uma redução nos seus níveis nos doentes hemodialisados, assim como o aumento da susceptibilidade para a apoptose [Eleftheriadis, 2007]. No entanto as imunoglobulinas séricas não se encontram significativamente alteradas sendo normais os níveis dos subtipos de IgG, assim como de IgM e IgA [Fernandez-Fresnedo, 2000].

No contexto de uma normal activação das células T, um dos mais importantes sinais coestimulatórios provêm da ligação das células apresentadoras de antigénio às células T, ocorrendo pelas moléculas da família B7, que se ligam ao CD28 das células T. Verificou-se que a expressão da B7-2 em monócitos de doentes hemodialisados encontra-se reduzida, enquanto que a expressão de B7-1 não é afectada. As moléculas B7 transmitem sinais que actuam directamente na indução da IL-2, e a produção desta interleucina se encontra reduzida em doentes que fazem hemodiálise. O número de linfócitos assim como a relação CD4/CD8 encontram-se ligeiramente diminuídos em pacientes que fazem diálise, mas estes valores não justificam a redução na função das células T [Girndt, 2001]. Outras características dos monócitos em doentes com doença renal crónica são a produção de elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1 β , IL-6 ou TNF- α [Foss, 2007].

Da activação das células T auxiliares (*helper*) CD4 podem desenvolver-se células Th1 ou células Th2, sendo este processo controlado em grande parte por citocinas das células apresentadoras de antigénio, tais como dos monócitos/macrófagos. O perfil Th1 é caracterizado pela produção de altos níveis de IFN- γ , e outras citocinas pró-inflamatórias, enquanto que as células Th2 secretam principalmente IL-4 e IL-5, promovendo a produção de anticorpos.

Verificou-se que nos doentes hemodialisados, ambas as linhas de diferenciação dos linfócitos T mostram uma activação reduzida, que se encontra acompanhada pela baixa produção de IL-2, gerando uma menor capacidade proliferativa em resposta a antigénios ou mitogénios.

Contudo, a doença crónica renal tem uma maior tendência para a formação de células Th1, indicando assim que a função auxiliar da activação das células B (Th2) está mais comprometida, em relação à função T efectora (TH1) [Girndt, 2001; Sester, 2000; Ando, 2005]. Vários outros estudos avaliaram a expressão de moléculas indicadoras da activação das células T tais como: CD46 [Brinkkoetter, 2002], CD69 [Dietzmann, 2002], CD25, CD38, CDw49b (VLA-2) e CD71 [Rabb, 1994], em doentes hemodialisados, no entanto a diversidade da amostra nos diferentes estudos torna mais complexa a análise destas observações.

Verifica-se uma elevada diversidade das respostas imunitárias nos doentes hemodialisados, resultantes não só da variabilidade genética de cada doente mas também como consequência das patologias associadas e do tipo de equipamento de diálise utilizados. Neste complexo contexto de doença e tendo em conta que existem poucos estudos aprofundados referentes à activação das células T CD4 e T CD8 realizados antes de depois de cada tratamento de hemodiálise em grupos de doentes

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

diabéticos hemodialisados bem definidos e homogénios, vimos propor fazer um estudo fenotípico dos linfócitos T CD4 e T CD8 em doentes diabéticos hemodialisados, esperando obter uma melhor compreensão das alterações imunológicas celulares que ocorrem nestes doentes.

Objectivos (II):

Numa população seleccionada de doentes diabéticos hemodialisados no Centro de Diálise da Covilhã, pretende-se:

1. Avaliar o fenótipo das sub-populações de linfócitos T ao longo de 6 meses antes e depois das sessões de hemodiálise;
2. Relacionar o perfil de activação dos linfócitos T com os parâmetros laboratoriais /clínicos contidos nos processos clínicos.

Tarefas e calendarização:

1. Seleção da amostra – A partir da base de dados referida anteriormente contendo os dados laboratoriais e características demográficas dos doentes analisados, seleccionar-se-á um grupo de doentes diabéticos (mínimo de 15) homogénio para: procedimento de hemodiálise, sexo, idade, patologia, co-morbilidades, anos de hemodiálise, tipo de acesso vascular e terapêutica.

2. Colheita de sangue – Será efectuada uma colheita de 2ml de sangue periférico antes e depois do procedimento da hemodiálise, a par com o momento das análises mensais que são efectuadas aos doentes.

3. Análise fenotípica – Serão avaliadas por citometria de fluxo as características fenotípicas dos linfócitos T CD4 e CD8. Após a colheita de sangue periférico, as amostras vão ser sujeitas à lise dos eritrócitos e posteriormente incubadas com anticorpos monoclonais marcados com fluorocromos. Depois da incubação, as células serão lavadas duas vezes, ressuspendidas e adquiridas num citómetro de fluxo.

Serão utilizados anticorpos anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8 (para identificação da população de linfócitos T) e anti-CD25, anti-CD69, anti-CD71, e anti- CD95, para o estudo do grau de activação nas principais populações de linfócitos T.

4. Relação entre os parâmetros laboratoriais e o fenótipo dos linfócitos T – será efectuada uma análise estatística de modo a determinar se existe alguma relação entre os parâmetros clínicos/laboratoriais e o fenótipo dos linfócitos T.

O trabalho decorrerá entre o início de Novembro de 2010 e o final de Junho de 2011.

	Meses											
Tarefas	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O
1 – Seleção da amostra												
2 – Colheita de sangue												
3 – Análise fenotípica												
4 – Análise dos resultados												

Bibliografia:

Ando M, Shibuya A, Yasuda M, Azum N, et al, *Impairment of innate cellular response to in vitro stimuli in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis*, *Nephrology dialysis transplantation*, 2005;20:2497-2503.

Blicklé JF, Douce J, Krummel T, Hannedouche T, *Diabetic nephropathy in the elderly*, *Diabetes & Metabolism*, 2007; 33: S40 – S55.

Brinkkoetter P, Marinaki S, Gottmann U, Fleckenstein S, Stump C, Van Der Woude F, Braun, C & Yard B, *Altered CD46-mediated T cell co-stimulation in haemodialysis patients*, *Clinical and Experimental Immunology*, 2005; 139, 534-541

Correia G, *Resultados do estudo da prevalência da diabetes em Portugal (PREVADIAB – 2009). Anamnesis*, 2009; 18(182): 27.

Dietzmann J, Thiel U, Ansorge S, Neumann K & Tager M, *Thiol-inducing and immunoregulatory effects of flavonoids in peripheral blood mononuclear cells from patients with end-stage diabetic nephropathy*, *Free radical biology & medicine*, 2002; 33 (10), 1347-1354.

Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, Kartsios C, Stepanidis I, *Disturbances of acquired immunity in haemodialysis patients*, *Sem Dial*, 2007; 20:440-451.

Feehaly J, Floege J, Johnson R J, (2007). *Comprehensive Clinical Nephrology*, 3rd edn, Mosby
Title.

Fernandez-Fresnedo, Ramos MA, Gonzalez-Pardo MC, de Francisco AL, et al, *B lymphopenia in uremia is related to an accelerated in vitro apoptosis and dysregulation of Bcl-2*. *Nephrol Dial Transplant*, 2000; 15:502-510.

Foss N, Foss-Freitas M, Ferreira M, Cardili R, Barbosa C & Foss M, *Impaired cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in type 1 diabetic patients*, *Diabetes & Metabolism*, 2007; 33, 439-443

Girndt, M, Sester, M, Sester, U, Kaul, H & Kohler, H, *Molecular aspects of T- and B – cell function in uremia*, *Kidney international*, 2001; 59, Suppl. 78, S-206 – S-211

Jofré R, Rodriguez-Benitez P, López-Gómez JM, Pérez-Garcia R, *Inflammatory Syndrome in Patients on Hemodialysis*. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006; 17: S274–S280

Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, et al, *Biochemistry and biomarkers of inflamed patients: why look, what to assess.*, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008; 3: 1526-1533.

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

Kaysen GA, *Biochemistry and biomarkers of inflamed patients: why look, what to assess.*, *Nepjrol.*, 2009; 4 Suppl1: S56-63.

Lerma E V, Berns JS, Nissenson A A, (2008) *Current Diagnosis and Treatment Nephrology and Hypertension*, 1st ed, McGraw Hill, London.

Moreira HG et al. *Diabetes mellitus, hypertension and chronic kidney disease: treatment strategies and their limitations.* *Revue Brazilian of Hipertension*, 2008; 15(2): 111.

Rabb H, Agosti SJ, Pollard S, Bittle PA & Ramirez G, *Activated and regulatory T lymphocyte populations in chronic hemodialysis patients*, *American journal of kidney disease*, 1994; 24, 443-452

Stinghen AE, Buchares S, Riella MC, Pecoits-Filho R. *Immune mechanisms involved in cardiovascular complications of chronic kidney disease.* *Blood Purif.* 2010; 29(2):114-20.

Sester U, Sester M, Hauk M, Kaul H, Kohler H, et al, *T-cell activation follows Th1 rather than Th2 pattern in haemodialysis patients.* *Nephrology dialysis transplantation*, 2000; 15: 1217-1223.

Zamauskaite A, Perez-Cruz I, Yaqoob M, Madrigal J, Cohen S, *Effect of renal dialysis therapy modality on T cell cytokine production*, *Nephrology dialysis transplantation*, 1999; 14: 49-55.

Anexo III - Protocolo de consentimento informado para participação no estudo

FOLHA DE INFORMAÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS

Doentes com insuficiência renal necessitam de efectuar hemodiálise de forma regular, para depurar o sangue de produtos tóxicos. Assim, a hemodiálise é uma ferramenta crucial para manter o bem-estar orgânico e a qualidade de vida de doentes cujos rins trabalha de forma muito deficitária. Contudo, a hemodiálise é uma abordagem artificial e pode eventualmente activar os glóbulos brancos do sangue, de cada vez que é efectuada. O presente estudo tem como objectivo principal avaliar se há ou não activação de glóbulos brancos associada ao tratamento regular por hemodiálise e, em caso afirmativo, tentar saber que glóbulos brancos estão envolvidos e de que forma (nomeadamente sabermos algumas substâncias que produzem). Caso haja activação de glóbulos brancos, este estudo poderá contribuir para definir que tipo de abordagem de hemodiálise leva a uma menor activação de glóbulos brancos. Assim, para fazermos a avaliação da possível activação de glóbulos brancos no sangue, necessitamos de fazer uma análise a estes glóbulos em cada doente, para o que vamos aproveitar as colheitas de sangue efectuadas de rotina, antes e após cada sessão de hemodiálise, embora precisemos de colher um pouco mais de sangue do que o habitual (mais 2 mililitros). Podemos ter de efectuar esta análise no máximo 3 vezes em cada doente, ao longo do tempo. Finalmente, de forma a podermos entender melhor que tipo de doentes é que poderão ter uma activação dos glóbulos brancos associada à hemodiálise, necessitamos de efectuar um questionário que inclui algumas perguntas acerca da situação clínica que originou a necessidade de fazer hemodiálise, outras doenças associadas e tratamentos adicionais. Os resultados deste estudo poderão ser consultados pelos responsáveis científicos do projecto de investigação e ser publicados em revistas científicas. No entanto, os dados de carácter pessoal serão sempre mantidos confidenciais.

Caso assim o deseje, poderá recusar participar neste estudo a qualquer altura, sem que isso prejudique os seus direitos em termos de assistência médica.

Este estudo é desenvolvido pela Universidade da Beira Interior, em conjunto com o Centro de Hemodiálise, para o qual agradecemos a sua participação.

Anexo IV - Questionário realizado aos pacientes hemodialisados

Código:

Data: / /

Nome do utente:

1. Tem conhecimento de algum familiar directo com doenças cardiovasculares?
-

2. Tem conhecimento de algum familiar directo com diabetes?
-

3. Pratica exercício físico?

NÃO

SIM

Que tipo de exercício efectua?

Qual a frequência do seu exercício físico?

4. É fumador (a)?

Não fumador

Ex-fumador

Se fumador,

Qual a quantidade de cigarros que fuma por dia?

5. Consome álcool?

NÃO

Se sim,

Qual a quantidade ingerida?

6. Já efectuou algum transplante de rim? NÃO

Se sim, há quanto tempo? _____

Anexo V - Parâmetros laboratoriais em falta

Código dos pacientes: ID	Parâmetros em falta
# 7	Junho - Kt/V, nPCR, Hgb.A1c; Dezembro - Hgb.A1c
# 17	Janeiro - Glicémia; Fevereiro - Leucócitos; Março - Creatinina; Abril - Bicabornato, Creatinina; Maio - Bicabornato, Creatinina; Julho - Bicabornato, cHDL, cLDL, Colesterol total, TG
# 18	Janeiro - Glicémia; Fevereiro - Leucócitos; Março - Creatinina; Abril - Bicabornato, Creatinina; Maio - Bicabornato, Creatinina; Julho - Bicabornato, Creatinina, cHDL, cLDL, Colesterol total, TG
# 21	Em Novembro faltam todos os parâmetros (internado)
# 23	Junho - Kt/V, nPCR.
# 37	Em Abril faltam todos os parâmetros (internado)
# 45	Dezembro - nPCR
# 46	Março - Kt/V, nPCR
# 50	Em Janeiro e Julho faltam todos os parâmetros (internado); Fevereiro - Leucócitos, Março - Creatinina; Abril e Maio - Creatinina e Bicabornato
# 53	Em Junho faltam todos os parâmetros (internado)
# 64	Em Dezembro faltam todos os parâmetros (internado)
# 65	Fevereiro - Leucócitos; Março - Glicémia, Hgb.A1c, Creatinina; Abril - Bicabornato, Creatinina
# 66	Em Janeiro faltam todos os parâmetros (internado); Fevereiro - Leucócitos; Março - Creatinina; Abril - Bicabornato, Creatinina; Maio - Bicabornato, Creatinina; Junho - Kt/V, nPCR; Julho - Bicabornato, Creatinina, cHDL, cLDL, Colesterol total, TG
# 68	Em Janeiro e Fevereiro faltam todos os parâmetros (internado); Março - Glicémia, Hgb.A1c, Creatinina; Abril e Maio - Bicabornato, Creatinina; Julho - Bicabornato, Creatinina, cHDL, cLDL, Colesterol total, TG
# 70	Janeiro - Glicémia; Fevereiro - Leucócitos, Glicémia; Março - Glicémia, Creatinina; Abril - Bicabornato, Glicémia, Hgb.A1c, Creatinina; Maio - Bicabornato, Glicémia, Creatinina; Junho - Glicémia, Hgb.A1c; Julho - Bicabornato, Glicémia, Creatinina, cHDL, cLDL, Colesterol total, TG
# 78	Abril - Kt/V, nPCR
# 79	Março - Kt/V, nPCR
# 86	Em Agosto e Setembro faltam todos os parâmetros (internado)
# 87	Maio - Kt/V, nPCR
# 92	Em Janeiro e Fevereiro faltam todos os parâmetros (internado)
# 94	Fevereiro - Leucócitos; Em Agosto faltam todos os parâmetros (internado)

Caracterização da população hemodialisada na Covilhã, Portugal

# 103	Janeiro - Glicémia; Fevereiro - Leucócitos, Glicémia; Março - Glicémia, Hgb.A1c, Creatinina; Abril - Bicabornato, Glicémia, Creatinina; Novembro - Ureia, Kt/V, nPCR, Bicabornato, Fósforo, Cálcio, Leucócitos, Neutrófilos, Basófilos, Monócitos, Linfócitos, Eosinófilos, Creatinina
# 105	De Janeiro a Julho - PAS, PAD; Março - Glicémia, Hgb.A1c, Creatinina; Abril - Kt/V, nPCR, Bicabornato; Maio - Bicabornato, Creatinina; Julho - Bicabornato, Creatinina, , cHDL, cLDL, Colesterol total, TG
