UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE

MARCELO BARRETO LOPES

RAÇA, NUTRIÇÃO, QUALIDADE DE VIDA E MORTALIDADE EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE DE MANUTENÇÃO: ESTUDO PROHEMO

TESE DE DOUTORADO

Salvador (Bahia), 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE

MARCELO BARRETO LOPES

RAÇA, NUTRIÇÃO, QUALIDADE DE VIDA E MORTALIDADE EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE DE MANUTENÇÃO: ESTUDO PROHEMO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Medicina e Saúde

ORIENTADOR: ANTONIO ALBERTO DA SILVA LOPES

Salvador, Bahia, 2018

FICHA CATALOGRÁFICA

Barreto Lopes, Marcelo
Raça, Nutrição, Qualidade de Vida e Mortalidade em Pacientes em Hemodiálise de Manutenção: Estudo PROHEMO / Marcelo Barreto Lopes. -- Salvador, 2018.
110 f. : il

Orientador: Antonio Alberto Silva Lopes.
Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde) -- Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, 2018.

1. Qualidade de vida. 2. Depressão. 3. Doença Renal Crônica. 4. Diálise. 5. PROHEMO. I. Silva Lopes, Antonio Alberto. II. Título.

COMISSÃO EXAMINADORA (EXAME DE QUALIFICAÇÃO)

Membros Titulares:

André Castro Lyra
Professor Adjunto, Livre Docente
Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia

Mansueto Gomes Neto
Professor Adjunto
Departamento de Fisioterapia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia

Antonio Raimundo Pinto de Almeida
Professor Adjunto
Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia

Dimitri Gusmão Flôres
Professor Adjunto
Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia

Antonio Carlos Beisl Noblat
Médico Nefrologista,
Hospital Universitário Professor Edgard Santos,
Universidade Federal da Bahia

INSTITUIÇÕES E CLÍNICAS PARTICIPANTES

Universidade Federal da Bahia

Núcleo de Epidemiologia Clínica e Medicina Baseada em Evidências do Hospital Universitário Professor Edgard Santos

(Coordenação do Estudo PROHEMO)

Clínicas de Diálise de Salvador, BA

- Instituto de Nefrologia e Diálise (INED)
- Clínica NEPHRON – Barris
- Clínica do Rim e Hipertensão (CLINIRIM)
- Clínica NEPHRON – Itapuã

FONTES DE FINANCIAMENTO

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

- Auxílio Financeiro à Pesquisa para apoio a projeto de pesquisa científica e/ou tecnológica – Processo 484743/2006-6

- Auxílio Financeiro à Pesquisa para apoio a projeto de pesquisa científica e/ou tecnológica – Processo 480292/2009-4

- Bolsa de Produtividade em Pesquisa do Professor Orientador (CNPq: Processo 308068/2006-8)

- Bolsa de Produtividade em Pesquisa do Professor Orientador (CNPq: Processo 309468/2009-4)

- Bolsas de Iniciação Científica do PIBIC concedidas ao Professor Orientador da presente tese – quinze bolsas PIBIC-CNPq de 2005 a 2015

AGRADECIMENTOS

- A Deus, pelo presente da vida.
- Aos meus avós, Julita e Jaime, por acreditarem na educação como forma de crescer na vida, pelo exemplo de união em família, independente das circunstâncias.
- Aos meus pais, Gildete e Antonio Alberto, pela perseverança e êxitos que pavimentaram o meu caminho. Por acreditar em mim, quando em vários momentos em que nem mesmo eu acreditava. Pelo amor e cuidado durante toda a minha vida.
- A meu irmão, Rafael, grande companheiro e presente em cada passo da minha caminhada, por ser também um grande incentivador.
- À minha querida esposa, Daniela, pelo alicerce do nosso matrimônio, pela confiança no trabalho e por prezar pelos valores que constituem a nossa família.
- Aos meus filhos Cecília e Antonio, por me motivarem a ser melhor a cada dia. Espero que vocês sintam orgulho do papai.
- Ao meu time do coração, o Esporte Clube Bahia, que desde os meus tempos de criança me inspira com o lema "nasceu para vencer".
- Às equipes das clinicas de diálise INED, CLINIRM, NEPHRON-Barris e NEPRON-Itapuã pela cooperação para desenvolver o PROHEMO.
- Aos pacientes que consentiram participação no PROHEMO.
- Aos que ajudaram com dedicação na coleta e na checagem dos dados usados para os artigos da tese.
- Às minhas *alma maters*: Universidade Federal da Bahia e *University of Michigan*, instituições que sonhava em frequentar quando adolescente e que me ensinaram a ser o profissional que eu sou e a continuar a sonhar com novos passos.

TABELA DE CONTEÚDO

RESUMO 3

ABSTRACT 4

ÍNDICE DE TABELAS 5

ÍNDICE DE FIGURAS 6

SIGLAS E ABREVIAÇÕES 7

OBJETIVOS 10

REVISÃO DA LITERATURA 11

MÉTODOS 22

Fonte dos Dados 22

Amostras 23

Instrumentos de coleta de dados 24

Variáveis e critérios diagnósticos 32

Análise estatística 35

ARTIGOS ORIGINAIS 38

Artigo 1 - Additional contribution of the malnutrition-inflammation score to predict mortality and patient-reported outcomes as compared with its components in a cohort of African descent hemodialysis patients 38

Artigo 2 - Sex-age-specific handgrip strength and mortality in an incident hemodialysis cohort: The risk explained by nutrition and comorbidities 47

Artigo 3 - Racial comparisons of quality of life and mortality in a prospective Brazilian hemodialysis cohort: Investigation of possible confounding by comorbidities and nutrition 53

DISCUSSÃO INTEGRADA 76

PERSPECTIVAS DE NOVOS ESTUDOS 86

ANEXOS.....87

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 87

Parecer do CEP em 2015.....89

Questionário de Qualidade de Vida Relacionada com Saúde 91

Questionário de Sintomas de Depressão 103

RESUMO

RAÇA, NUTRIÇÃO, QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE E MORTALIDADE EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE DE MANUTENÇÃO: ESTUDO PROHEMO

OBJETIVOS – Foram analisados dados de pacientes em hemodiálise manutenção (HDM) em Salvador, BA com os seguintes objetivos: 1) investigar associações do *malnutrition-inflammation score* (MIS) e seus 10 componentes com a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), sintomas depressivos e mortalidade; 2) investigar associações da força da preensão palmar (FPP) com mortalidade e estimar o percentual de excesso de risco explicado (%ERE) pelos efeitos de comorbidades e estado nutricional e 3) investigar associação da raça com mortalidade e QVRS e avaliar se comparações entre raças são influenciadas por comorbidades e indicadores nutricionais.

MÉTODOS – Três artigos foram escritos para cada objetivo específico da tese. Os dados são de pacientes adultos em HDM participantes do PROHEMO, um estudo prospectivo de coorte em desenvolvimento desde 2005 em quatro clínicas de Salvador. Os números de pacientes estudados foram 632 para o objetivo 1, 413 para o objetivo 2 e 1483 para o objetivo 3. Os instrumentos de pesquisa usados foram um dinamômetro para FPP; o Kidney Disease Quality of Life Short Form para escores de QVRS (escores variam de 0 a 100; escores mais altos = melhor QVRS); o "Center for Epidemiological Studies Depression Screening Index" (CES-D) foi usado para escores de sintomas depressivos (escores variam de 0 a 60; escores mais altos = maior probabilidade de depressão); o *malnutrition-inflammation score* (MIS) foi usado para estimar o estado nutrional. MIS é determinado pela soma dos escores dos 10 componentes (MIS pode variar de 0 a 30; escores mais altos = pior estado nutricional). Regressão linear foi usada para avaliar associações de características dos pacientes com escores de QVRS e sintomas depressivos. Regressão de Cox foi usada para associações com mortalidade.

RESULTS - Em análise com ajuste para múltiplas covariáveis, pacientes com MIS ≥6 (comparados com MIS <6) apresentaram, em geral, mortalidade mais alta (*hazard ratio* ajustada (HRa)=1,52; intervalo de confiança (IC) de 95% =1,13; 2,05), maior escore de sintomas de depressão (diferença ajustada de médias (DAM = 1,9; IC 95%=0,1; 3,8)) e menores escores do componente físico (DAM = 3,3; IC 95% = 1,6; 4,9) e do mental (diferença = 2,4; IC 95% = 0,3; 4,4) de QVRS. Os componentes do MIS mais fortemente associados com mortalidade (componentes comorbidade e albumina) não foram os mesmos associados com QVRS e sintomas de depressão (componentes sintomas digestivos e capacidade funcional). Pacientes Brancos e não-Brancos apresentaram escores de QVRS similares com exceção do escore de satisfação com o tratamento ajustado para idade que foi menor em Negros que em Brancos. A mortalidade foi similar entre não-Brancos e Brancos. Na análise restrita para pacientes com menos de 6 meses em diálise, a *hazard ratio* de mortalidade comparando FPP mais baixa e mais alta foi 2,58 (IC 95%: 1,73; 3,85) no modelo com variáveis sociodemográficas e tempo em diálise e 2,25 (IC 95%: 1,49; 3,43) com adição de comorbidades, correspondendo a um %ERE de 21%. A HRa reduziu para 1.98 (IC 95%: 1,29; 3,06) após adição de indicadores nutricionais, correspondendo a um %ERE de 38%.

CONCLUSIONS – Os resultados apoiam o uso do MIS para predizer eventos em pacientes em HDM. Contudo, os componentes do MIS associados com QVRS e sintomas depressivos não são os mesmos associados com mortalidades. Os dados sugerem que parte da associação entre FPP mais baixa e mortalidade é explicado por maior comprometimento do estado nutricional. Os dados do PROHEMO indicam que a mortalidade é similar entre pacientes Brancos e não-Brancos em HDM na cidade de Salvador. Com exceção da menor satisfação com o tratamento em Negros, a QVRS foi também similar entre os grupos raciais.

KEYWORDS: 1) Mortality; 2) Depressive Symptoms; 3) Health Related Quality of Life; 4) Malnutrition; 5) Inflammation; 6) Chronic Kidney Disease; 7) Hemodialysis

ABSTRACT

RACE, NUTRITION, HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE, MORTALITY IN MAINTENANCE HEMODIALYSIS PATIENTS: THE PROHEMO STUDY

OBJECTIVES - We analyzed longitudinal data of patients in maintenance hemodialysis (MHD) in Salvador, BA, Brazil with the following objectives: 1) investigate associations of the malnutrition-inflammation score and its 10 nutritional components with health related quality of life (HRQOL), depressive symptoms and mortality; 2) investigate association of handgrip strength (HGS) with mortality and estimate the percent of the excess risk explained (%ERE) by effects of comorbidities and nutritional indicators and 3) investigate associations between race with mortality and HRQOL, without and with adjustments for comorbidities and nutritional indicators.

METHODS – Three articles addressed each specific objective of the thesis. The data came from adult MHD patients enrolled in the PROHEMO, a prospective cohort underway since 2005 at four clinics in Salvador. The sample consisted of 632 individuals for objective 1, 413 for objective 2 and 1483 for objective 3. The research tools used were a dynamometer for HGS; the Kidney Disease Quality of Life Short Form for HRQOL scores (ranges from 0 to 100, higher scores = better HRQOL); the questionnaire from the Center for Epidemiological Studies Depression Screening for depression symptoms (ranges from 0 to 60, higher scores = higher probability of depression); the Malnutrition-Inflammation Score (MIS) questionnaire to estimate the nutritional status score (ranging from 0 to 30, determined by the sum of the score of 10 individual components, higher scores = worse nutritional status). We used linear regression models to evaluate the associations of patient's characteristics with the scores of HRQL and depressive symptoms. Cox regression was used to analyze associations with mortality.

RESULTS - In analysis adjusted for multiple covariates, patients with MIS≥6 (compared to MIS <6) presented, in general, higher mortality (adjusted hazard ratio (aHR)=1.52, 95% confidence interval (CI) =1.13, 2.05), higher depressive symptoms score (adjusted difference of means (ADM) = 1.9, 95% CI=0.1, 3.8) and lower scores of the physical (ADM = 3.3, 95% CI = 1.6, 4.9) and mental component (ADM = 2.4, 95% CI = 0.3, 4.4) of HRQL. The components of MIS that showed a stronger association with mortality (comorbidity and albumin) were not the same associated with HRQL and depressive symptoms (digestive symptoms and functional capacity). Whites and non-Whites had similar HRQOL scores, except for the age-adjusted score of satisfaction with care that was lower for Blacks than for Whites. The mortality was also similar between non-Whites and Whites. In the analysis restricted to patients with less than 6 months on MHD patients, the mortality hazard ratios comparing lower and higher HGS was 2.58 (95% CI: 1.73, 3.85) in the model with sociodemographic factors and months on dialysis and 2.25 (95% CI: 1.49, 3.43) with addition of comorbidities, corresponding to an %ERE of 21%. The aHR was 1.98 (95% CI: 1.29, 3.06) after addition of nutritional indicators corresponding to a %ERE of 38%.

CONCLUSIONS - The results support the use of MIS to predict outcomes in MHD patients. However, the MIS components associated with HRQOL and depression symptoms are not the same associated with mortality. The data suggest that part of the associations between lower HGS and mortality is explained by poor nutritional status. The PROHEMO data indicate that the mortality is similar between Whites and non-Whites undergoing MHD in Salvador. Except for a lower satisfaction of care in Blacks, HRQOL was similar among races.

KEYWORDS: 1) Mortality; 2) Depressive Symptoms; 3) Health Related Quality of Life; 4) Malnutrition; 5) Inflammation; 6) Chronic Kidney Disease; 7) Hemodialysis

ÍNDICE DE TABELAS

Página

REVISÃO DA LITERATURA

Tabela 1. Estadiamento da doença renal crônica 11

MÉTODOS

Tabela 2. Referências e Objetivos dos Artigos 22

Tabela 3. Componentes do Escore de Desnutrição-Inflamação (Malnutrition-Inflammation Score, MIS) 31

ARTIGO 1: Nutrition and Diverse Dialysis Outcomes

Table 1. Patient Characteristics by Malnutrition-Inflammation Score 41

Table 2. Mean Scores of Health-Related Quality of Life and Depression Symptoms by Categories of the Malnutrition-Inflammation Score and Its Components 42

Table 3. Number of Deaths and Death Rates by Categories of the Malnutrition-Inflammation Score and Its Components 44

ARTIGO 2: Handgrip Strength and Mortality

Table 1. Baseline patient characteristics 51

Table 2. Death rate and death rate ratios by handgrip strength in the total sample and stratified by gender and age 52

ARTIGO 3: Race, Mortality and Quality of Life

Table 1. Characteristics in the total groups and by Race 71

Table 2. Comparisons of Health-Related Quality of Life Scores by Race 72

Table 3. Rates of death by race and age and rate ratios of death 73

ÍNDICE DE FIGURAS

ARTIGO 1: Nutrition and Diverse Dialysis Outcomes

Figure 1. Mean differences and 95% confidence intervals in scores of health-related quality of life and depression symptoms, by malnutrition-inflammation score (MIS) and components of the MIS 43

Figure 2. Adjusted hazard ratios of death between categories of malnutrition-inflammation score between categories of the MIS components 44

ARTIGO 2: Handgrip Strength and Mortality

Figure 1. Cox regression hazard ratios of associations between handgrip strength (lower versus higher) and mortality in the total sample 52

Figure 2. Cox regression hazard ratios of associations between handgrip strength (lower versus higher) and mortality by age and gender 53

ARTIGO 3: Race, Mortality and Quality of Life

Figure 1. Unadjusted and adjusted Cox's regression hazard ratios of the associations between race and mortality 74

ÍNDICE DE QUADROS

MÉTODOS

Quadro 1. Critério de Classificação Econômica Brasil 26

SIGLAS E ABREVIAÇÕES

%ERE	***% Excess Risk Explained***
ADM	***Adjusted difference of means***
aHR	***Adjusted Hazard Ratio***
BMI	***Body Mass Index***
CAPD	***Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis;*** ***Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua***
CES-D	***Center for Epidemiologic Studies Depression Index***
CI	***Confidence Interval***
CKD	***Chronic Kidney Disease***
DOPPS	***Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study***
DRC	**Doença Renal Crônica**
EFDR	**Estágio Final de Doença Renal**
ESRD	***End-Stage Renal Disease***
FPP	***Força da Preensão Palmar***
HCV	***Hepatitis C virus***
HDM	**Hemodiálise de manutenção**
HGS	***Handrip strength***
HIV	***Human immunodeficiency virus***
HR	***Hazard Ratio***
HRa	***Hazard ratio ajustada***
HRQOL	***Health-Related Quality of Life***

SIGLAS E ABREVIAÇÕES

IC	**Intervalo de Confiança**
IMC	**Índice de Massa Corporal**
KDOQI	***Kidney Disease Outcomes Quality Initiative***
KDQOL	***Kidney Disease Quality of Life***
KDQOL-SF	***Kidney Disease Quality of Life Short Form***
Kt/V	***Dialysis dose (Uma medida da dose de diálise)***
MCS	***Mental Component Summary;*** **Sumário do Componente Mental**
MHD	***Maintenance hemodialysis***
MIS	***Malnutrition-Inflammation Score;*** **Escore de Desnutrição-Inflamação**
OR	***Odds Ratio***
PCS	***Physical Component Summary;*** **Sumário do Componente Físico**
PROHEMO	**Estudo Prospectivo do Prognóstico de Pacientes Tratados Cronicamente por Hemodiálise**
PTH	***Parathyroid hormone***
QVRS	**Qualidade de Vida Relacionada com Saúde**
SF-36	***Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey***
TIBC	***Total iron-binding capacity;*** **Capacidade Total de Ligação do Ferro**

O PROBLEMA QUE MOTIVOU O DESENVOLVIMENTO DA TESE

A prevalência de doença renal crônica estágio 5 (DRC-5) em diálise de manutenção no Brasil é uma das maiores do mundo. Em julho de 2016 o número estimado de pacientes em diálise de manutenção no Brasil era de superior a 122.000[1]. Em torno de 90% destes pacientes estavam em tratamento por hemodiálise de manutenção (HDM).

Os pacientes com DRC-5 em HDM apresentam elevada mortalidade e baixos níveis de qualidade de vida relacionada com saúde (QVRS). Os dados indicam que alto risco de desnutrição é um dos fatores que contribuem para a redução da sobrevida e QVRS em pacientes em HDM[2]. Portanto, para otimizar o tratamento oferecido aos pacientes em HDM, é necessário melhorar a QVRS, a sobrevida e o estado nutricional.

Em países com populações multirraciais, os negros apresentam, de modo geral, piores indicadores de saúde e menor expectativa de vida do que os brancos. Nos Estados Unidos, por exemplo, a incidência de DRC-5 em diálise é muito maior em negros do que em brancos. Em contraste com estes achados, os estudos indicam que a sobrevida[3] e QVRS[4] são melhores em negros do que em brancos em DRC-5 em diálise nos Estados Unidos. Melhor sobrevida tem sido também relatada em negros que em brancos em HDM no Reino Unido[5]. No entanto, não é possível assegurar que estes achados observados nos Estados Unidos e Reino Unido podem ser generalizados para outras populações multirraciais. A falta de estudos brasileiros voltados para identificar associações da raça e indicadores nutricionais com sobrevida e QVRS em pacientes em HDM foi a motivação para o desenvolvimento deste trabalho de tese.

---

1 Sesso RC, Lopes AA, Thome FS, Lugon JR, Martins CT. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. J Bras Nefrol. 2017 Jul-Sep;39(3):261-266.

2 Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, et al. Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. Am J Kidney Dis. 2009;53(2):298-309.

3 Noori N, Kovesdy CP, Dukkipati R, et al. Racial and ethnic differences in mortality of hemodialysis patients: role of dietary and nutritional status and inflammation. Am J Nephrol 2011;33:157-67.

4 Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Goodkin DA, et al.: Factors associated with health-related quality of life among hemodialysis patients in the DOPPS. Qual Life Res 16: 545-557, 2007.

5 Cole N, Bedford M, Cai A, et al. Black ethnicity predicts better survival on dialysis despite greater deprivation and co-morbidity: a UK study. Clin Nephrol 2014;82(2):77-82

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Estudar pacientes com doença renal crônica, estágio 5, em hemodiálise de manutenção (HDM) com o objetivo de identificar associações da raça e indicadores nutricionais com a mortalidade indicadores de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).

Objetivos Específicos

- Investigar associações do escore total de desnutrição-inflamação (*malnutrition-inflammation score*, MIS) e de cada um dos 10 componentes do MIS com qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), sintomas de depressão e sobrevida.
- Avaliar se os componentes do MIS associados com QVRS e sintomas de depressão são os mesmos associados com sobrevida.
- Investigar se a força da preensão palmar (FPP) medida por um dinamômetro atua como preditora de mortalidade em homens e mulheres e pacientes de diferentes faixas de idade com menos de seis meses em programa de hemodiálise de manutenção.
- Estimar o percentual da mortalidade associada com a FPP que é explicado pelos efeitos de comorbidades e indicadores nutricionais.
- Investigar se a raça está associada com mortalidade e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em pacientes tratados por HDM em Salvador em análises não ajustadas e ajustadas para variáveis sociodemográficas, comorbidades e indicadores nutricionais.

REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem o objetivo de integrar o conhecimento que fundamenta os objetivos de pesquisa da tese. É fornecida uma visão geral da doença renal crônica (DRC) com foco na DRC estágio 5 (DRC-5) em hemodiálise de manutenção (HDM), que é a população alvo da tese. São revistos aspectos da epidemiologia da DRC e relações da DRC com raça, nutrição, qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e mortalidade.

A classificação de DRC considera estágios evolutivos tomando por base a filtração glomerular e o diagnóstico de lesão renal, identificada, mais frequentemente, pela presença de proteinuria)[1]. A Tabela 1 mostra a classificação atual de DRC em estágios. Para serem considerados portadores de DRC nos estágios 1 e 2 é necessária evidência de lesão renal.

Tabela 1. Estadiamento da doença renal crônica

Estágio	Filtração Glomerular (FG) em ml/min/1,73 m^2)	Classificação Clínica
1	≥90	Lesão Renal com Função Renal Normal *
2	60 – 89	Diminuição Leve da Função Renal com Lesão Renal *
3a	45-59	Diminuição Moderada da Função Renal
3b	30-44	Diminuição Moderada a Acentuada da Função Renal
4	15-29	Diminuição Acentuada da Função Renal
5	<15	Falência Renal. Neste grupo estão os pacientes em estágio final de doença renal

Fonte: Modificado de KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease[1].

* Apenas pacientes com evidência de lesão renal são classificados como portadores de doença renal crônica nos estágios 1 e 2.

A análise de dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) representativos da população ≥20 anos dos Estados Unidos coletados de uma amostra com 15.488 pessoas dos Estados Unidos entre 1988 a 1994 constatou que a prevalência de DRC nos estágios 1 a 4 era em torno de 10,0%[2]. Um aumento da prevalência de DRC estágios 1 a 4 para 13,1% foi observada em um novo levantamento de dados de 13.233 pessoas realizado no período 1999 a 2004. O aumento na prevalência de DRC observada entre o primeiro e segundo período do NHANES ocorreu conjuntamente com aumentos nas prevalências de diabetes e hipertensão arterial.

A prevalência de DRC em população adulta do Brasil foi estimada em uma amostra do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA) usando dados de 14.636 trabalhadores do Setor Público com idade entre 35 e 74 anos [3]. DRC foi definida como relação albumina-creatinina ≥30 mg/g e/ou taxa de filtração glomerular <60 mL/min/1,73 m^2. A prevalência global de DRC foi 8,9%. Nas comparações entre grupos, observou-se maior prevalência de DRC em homens do que em mulheres (10,1% vs 7,9%), em negros do que em brancos (11,1% vs 7,9%) e em pessoas com nível de educação inferior ao ensino médio (15,7%) do que em pessoas que concluíram o ensino médio (8,9%) e com nível universitário (7,3%).

Em 2016, foi realizado um inquérito sobre pacientes com doença renal crônica estágio 5 em programa de diálise de manutenção em unidades de diálise no Brasil [4]. O número estimado de pacientes em diálise de manutenção no país foi de 122.825. Este número indica que o Brasil possui uma das maiores populações de DRC em diálise no mundo. De acordo com os dados levantados, mais de 90% dos pacientes com DRC em diálise estavam em tratamento por hemodiálise. A taxa de incidência estimada de novos casos de DRC em diálise de manutenção em 2016 foi de 193 casos por milhão de pessoas. Devido a forte associação da DRC com comorbidades fatais, particularmente cardiovasculares, a grande maioria dos pacientes com DRC falecem antes de alcançar a fase que é necessário terapia de substituição renal, ou seja, diálise ou transplante renal.

Estudos realizados nos Estados Unidos mostram diferenças raciais marcantes na incidência de estágio terminal da doença renal [5]. Os dados do United States Renal Data System (USRDS) mostram que a incidência de estágio final de doença renal (EFDR) é 3 vezes maior em negros em relação a brancos [6]. O risco acumulado de desenvolver EFDR no curso da vida de uma pessoa de 20 anos nos Estados Unidos foi estimado como sendo em torno de 7,8% para mulher negra, 7,3% para o homem negro, 1.8% para a mulher branca e 2,5 para o homem branco[7]. O número de anos perdidos devido ao EFDR parece similar ao atribuído a câncer de mama em mulheres negras e câncer de próstata no homem negro.

A maior incidência de EFDR em negros nos Estados Unidos tem sido observada para as principais nefropatias, ou seja, para nefropatia hipertensiva, nefropatia diabética e glomerulonefrite crônica [6]. As elevadas prevalências de hipertensão arterial e diabetes, maior propensão para esclerose glomerular focal, o controle inadequado da hipertensão arterial e diabetes, além de um declínio mais rápido da filtração glomerular com a idade são potenciais explicações para as maiores incidências de EFDR atribuídas a diabetes, hipertensão arterial e glomerulonefrite crônica em negros que em brancos nos Estados Unidos[8-14]. Resultados de estudos genômicos sugerem que polimorfismos do gene da apolipoproteina L1 (APOL1)

explicam parcialmente a maior incidência de EFDR, particularmente EFDR atribuído a nefropatia hipertensiva e glomeruloesclerose focal segmentar (GESF) em negros do que em brancos[9, 15, 16].

Nos Estados Unidos a disparidade racial é mais marcante nos adultos mais jovens. A incidência de EFDR é mais do que 10 vezes maior em negros do que em brancos americanos na faixas etária < 50 anos [17]. Os dados indicam que os negros americanos tendem a alcançar os estágios mais avançados da doença renal crônica em idades inferiores aos brancos. Tem sido sugerido que a menor idade de negros ao iniciar diálise de manutenção pode ser em parte devido a elevada prevalência da uma mutação do gene APOL1 [18].

Raça e etnia estão também relacionadas com o prognóstico da DRC em programa de diálise. Os dados de estudos realizados nos Estados Unidos mostram que pacientes negros em diálise apresentam menores concentrações de hemoglobina e necessitam, em média, de maiores doses de eritropoietina para alcançar níveis de hemoglobina de pacientes brancos [19, 20]. A análise de dados longitudinais de uma amostra de 1,263 pacientes do estudo PROHEMO,[21] predominantemente de negros e miscigenados em clínicas de hemodiálise de Salvador mostra que o percentual de pacientes com concentração de hemoglobina menor do que 11 g/dL é maior do que o tem sido observado nos países participantes do DOPPS[22], excetuando o Japão, considerando pacientes com mais de 180 dias de tratamento. Os resultados do PROHEMO mostraram níveis mais altos do *malnutrition-inflammation score* (MIS) nos pacientes com concentrações mais baixas de hemoglobina, o que sugere que desnutrição-inflamação pode explicar em parte os baixos níveis de hemoglobina em pacientes em hemodiálise na cidade de Salvador.

Além de apresentar níveis mais baixos de hemoglobina, os negros com DRC em diálise nos Estados Unidos menos frequentemente do que os brancos recebem dose adequada de diálise [23] e apresentam um acesso vascular permanente na forma de fistula arteriovenosa para o tratamento por hemodiálise [24]. Em contraste com a menor qualidade do tratamento e do maior risco de DRC em estágio de insuficiência renal terminal, após o inicio do tratamento dialítico os negros apresentam menor mortalidade do que os brancos[23, 25-30]. Tem sido mostrado, no entanto, que a menor mortalidade nos negros em diálise de manutenção é devido a uma maior sobrevida dos negros entre os pacientes mais idosos. Em pacientes em diálise com idade inferior a 30 anos a mortalidade é maior em negros do que em brancos [31, 32].

Para otimizar o tratamento dos pacientes com DRC em tratamento dialítico é importante melhorar a sobrevida e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). O termo qualidade de vida relacionada com saúde se refere a aspectos físicos, psicológicos e sociais que interferem

na sensação de bem estar do individuo [33]. Os estudos desenvolvidos nos Estados Unidos têm mostrado que em adição a uma melhor sobrevida, os negros apresentam de modo geral maiores escores de QVRS do que os brancos [34]. Estas diferenças de QVRS entre negros e brancos foram independentes de diferenças em comorbidades e indicadores de adequação de diálise. Diferenças culturais e religiosidade são fatores que têm sido sugeridos como possíveis explicações para as diferenças de QVRS entre negros brancos [35].

Depressão também possui elevada prevalência em pacientes com DRC em tratamento por diálise [36, 37]. Níveis elevados de sintomas depressivos têm sido associados positivamente com mortalidade e inversamente com a QVRS de pacientes com DRC em tratamento por diálise [38-40].

Desnutrição e inflamação têm sido vistas como importantes determinantes da sobrevida e qualidade de vida de pacientes com DRC em diálise [41]. Os estudos indicam que a desnutrição e inflamação ocorrem conjuntamente com a perda progressiva de massa muscular (*muscle wasting*) nos pacientes com DRC constituindo uma síndrome que tem sido denominada "*protein–energy wasting*" (PEW)[42, 43]. As modificações do estado nutricional de pacientes em hemodiálise de manutenção são aparentemente o resultado de diversos mecanismos, incluindo redução da ingesta de proteína decorrente da redução do apetite, esgotamento de reservas proteicas e inflamação [41, 42]. No sentido de uma avaliação mais completa do estado nutricional as diretrizes do Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) recomendam uma avaliação utilizando diversos indicadores ou diversos componentes de estado nutricional [44]. O escore de desnutrição-inflamação (*malnutrition-inflammation* score, MIS) é um indicador nutricional que contempla as recomendações do KDOQI ao utilizar dez componentes do complexo desnutrição-inflamação. MIS é composto pelos sete itens da Avaliação Subjetiva Global e adição de três outros itens, o índice de massa corpórea, a albumina sérica e a capacidade total de ligação do ferro [45]. O valor do MIS pode variar de 0 a 30 e os maiores escores indicam pior estado nutricional. Pacientes com valores mais elevados do MIS apresentam menores escores de qualidade de vida, maiores escores de sintomas de depressão e menor sobrevida [46, 47].

A limitação do uso mais amplo do MIS é a necessidade de treinamento especial para garantir a consistência de resultados entre diferentes examinadores. Visando identificar um indicador mais simples para o rastreamento de desnutrição em pacientes com DRC em diálise tem sido sugerido a determinação da força preensão palmar (*handrip strength*, HGS) através de um dinamômetro [48]. Em uma publicação do PROHEMO foi mostrado uma correlação inversa entre HGS e MIS [49]. Tem sido também mostrado que HGS é um forte preditor de morte tanto em pacientes com DRC e na população geral [50-52]. Em um estudo do PROHEMO foi

mostrada associação inversa de HGS com mortalidade em pacientes com DRC em diálise, tanto em homens como em mulheres [50]. HGS tem sido também positivamente associado com QVRS em pacientes com DRC em diálise [53].

REFERÊNCIAS

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Inter Suppl 2013;3:1-150.

2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. Jama. 2007;298(17):2038-47.

3. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Bensenor IM, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. Journal of epidemiology and community health. 2016;70(4):380-9.

4. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. J Bras Nefrol. 2017;39(3):261-6.

5. Lopes AA. Relationships of race and ethnicity to progression of kidney dysfunction and clinical outcomes in patients with chronic kidney failure. Adv Ren Replace Ther. 2004;11(1):14-23.

6. United States Renal Data System. 2017 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2017.

7. McClellan WM, Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2003;14(7 Suppl 2):S65-70.

8. Lopes AA. End-stage renal disease due to diabetes in racial/ethnic minorities and disadvantaged populations. Ethnicity & disease. 2009;19(1 Suppl 1):S1-47-51.

9. Parsa A, Kao WH, Xie D, Astor BC, Li M, Hsu CY, et al. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. The New England journal of medicine. 2013;369(23):2183-96.

10. Derose SF, Rutkowski MP, Crooks PW, Shi JM, Wang JQ, Kalantar-Zadeh K, et al. Racial differences in estimated GFR decline, ESRD, and mortality in an integrated health system. Am J Kidney Dis. 2013;62(2):236-44.

11. Choi AI, Rodriguez RA, Bacchetti P, Bertenthal D, Hernandez GT, O'Hare AM. White/black racial differences in risk of end-stage renal disease and death. The American journal of medicine. 2009;122(7):672-8.

12. Lopes AAS, Port FK, James SA, Agodoa L. The Excess Risk of Treated End-Stage Renal-Disease in Blacks in the United-States. Journal of the American Society of Nephrology. 1993;3(12):1961-71.

13. Lopes AAS, Hornbuckle K, James SA, Port FK. The Joint Effects of Race and Age on the Risk of End-Stage Renal-Disease Attributed to Hypertension. American Journal of Kidney Diseases. 1994;24(4):554-60.

14. Lopes AAS, Port FK. Differences in the Patterns of Age-Specific Black-White Comparisons between End-Stage Renal-Disease Attributed and Not Attributed to Diabetes. American Journal of Kidney Diseases. 1995;25(5):714-21.

15. Chen TK, Tin A, Peralta CA, Appel LJ, Choi MJ, Lipkowitz MS, et al. APOL1 Risk Variants, Incident Proteinuria, and Subsequent eGFR Decline in Blacks with Hypertension-Attributed CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(11):1771-7.

16. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. Science (New York, NY). 2010;329(5993):841-5.

17. U.S. Renal Data System. USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2011.

18. Tzur S, Rosset S, Skorecki K, Wasser WG. APOL1 allelic variants are associated with lower age of dialysis initiation and thereby increased dialysis vintage in African and Hispanic Americans with non-diabetic end-stage kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(4):1498-505.

19. Lacson E, Jr., Rogus J, Teng M, Lazarus JM, Hakim RM. The association of race with erythropoietin dose in patients on long-term hemodialysis. Am J Kidney Dis. 2008;52(6):1104-14.

20. Weisbord SD, Fried LF, Mor MK, Resnick AL, Kimmel PL, Palevsky PM, et al. Associations of race and ethnicity with anemia management among patients initiating renal replacement therapy. J Natl Med Assoc. 2007;99(11):1218-26.

21. Matos CM, Silva LF, D'Avila Melo NA, Kuwano AY, Kuwano AN, Azul PS, et al. Prevalence and management of anemia in hemodialysis patients in a Brazilian population of predominantly African descent. The International journal of artificial organs. 2013:0.

22. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, Akizawa T, Asano Y, Locatelli F, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis. 2004;44(1):94-111.

23. Owen WF, Jr., Chertow GM, Lazarus JM, Lowrie EG. Dose of hemodialysis and survival: differences by race and sex. Jama. 1998;280(20):1764-8.

24. Hopson S, Frankenfield D, Rocco M, McClellan W. Variability in reasons for hemodialysis catheter use by race, sex, and geography: findings from the ESRD Clinical Performance Measures Project. Am J Kidney Dis. 2008;52(4):753-60.

25. Reddan DN, Szczech LA, Klassen PS, Owen WF, Jr. Racial inequity in America's ESRD program. Semin Dial. 2000;13(6):399-403.

26. Agodoa L, Eggers P. Racial and ethnic disparities in end-stage kidney failure-survival paradoxes in African-Americans. Semin Dial. 2007;20(6):577-85.

27. Nee R, Martinez-Osorio J, Yuan CM, Little DJ, Watson MA, Agodoa L, et al. Survival Disparity of African American Versus Non-African American Patients With ESRD Due to SLE. Am J Kidney Dis. 2015;66(4):630-7.

28. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Norris KC. Racial survival paradox of dialysis patients: robust and resilient. Am J Kidney Dis. 2012;60(2):182-5.

29. Noori N, Kovesdy CP, Dukkipati R, Feroze U, Molnar MZ, Bross R, et al. Racial and ethnic differences in mortality of hemodialysis patients: role of dietary and nutritional status and inflammation. Am J Nephrol. 2011;33(2):157-67.

30. Cowie CC, Port FK, Rust KF, Harris MI. Differences in survival between black and white patients with diabetic end-stage renal disease. Diabetes care. 1994;17(7):681-7.

31. Yan G, Norris KC, Yu AJ, Ma JZ, Greene T, Yu W, et al. The Relationship of Age, Race, and Ethnicity with Survival in Dialysis Patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2013.

32. Yu AJ, Norris KC, Cheung AK, Yan G. Younger black patients have a higher risk of infection mortality that is mostly non-dialysis related: A national study of cause-specific mortality among U.S. maintenance dialysis patients. Hemodial Int. 2017;21(2):232-42.

33. Testa MA, Simonson DC. Assesment of quality-of-life outcomes. The New England journal of medicine. 1996;334(13):835-40.

34. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Satayathum S, McCullough K, Pifer T, Goodkin DA, et al. Health-related quality of life and associated outcomes among hemodialysis patients of different ethnicities in the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis. 2003;41(3):605-15.

35. Ko B, Khurana A, Spencer J, Scott B, Hahn M, Hammes M. Religious beliefs and quality of life in an American inner-city haemodialysis population. Nephrol Dial Transplant. 2007;22(10):2985-90.

36. Kimmel PL, Peterson RA. Depression in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: tools, correlates, outcomes, and needs. Semin Dial. 2005;18(2):91-7.

37. Finkelstein FO, Finkelstein SH. Depression in chronic dialysis patients: assessment and treatment. Nephrol Dial Transplant. 2000;15(12):1911-3.

38. Lopes GB, Matos CM, Leite EB, Martins MT, Martins MS, Silva LF, et al. Depression as a potential explanation for gender differences in health-related quality of life among patients on maintenance hemodialysis. Nephron Clin Pract. 2010;115(1):c35-c40.

39. Lopes AA, Albert JM, Young EW, Satayathum S, Pisoni RL, Andreucci VE, et al. Screening for depression in hemodialysis patients: associations with diagnosis, treatment, and outcomes in the DOPPS. Kidney Int. 2004;66(5):2047-53.

40. Lopes AA, Bragg J, Young E, Goodkin D, Mapes D, Combe C, et al. Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. Kidney Int. 2002;62(1):199-207.

41. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. Am J Kidney Dis. 2001;38(6):1343-50.

42. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. Kidney Int. 2008;73(4):391-8.

43. Moreau-Gaudry X, Jean G, Genet L, Lataillade D, Legrand E, Kuentz F, et al. A Simple Protein-Energy Wasting Score Predicts Survival in Maintenance Hemodialysis Patients. J Ren Nutr. 2014.

44. Kidney Disease Outcome Quality Initiative: Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. Am J Kidney Dis. 2000;35:S1-S140.

45. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2001;38(6):1251-63.

46. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, Benner D, Pithia J, Colman S, et al. Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. Am J Kidney Dis. 2009;53(2):298-309.

47. Ibrahim S, El Salamony O. Depression, quality of life and malnutrition-inflammation scores in hemodialysis patients. Am J Nephrol. 2008;28(5):784-91.

48. Leal VO, Mafra D, Fouque D, Anjos LA. Use of handgrip strength in the assessment of the muscle function of chronic kidney disease patients on dialysis: a systematic review. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(4):1354-60.

49. Silva LF, Matos CM, Lopes GB, Martins MT, Martins MS, Arias LU, et al. Handgrip strength as a simple indicator of possible malnutrition and inflammation in men and women on maintenance hemodialysis. J Ren Nutr. 2011;21(3):235-45.

50. Matos CM, Silva LF, Santana LD, Santos LS, Protasio BM, Rocha MT, et al. Handgrip strength at baseline and mortality risk in a cohort of women and men on hemodialysis: a 4-year study. J Ren Nutr. 2014;24(3):157-62.

51. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Jr., Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. Lancet. 2015.

52. Vogt BP, Borges MCC, Goes CR, Caramori JCT. Handgrip strength is an independent predictor of all-cause mortality in maintenance dialysis patients. Clin Nutr. 2016;35(6):1429-33.

53. Jakobsen LH, Rask IK, Kondrup J. Validation of handgrip strength and endurance as a measure of physical function and quality of life in healthy subjects and patients. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif. 2010;26(5):542-50.

MÉTODOS

A tese é baseada em artigos originais (Artigos 1, 2 e 3) usando dados longitudinais de pacientes adultos com doença renal crônica em tratamento por hemodiálise de manutenção. Seguem referências e objetivos dos artigos:

Tabela 2. Referências e Objetivos dos Artigos

Referência	Objetivo
Artigo 1	
Lopes MB, Silva LF, Lopes GB et al. Additional contribution of the malnutrition-inflammation score to predict mortality and patient-reported outcomes as compared with its components in a cohort of African descent hemodialysis patients. J Ren Nutr. 2017; 27(1):45-52	O objetivo foi investigar associações do *malnutrition-inflammation score* (MIS) e dos seus 10 componentes com mortalidade e eventos relatados pelos pacientes (medidas de qualidade vida relacionada à saúde e de sintomas depressivos) em uma população de ascendência Africana.
Artigo 2	
Lopes MB, Silva LF, Dantas MAS, Matos CM, Lopes GB, Lopes AA. Sex-age-specific handgrip strength and mortality in an incident hemodialysis cohort: the risk explained by nutrition and comorbidities. Int J Artif Organs 2018 (no prelo)	O objetivo foi estimar o percentual da mortalidade associada com a força da pressão palmar (FPP) atribuída aos efeitos de comorbidades e indicadores nutricionais.
Artigo 3	
Racial comparisons of quality of life and mortality in a prospective Brazilian hemodialysis cohort: Investigation of possible confounding by comorbidities and nutrition. (Submetido para Ethnicity & Disease)	Foram comparadas a mortalidade e medidas de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) entre grupos raciais (branco, miscigenado e negro), usando branco como referência. Adicionalmente foi investigado se comorbidades e estado nutricional atuavam como confundidoras de comparações de QVRS e mortalidade entre os grupos raciais.

Fonte dos Dados

Para o desenvolvimento dos artigos foram utilizados dados do "**Estudo Prospectivo do Prognóstico de Pacientes Tratados Cronicamente por Hemodiálise**" (**PROHEMO)**. O PROHEMO é um estudo prospectivo de coorte que vem sendo desenvolvido em quatro clínicas de diálise da cidade de Salvador desde 2005. As clínicas participantes são a Clínica NEPRHON dos Barris, a Clínica NEPRHON de Itapuã a Clínica do Rim e Hipertensão Arterial (CLINIRM) e o Instituto de Nefrologia e Diálise (INED). O estudo está em andamento com a inclusão de novos pacientes e acompanhamento de todos os pacientes da coorte. Para a presente tese foram usados dados de acompanhamento até dezembro de 2013.

Dados de acompanhamento foram atualizados até 2017 mas não foram incluídos nas análises para dos trabalhos que fazem parte da tese.

Amostras

As amostras usadas para cada artigo são constituídas de pacientes adultos em hemodiálise de manutenção nas quatro clínicas participantes do PROHEMO. Os pacientes eram submetidos a 3 sessões de hemodiálise por semana, com duração de aproximadamente 4 horas. Todos os pacientes com idade ≥18 anos em tratamento por hemodiálise de manutenção e que preencheram os critérios de elegibilidade foram convidados para participar do estudo. Para ser incluído no PROHEMO o paciente deveria demonstrar concordância, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes receberam material impresso informando sobre o objetivo da pesquisa e que os dados de identificação seriam mantidos em sigilo e resguardados para fins de publicação em revistas cientificas. A concordância de participação no PROHEMO foi superior a 95%. Os projetos foram aprovados por Comitês de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia e do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, recebendo os números de processo 01/2005, 64/10 e 1.104.632 mais recentemente. Em cada unidade de diálise foi feito um censo com os dados de identificação de todos os pacientes e cada paciente recebeu um número de registro. . Utilizando do número de registro é que foi feita a ligação dos dados contidos nos diferentes formulários/questionários, através de programa de computador. Os textos do Consentimento Livre e Esclarecido e de pareceres do Comitê de Ética em Pesquisa estão em anexo.

O tamanho amostral para cada artigo variou dependendo da época da introdução do instrumento de pesquisa e data de conclusão dos dados de acompanhamento de eventos disponibilizados para a análise dos dados e restrição para o tempo em tratamento dialítico.

Foram usados dados de 632 pacientes para o Artigo 1, 413 para o Artigo 2 e 1483 para o Artigo 3.

Instrumentos de coleta de dados

Vários formulários e questionários foram usados para a coleta de dados do PROHEMO. Os dados usados para a presente tese foram coletados utilizando o formulário médico (formulário geral), o formulário nutricional, o questionário de qualidade de vida relacionada com saúde e o formulário de sintomas depressivos. Segue uma descrição sumária do conteúdo de cada um destes instrumentos de pesquisa.

Formulário médico

Fazem parte do formulário médico: dados sociodemográficos, o diagnóstico da doença renal, medicamentos em uso, tipo de acesso vascular, dose de diálise em três sessões consecutivas de hemodiálise, comorbidades, data da primeira diálise e resultados de exames laboratoriais. Os dados do formulário médico foram coletados logo após o paciente ter concordado em participar do estudo. Seguem informação mais detalhada de alguns itens do formulário médico.

Dados sociodemográficos

Os seguintes dados sociodemográficos foram usados para os trabalhos da tese: idade na entrada do paciente no estudo, sexo, estado civil, classe econômica, plano privado de saúde e raça.

> **Raça**: A classificação racial foi baseada em características fenotípicas propostas por Krieger et al[6], ou seja, a cor da pele, conformação do nariz e lábios e textura de cabelos. Os pacientes foram classificados de acordo com a raça em um dos

[6] Krieger H, Morton NE, Mi MP, Azevedo E, Freire-Maia A, Yasuda N. Racial admixture in north-eastern Brazil. Ann Hum Genet 1965;29:113-25.

seguintes grupos: branco, mulato claro; mulato médio, mulato escuro, negro, amarelo, indígena. Com objetivos descritivos e de comparação entre grupos pacientes classificados como mulato claro, mulato médio e mulato escuro. Nas análises dos trabalhos da tese não foram observados indivíduos classificados como amarelo ou indígena. Pacientes classificados como mulato claro, mulato médio e mulato escuro foram agrupados em um único grupo denominado miscigenado ou *mixed-race*. Para obter homogeneidade na classificação racial todos os entrevistadores foram treinados pelos coordenadores do PROHEMO.

Classe Econômica: O Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB), versão 2008[7] foi usado para determinar a classe econômica do paciente participante do PROHEMO. O CCEB toma por base a posse de bens e o grau de instrução do chefe da família. Foi solicitado ao paciente para informar a posse de bens com a respectiva quantidade de cada um dos seguintes itens em sua residência: televisor em cores, aspirador de pó, rádio, máquina de lavar (não considerando tanquinho), banheiro, videocassete e/ou DVD, automóvel, geladeira, *freezer* como item independente ou constituindo a segunda porta da geladeira e empregada mensalista. O grau de instrução foi agrupado nas seguintes categorias: analfabeto/primário incompleto, primário completo, ginasial completo, colegial completo ou superior completo.

[7] Critério Padrão de Classificação Econômica Brasil/2008. Disponível em http://www.aba.com.br/wp-content/uploads/content/7727632a373615b34f2a5726fcc5c9e2.pdf. Acessado em 13/1/2018

Quadro 1. Critério de Classificação Econômica Brasil

Posse de itens	Não tem	T E M (Quantidade) 1	2	3	4
Televisores em cores	0	1	2	3	4
Videocassete/DVD	0	2	2	2	2
Rádios	0	1	2	3	4
Banheiros	0	4	5	6	7
Automóveis	0	4	7	9	9
Empregadas mensalistas	0	3	4	4	4
Máquinas de lavar	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer(*)	0	2	2	2	2

(*) Independente ou 2a porta da geladeira

Grau de instrução do chefe de família

Nomenclatura antiga	Pontos	Nomenclatura atual
Analfabeto/Primário incompleto	0	Analfabeto/ até 3a Série Fundamental
Primário completo	1	4a. Série Fundamental
Ginasial completo	2	Fundamental completo
Colegial completo	4	Médio completo
Superior completo	8	Superior completo

Pontuação mínima = 0
Pontuação máxima = 46

Fonte: Critério Padrão de Classificação Econômica Brasil/2008. Disponível em http://www.aba.com.br/wp-content/uploads/content/7727632a373615b34f2a5726fcc5c9e2.pdf

Conforme mostrado na Tabela o CCEB estabelece pontuação para cada posse de bem e grau de instrução do chefe do domicílio. A pontuação pode variar de 0 a 46. As classes definidas pelo CCEB de acordo com a pontuação são A1 (42-46 pontos), A2 (35-41 pontos), B1 (29-34 pontos), B2 (23-28 pontos), C1 (18-22 pontos), C2 (14-17 pontos), D (8-13 pontos) e E (0-7 pontos). Para os trabalhos da tese, a classe econômica foi categorizada como pobre ou muito pobre (classes D e E) e acima do nível de pobreza (A1 a C2).

Diagnóstico da Doença Renal e Comorbidades – Foi solicitado ao médico nefrologista responsável pelo tratamento do paciente para indicar o diagnóstico mais provável da doença renal e a presença ou ausência de determinadas comorbidades. O diagnóstico da doença renal foi agrupado como nefropatia hipertensiva, nefropatia diabética, glomerulopatia, rim policístico, uropatia obstrutiva, indeterminada e outras nefropatias. As seguintes comorbidades foram consideradas: insuficiência cardíaca, doença cardíaca coronariana, doença cerebrovascular, doença vascular periférica, câncer, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, diabetes mellitus, depressão, infecção pelo HIV ou AIDS, infecção por vírus B ou C da hepatite, hepatopatia alcoólica, esquistossomose hepatoesplência, outras hepatopatias e hipertensão arterial.

Tipo de Acesso Vascular – Foi usado nas análises o tipo de acesso vascular para a hemodiálise no momento da coleta dos dados. Foi verificado se o tipo de acesso vascular era cateter venoso, fistula arteriovenosa ou enxerto sintético.

Variáveis Laboratoriais – Os dados de exames laboratoriais usados para as análises dos artigos faziam parte da rotina de avaliação clínica dos pacientes. Foram utilizados nas análises os dados dos seguintes exames mais próximos da data da coleta dos dados do formulário médico: concentrações séricas da albumina, creatinina, cálcio, fósforo e PTH intacto e da concentração sanguínea de hemoglobina.

Dose de Diálise. A dose média de diálise recebida pelo paciente foi estimada usando as medidas do Kt/V determinada em três sessões de hemodiálise. Na fórmula, **K** representa a constante de depuração da ureia (diferença entre a ureia sanguínea pré e pós sessão de hemodiálise), t o tempo da sessão de diálise e **V** o volume de distribuição da ureia[8].

Questionário de qualidade de vida relacionada à saúde

Para avaliar qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foi utilizada a versão para a língua portuguesa do *Kidney Disease Quality of Life Short Form* (KDQOL-SF) que já foi validada em amostras de pacientes brasileiros[9]. Estudantes de medicina, psicólogos e médicos nefrologistas, devidamente qualificados aplicaram o KDQOL-SF aos pacientes. Os itens do KDQOL-SF são organizados em oito escalas genéricas do *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* que tem sido denominado SF-36, dois sumários de QVRS derivados das oito escalas genéricas e onze escalas especificas de aspectos da QVRS de pacientes em tratamento por hemodiálise[10]. As oito escalas genéricas são: 1 - Capacidade Física (*Physical Functioning*), 2- Limitação de Atividade por Problemas Físicos (*Role Physical* ou *Physical Role*), 3- Dor Corporal (*Body Pain*), 4- Saúde Geral (*General Health*),

---

[8] Breitsameter G; Figueiredo AE; Kochhann DS. Cálculo de Kt/V em hemodiálise: comparação entre fórmulas. J. Bras. Nefrol 2012; 34: 22-6.

[9] Duarte PS, Miyazaki MC, Ciconelli RM, Sesso R. Tradução e adaptação cultural do instrumento de avaliação de qualidade de vida para pacientes renais crônicos (KDQOL-SF). Rev Assoc Med Bras 2003;49:375-81.

[10] Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Carter WB. Development of the kidney disease quality of life (KDQOL) instrument. Qual Life Res 1994; 3:329-38.

5- Energia/Fadiga ou Vitalidade (Energy/Fatigue ou Vitality), 6- Funcionamento Social (*Social Functioning*), 7- Limitação de Atividades por Problemas Emocionais (*Role Emotional* ou *Emotional Role*), 8- Bem estar Emocional ou Saúde Mental (*Emotional Well-Being* ou *Mental Health*). Os itens genéricos do KDQOL-SF são os mesmos originalmente desenvolvidos para o SF-36. O SF-36 é um instrumento adequado para avaliar níveis de QVRS na população geral e em populações de pacientes com problemas específicos. O Sumário do Componente Físico (*Physical Component Summary*, PCS) e o Sumário do Componente Mental (*Mental Component Summary*) são derivadas da oito medidas genéricas do KDQOL.

As onze escalas do KDQOL especificas para pacientes com doença renal e em tratamento por diálise de manutenção são: 1- Sintomas/Problemas (*Symptoms/Problems*), 2- Efeito da Doença Renal (*Effects of Renal Disease*), 3- Carga da Doença Renal (*Burden of Kidney Disease*), 4- Situação no Trabalho (*Work Status*), 5- Função Cognitiva (*Cognitive Function*), 6- Qualidade da Interação Social (*Quality of Social Interaction*), 7- Função Sexual (*Sexual Function*), 8- Sono (*Sleep*), 9- Suporte Social (*Social Support*), 10- Encorajamento da Equipe da Diálise (*Dialysis Staff Encouragement*) e 11- Satisfação do Paciente (*Patient Satisfaction*). Em seguida são descritos os componentes das escalas de QVRS específicos de doença renal do KDQOL, ou seja, Sintomas/Problemas, Carga da Doença Renal e Efeitos da Doença Renal e Satisfação com os Cuidados Recebidos.

Sintomas/Problemas - Para determinar escores da escala Sintomas/Problemas, os pacientes foram questionados quanto ao incômodo nas ultimas quatro semanas referente aos seguintes sintomas ou problemas: dores mus

culares, dor no peito, câimbras, prurido, pele seca, dispneia, fraqueza/tontura, anorexia, esgotamento/cansaço, dormência nas mãos ou pés, náuseas, problemas com acesso vascular. As questões para cada item da escala Sintomas/Problemas eram seguidas de cinco opções de resposta: 1. Não me incomodei de forma alguma, 2. Fiquei um pouco incomodado,

3. Incomodei-me de forma moderada, 4. Fiquei muito incomodado, 5. Fiquei extremamente incomodado.

Carga da Doença Renal - Para determinar os escores da escala Carga da Doença Renal perguntou-se ao paciente o quanto ele considerava verdadeiro cada uma das seguintes afirmativas: 1) Minha doença renal interfere demais com a minha vida, 2) Muito do meu tempo é gasto com minha doença renal, 3) Eu me sinto decepcionado ao lidar com minha doença renal, 4) Eu me sinto um peso para minha família. Estas questões têm cinco opções de respostas: sem dúvida verdadeiro, geralmente verdadeiro, não sei, geralmente falso, sem dúvida falso.

Efeitos da Doença Renal - Para determinar os escores da escala Efeitos da Doença Renal perguntou-se ao paciente até que ponto ele se sentiu incomodado com a doença renal em cada uma das seguintes itens: a) limitação de líquido, b) limitação alimentar, c) capacidade de trabalhar em casa, d) capacidade de viajar, e) dependência dos médicos e outros profissionais da saúde, f) estresse ou preocupações causadas pela doença renal, g) vida sexual, h) aparência pessoal. Mesmas opções das respostas para sintomas/problemas.

Satisfação com os Cuidados Recebidos: Para determinar o escore da satisfação dos cuidados recebidos foi solicitado ao paciente classificar a amizade e interesse que a equipe da dialise demonstrou para ele ou ela como pessoa. As possíveis respostas para esta questão são: muito ruim, ruim, regular, bom, muito bom, excelente, o melhor

Uma cópia do questionário KDQOL-SF é mostrada em ANEXOS. Informações adicionais sobre as escalas do KDQOL podem ser obtidas no endereço http://gim.med.ucla.edu/kdqol/downloads/download.html.

Questionário de sintomas depressivos

Para avaliar sintomas depressivos foi utilizada a versão completa (20 itens) da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D) que foi elaborada pelo

National Institute of Mental Health visando rastreamento de depressão em estudos populacionais[11]. A versão para o português do CES-D já foi validada para uso em indivíduos no Brasil, independente de estar ou não fazendo acompanhamento clínico[12,13]. Similarmente ao questionário de qualidade de vida, estudantes de medicina, psicólogos e médicos nefrologistas participaram da aplicação do CES-D.

Formulário Nutricional

Um extenso formulário nutricional foi utilizado. A coleta dos dados nutricionais foi feita por nutricionistas e estudantes de medicina e nutrição, sob orientação de nutricionistas. Usando os dados do formulário nutricional, foram determinados o Escore de Desnutrição e Inflamação (*Malnutrition-Inflammation Score*, MIS)[14], médias da força da preensão palmar (FPP) e o índice de massa muscular.

Malnutrition-Inflammation Score: A Tabela 3 lista os componentes do MIS e o que constitui o escore de cada componente. O MIS é composto de sete itens da Avaliação Subjetiva Global (mudança de peso, consumo alimentar (ou ingestão dietética), sintomas gastrointestinais, capacidade funcional, comorbidades, decréscimo de gordura corporal, sinais de perda muscular), e três itens que não fazem parte da Avaliação Subjetiva Global: o índice de massa corporal (IMC), albumina sérica e capacidade total de ligação de ferro (TIBC).

[11] Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. Applied Psychological Measurement 1977; 1:385-401.
[12] Silveira DX, Jorge MR. Propriedades psicométricas da escala de rastreamento populacional para depressão CES-D em populações clínica e não clínica de adolescentes e adultos jovens. Psiq Clin 1998; 25:251-261
[13] Batistoni SS, Neri AL, Cupertino AP. Validity of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale among Brazilian elderly. Rev Saúde Pública 2007; 41:598-605.
[14] Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, Benner D, Pithia J, Colman S, Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. Am J Kidney Dis 2009; 53:298-309.

Tabela 3. Componentes do Escore de Desnutrição-Inflamação (*Malnutrition-Inflammation Score*, MIS)

	ESCORE			
COMPONENTES DO MIS	0	1	2	3
(A) BASEADOS NA HISTÓRIA MÉDICA				
1. Mudança de peso seco no final de diálise (mudança global nos 3-6 meses anteriores	<0,5 kg	0,5 – 1,0 kg	≥1 kg mas < 5%	≥5%
2. Ingestão dietética	Bom apetite e sem redução na ingestão dietética	Ingestão subótima de dieta sólida	Redução moderada a dieta líquida completa	Líquido hipocalórico a inanição
3. Sintomas gastrointestinais	Nenhum sintoma e com apetite preservado	Sintomas leves, pouco apetite, ou ocasionalmente nauseado	Vômito ocasional ou sintomas gastrointestinais moderados	Diarréia frequente ou vômito ou anorexia grave
4. Capacidade funcional (comprometimento funcional relacionado com a nutrição	Sente-se bem, boa capacidade funcional	Dificuldade ocasional para realizar esforços habituais ou sentindo-se frequentemente cansado	Dificuldade com diferentes atividades independentes (ex.: ir ao banheiro)	Cadeirante ou acamado ou com pouca ou nenhuma atividade física
5. Comorbidade*	Nenhuma comorbidade	Comorbidade leve (excluindo MCC†)	Comorbidade moderada (incluindo 1 MCC†)	Comorbidades graves e múltiplas (≥2 MCCs†)
(B) BASEADOS NO EXAME FÍSICO				
6. Decréscimo do estoque de gordura ou perda de gordura subcutânea (abaixo dos olhos, bíceps, tríceps, tórax)	Nenhuma mudança	Leve	Moderado	Grave
7. Sinais de perda muscular (têmpora, clavícula, escápula, costela, quadríceps, joelho, interósseo)	Nenhuma mudança	Leve	Moderado	Grave
(C)MEDIDA CORPORAL				
8. Índice de massa corporal (kg/m^2)	≥20	18-19,9	16-17,99	<16
(D)PARÂMETROS LABORATORIAIS				
9. Albumina sérica (g/L)	≥4	3,5 – 3,9	3,0 – 3,4	<3
10. Capacidade total de ligação de ferro	≥250	200 – 249	150 – 199	<150

Nota: O MIS total é igual a soma escores dos 10 componentes, de 0 (ausência) até 30 (desnutrição severa).
Abreviações: MCC – a *major comorbid condition* (comorbidades maiores), MIS – malnutrition-inflammation score.
*No MIS original, os anos de tratamento de hemodiálise contribuíam para o escore do componente 5 (comorbidade): 0 <1 ano, 1 se 1-4 anos e, no mínimo, 2 se > 4 anos. A recomendação atual é para não considerar anos em tratamento no componente comorbidade
†MCC inclui insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), doença arterial coronariana grave, doença pulmonar obstrutiva crônica moderada/grave, sequela neurológica importante, neoplasia maligna ou quimioterapia recente.

Força de Preensão Palmar: A força da preensão palmar (FPP) foi medida utilizando-se o dinamômetro manual *Takei* (TKK 5401, *Takei Scientific Instruments Co., Ltd*.). A determinação da FPP foi realizada no momento anterior à sessão de hemodiálise, na mão do braço sem a fístula, ou na mão do braço dominante, nos pacientes ainda sem fístula. O paciente era posicionado em pé, ereto, com os braços ao longo do corpo, segurando o aparelho, sem apertá-lo. O aparelho foi ajustado para o tamanho da mão do paciente com o

auxílio do botão giratório. Procurou-se assegurar que o paciente estava familiarizado com o manuseio do aparelho antes das medidas. Em seguida, o aparelho era ligado acionando botão "ON" e zerado ao acionar o botão novamente. O paciente então era solicitado a apertar com maior força possível. No momento da leitura da medida, no visor aguardava-se a força do aperto tornar-se constante e, imediatamente, era solicitado ao paciente que deixasse de apertar o aparelho, continuando apenas a segurá-lo. O procedimento era repetido três vezes sendo anotada cada medida. Ao final, anotava-se a média fornecida pelo aparelho, que logo em seguida era desligado.

Para os pacientes que recebiam hemodiálise por cateter venoso foi usada a medida da FPP no braço dominante. Para pacientes que recebiam diálise por fístula arteriovenosa a FPP foi determinada no braço sem fístula, independente de ser o braço dominante.

Variáveis e critérios diagnósticos

Variáveis Dependentes (Eventos)

Mortalidade (**Artigo 1, 2 e 3**), escores de qualidade de vida relacionada com saúde (A**rtigos 1 e 3)** e sintomas depressivos (**Artigo 1**) foram as variáveis dependentes (eventos).

Determinação dos Escores de Qualidade de Vida Relacionada com Saúde - Para determinar os escores das escalas da qualidade de vida relacionada com saúde (QVRS) a resposta do paciente para cada item do KDQOL-SF recebeu pontos variando de 0 a 100, sendo os maiores escores indicativos de melhor nível de qualidade de vida relacionada com saúde. O escore atribuído a cada escala foi representada pela média dos pontos conferidos para cada item. Utilizando o algoritmo proposto por Ware *et al*. que toma por base as oito escalas originais do SF-36 foram determinados os escores do Sumário do Componente Físico (*Physical Component Summary* ou PCS) e Sumário do Componente Mental (*Mental Component Summary* ou MCS)[15]. Usando o método proposto por Ware *et al*, os escores dos pacientes podem ser comparados com os obtidos na população geral dos Estados Unidos.

[15] Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. Boston, MA: New England Medical Center- The Health Institute, 1994.

Devido ao método usado, a média tanto do PCS quanto do MCS na população geral é igual a 50 com desvio padrão de 10 pontos. Desta forma, se um paciente do PROHEMO tiver um escore do PCS ou MCS abaixo de 50 pontos significa que foi menor do que observado, em média, na população geral. Os escores das escalas do PCS e MCS apresentam, de modo geral, uma variação mais estreita do que os escores das demais escalas de QVRS do KDQOL-SF.

Determinação dos Escores de Sintomas Depressivos - Para determinar os escores de sintomas depressivos foi perguntado ao paciente o quanto ele sentiu na última semana com referência aos 20 itens do CES-D: 1) incomodado com coisas que habitualmente não me incomodam, 2) não ter vontade de comer ou ter pouco apetite, 3) não conseguir melhorar o estado de ânimo mesmo com a ajuda de familiares e amigos, 4) o valor como pessoa comparativamente com outras pessoas, 5) dificuldade para se concentrar no que faz, 6) sensação de estar deprimido, 7) sensação de que faz esforço para dar conta de tarefas habituais, 8) otimismo com relação ao futuro, 9) sensação que a minha vida tem sido um fracasso, 10) sentir-se amedrontado, 11) não ter um sono repousante, 12) sentir-se feliz, 13) falar menos que o habitual, 14) sentir-se sozinho, 15) sentimento que pessoas não tem sido amistosas, 16) sentimento que tem aproveitado a vida, 17) crises de choro, 18) sentimento de tristeza, 19) sentimento de que não é bem aceito pelas pessoas, 20) não conseguir levar adiante as suas coisas. As possíveis respostas dos pacientes para cada uma dos 20 itens são: raramente (menos que 1 dia), durante pouco tempo (1 ou 2 dias), durante um tempo moderado (de 3 a 4 dias), durante a maior parte do tempo (de 5 a 7 dias). Para cada uma das questões (itens) são atribuídos pontos (escores) de 0 a 3 dependendo da resposta. Exceto para os itens 4, 8,12 e 16 os escores seguem a sequência 0-1-2-3, ou seja, de raramente para a maior parte do tempo. Os escores para os itens 4, 8, 12 e 16 seguem uma sequência invertida, ou seja 3-2-1-0. O escore final resulta da somatória dos escores obtidos para cada item. Os escores da versão completa do CES-D que foi utilizada no presente estudo podem variar de 0 a 60 pontos. Escores mais altos do CES-D devem ser interpretados como níveis

mais elevados de sintomas depressivos. Pacientes com escores do CES-D ≥16 têm sido considerados portadores de provável depressão. Nos artigos usamos também o ponto de corte 18 porque tem sido sugerido como o melhor ponto de corte para rastreamento de depressão em pacientes em hemodiálise de manutenção[16].

Variáveis Preditoras de Maior Interesse

São tratadas como variáveis Preditoras de maior interesse o escore de desnutrição-inflamação (*malnutrition-inflammation score*, MIS) e os seus componentes (Artigo 1), raça (Artigo 2) e Força da Preensão Palmar (Artigo 3).

Raça – Para algumas análises pacientes classificados em três grupos raciais: branco, miscigenado (*mixed-race* nos artigos) e negro. Foi usado também a denominação "não branco" (*non-white*) ao agrupar miscigenados e negros.

Escore de Desnutrição-Inflamação - Os valores do Escore de Desnutrição-Inflamação (*Malnutrition-Inflammation Score*, MIS) podem variar de 0 a 30 pontos e os maiores escores denotam maior grau de desnutrição e inflamação. Para determinar o MIS foram somados os escores de cada um dos dez itens (componentes). Os escores de cada componente do MIS podem variar de 0 a 3 correspondendo a níveis de gravidade, do normal (0) ao nível mais alto de desnutrição/inflamação (3).

Força da Preensão Palmar: Para as comparações de mortalidade (Artigo 2), a FPP foi categorizada em 2 grupos (<mediana e ≥mediana) usando medianas especificas de idade (<60 e ≥60 anos) em homens e mulheres. Os valores da mediana da FPP foram 17,8 kg em mulheres <60 anos, 13,8 kg em mulheres ≥60 anos, 29,5 kg em homens <60 anos e 21,9 kg em men ≥60 anos.

[16] Hedayati SS, Bosworth HB, Kuchibhatla M, Kimmel PL, Szczech LA. The predictive value of self-report scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients. Kidney Int 2006; 69:1662-8.

Análise Estatística

Análises Descritivas

As variáveis quantitativas foram descritas usando média e desvio padrão quando a distribuição era compatível com distribuição normal. As variáveis PTH e meses em diálise apresentaram distribuição muito assimétricas, por isso foram usadas as medianas e os quartis 25 e 75 para melhor interpretação.

Análises Comparativas

Nas análises comparativas foram enfatizadas as medidas de efeito e intervalos de confiança de 95% em lugar de significância estatística. Os testes estatísticos para comparar dois grupos foram os convencionais. Quando a variável dependente era quantitativa foi usado o teste ***t*** de *Student* ou o teste de Mann Whitney. Para comparar proporções entre grupos foi usado o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher.

Modelos de regressão linear foram utilizados para estimar diferenças nos escores de escalas da QVRS e sintomas de depressão com os respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, ajustando para as influências de covariáveis. Regressão logística foi usada para estimar *odds ratio* (OR) e IC 95% de associação de característica com evento categórico coletado na linha de base do estudo, ajustando para covariáveis. Modelos de risco proporcional de Cox foram utilizados para estimar a magnitude de associações com mortalidade por todas as causas e os respectivos intervalos de confiança de 95% das *hazard ratios* ajustadas para os efeitos de covariáveis. A premissa de proporcionalidade dos riscos foi confirmada através da análise das curvas de sobrevivência log- menos-log.

Para análises ajustadas usando os modelos de regressão linear ou regressão logística, as covariáveis foram incluídas nos modelos multivariados considerando o racional clínico e conhecimento prévio da cadeia causal, independente da significância estatística observada

nas análises não ajustadas. Variáveis indicadoras, codificadas como 1 ou 0 foram usadas nos modelos multivariados para reduzir limitações impostas por falta de informação para covariáveis. Modelos com coeficiente de interação foram usados para avaliar modificação de efeito entre variáveis. As associações e diferenças entre grupos foram descritas como estatisticamente significantes quando a probabilidade de erro ao se procurar rejeitar a hipótese nula (erro tipo 1 ou α) foi menor do que 0,05 (5%).

Cálculo do % Excess Risk Explained (%ERE) no Artigo 2

Para determinar o percentual da mortalidade associada com FPP abaixo da mediana explicada pelos efeitos das comorbidades e medidas nutricionais no **artigo 2** foi determinado através da equação "% excess risk explained" (%ERE): $\left(\frac{\mathrm{HR1}-\mathrm{HR2}}{\mathrm{HR1}-1}x100\right)$ [17][18]. Na equação %ERE, HR1 representa a *hazard ratio* (HR) no modelo de regressão de Cox com o menor número de covariáveis e HR2 representa a HR no modelo subsequente com inclusão de novas covariáveis. Quatro modelos de Cox com inclusão de covariaveis foram usados para determinar %ERE. O modelo inicial (modelo ajustado-1) incluiu idade como variável contínua, outras sociodemográficas (sexo, raça, nível educacional, estado civil e classe econômica), meses em diálise e Kt/V. O segundo modelo (ajustado-2) incluiu o acesso vascular por cateter, comorbidades clínicas e variveis laboratorias (exceto albumina e creatinina), em adição às covariáveis do modelo 1. O terceiro modelo (ajustado 3 incluiu albumina sérica, creatinina sérica e índice de massa corporal todas como variáveis contínuas, em adição às covariáveis no modelo ajustado-2. O quarto modelo incluiu o malnutrition-inflammation score em adição às covariáveis no modelo ajustado-3.

O modelo Ajustado-1 foi definido com o modelo inicial (*baseline*) para o cálculo do %ERE. O modelo subsequente (Ajustado-2) foi usado para determinar a contribuição de comorbidades comparando com o modelo Ajustado 1. Os modelos Ajustado-3 foi usado

[17] Szklo M, Nieto FJ. Epidemiology Beyond the Basics, 3rd ed. Burlington, MA: Jones & Bartlett; 2014: 161.

[18] Schempf AH, Kaufman JS. On the percent of excess risk explained. J Epidemiol Community Health. 2011;65(2):190

para determinar a contribuição de variáveis nutricionais (excluindo o *malnutrition-inflammation score*) para explicar o excesso de risco ao comparar com o Ajustado-2. O modelo Ajustado 4 foi usado para determinar se o *malnutrition-inflammation score* adicionava contribuição para explicar o excesso de risco em modelo que incluía as demais covariáveis.

***Software* Usado para as Análises Estatísticas**

As análises estatísticas foram feitas usando o software IBM-SPSS para Mac (versões 21 para o Artigo 1 e 25.0 para Artigos 2 e 3), SAS versão 9.4 (Artigo 1) e os pacotes epiR, ggplot2 e Hmisc do software R versão 3.4.3 (Artigos 2 e 3).

ARTIGOS ORIGINAIS

Artigo 1 - Additional contribution of the malnutrition-inflammation score to predict mortality and patient-reported outcomes as compared with its components in a cohort of African descent hemodialysis patients

Este artigo foi publicado Journal of Renal Nutrition. O objetivo principal foi investigar se em pacientes tratados em unidades de diálise da cidade de Salvador (92% negros ou miscigenados) o escore de desnutrição-inflamação (*malnutrition-inflammation score*, MIS) amplia a capacidade de predizer tanto mortalidade e eventos referidos pelo paciente (patient-reported outcomes), ou seja sintomas depressivos e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), além da capacidade de predizer de cada um dos seus dez componentes. Foi investigado se os componentes associados com sintomas depressivos e medidas de QVRS foram os mesmo associados com mortalidade.

Os resultados indicam que os componentes do escore de desnutrição-inflamação (malnutrition-inflammation score, MIS) associados com mortalidade não são os mesmos associados com eventos referidos pelo paciente. Apesar disso o escore de desnutrição-inflamação se mostrou consistentemente associado com mortalidade e as medidas de QVRS e sintomas de depressão. Os resultados em uma população predominantemente de ascendência africana adiciona suporte ao uso de medidas nutricionais que combinam diferentes componentes nutricionais, a exemplo de escore de desnutrição-inflamação para predizer tanto mortalidade quando eventos referidos pelo paciente, ou seja sintomas de depressão e qualidade de vida relacionada à saúde.

Este trabalho contou com a participação de investigadores do PROHEMO e de professor da Divisão de Nefrologia da Universidade de Michigan em Ann Arbor.

O artigo completo é mostrado nas próximas páginas.

ORIGINAL RESEARCH

Additional Contribution of the Malnutrition–Inflammation Score to Predict Mortality and Patient-Reported Outcomes as Compared With Its Components in a Cohort of African Descent Hemodialysis Patients

Marcelo Barreto Lopes, MD, [*] *Luciana Ferreira Silva, RD, MS, PhD,* [†] *Gildete Barreto Lopes, RN, MS, PhD,* [*] *Maria Auxiliadora Penalva, MD,* [‡] *Cacia Mendes Matos, MD, MS, PhD,* [§] *Bruce M. Robinson, MD, MS,* [¶,**] *and Antonio Alberto Lopes, MD, MPH, PhD* [*,††]

Objective: The malnutrition-inflammation score (MIS) combines ten components to assess nutritional status. Higher MIS has been associated with higher mortality and poorer health-related quality of life (HRQOL) in maintenance hemodialysis (MHD) patients. It is interesting to investigate associations of each component with mortality and patient-reported outcomes (PROs), that is, HRQOL and depression symptoms, and if MIS associations are generalizable for diverse populations. This study assessed associations of MIS and its components with mortality and PROs in an African descent MHD population.

Design: Prospective cohort for mortality and cross-sectional design for PROs using data of the Prospective Study of the Prognosis of Chronic Hemodialysis Patients (PROHEMO).

Subjects: A total of 632 MHD patients (92% black or mixed race) treated in Salvador, Brazil.

Predictors: MIS (range: 0-30, higher worse) and each of its ten components (range: 0-4, higher worse).

Main Outcome Measures: Mortality, HRQOL using the KDQOL-SF, and depression symptoms using the 20-item Center for Epidemiological Studies Depression Scale.

Statistical Analysis: Linear regression for comparing scores and Cox regression for mortality.

Results: After extensive adjustments, MIS ≥6 was associated with 52% higher mortality (hazard ratio = 1.52; 95% confidence interval = 1.13-2.05), higher depression symptoms, and poorer HRQOL, including physical, mental, and kidney disease–targeted HRQOL measures. Weight change, comorbidity, muscle wasting, and albumin were the MIS components indicating associations between poor nutrition and higher mortality. By contrast, gastrointestinal symptoms and functional capacity were the MIS components denoting detrimental associations of poorer nutritional status with PROs.

Limitation: Causal conclusions are not possible.

Conclusions: The PROHEMO results indicate that MIS components associated with mortality are not the same associated with PROs. However, the MIS showed consistent associations with mortality and PROs. These results in a population that were not the target of previous investigations, add support for using tools combining nutritional components, such as MIS, to predict outcomes in MHD populations.

© 2016 by the National Kidney Foundation, Inc. All rights reserved.

Introduction

THE MALNUTRITION–INFLAMMATION SCORE (MIS) is a comprehensive scoring system that has been used for quantitative nutritional assessment in maintenance hemodialysis (MHD) patients.[1,2] It is comprised of ten components each representing different aspects of the nutritional and inflammation status of end-stage renal disease (ESRD) patients.[1] Thus, MIS is in keeping with recommendations of the National Kidney

[*] *Unit of Clinical Epidemiology and Evidence Based Medicine, Professor Edgard Santos University Hospital, Federal University of Bahia, Salvador, BA, Brazil.*
[†] *Department of Life Sciences, State University of Bahia, Salvador, BA, Brazil.*
[‡] *Medical Directory of the NEPHRON Clinic, Salvador, BA, Brazil.*
[§] *Medical Directory of the Institute of Nephrology and Dialysis (INED), Salvador, BA, Brazil.*
[¶] *Arbor Research Collaborative for Health, Ann Arbor, Michigan.*
[**] *The Division of Nephrology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan.*
[††] *Department of Internal Medicine, Federal University of Bahia, Salvador, BA, Brazil.*

Financial Disclosure: The authors declare that they have no relevant financial interests.
Support: See Acknowledgments on page 51.
Address correspondence to Antonio Alberto Lopes, MD, MPH, PhD, Departamento de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela, Salvador, Bahia CEP: 40110-100, Brazil. E-mail: aaslopes@ufba.br
© 2016 by the National Kidney Foundation, Inc. All rights reserved.
1051-2276/$36.00
http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2016.08.006

Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative to use a panel of measures to assess the nutritional status of ESRD patients.[3] Higher values of MIS and the MIS components are indications of poorer nutritional status. Studies developed in MHD settings have shown that higher MIS is associated with increased mortality risk and poorer health-related quality of life (HRQOL) assessed by a generic HRQOL instrument.[1,4] MIS has also shown to be a strong prognostic factor in nondialyzed chronic kidney disease and transplant patients.[5–9] The rational for combining different nutritional components to determine MIS is supported by the evidence that each component reflects different mechanisms that result in poor nutritional status such as reduced protein intake and inflammation.[10–12] Considering the diverse nature of the MIS components, it is plausible to hypothesize that they are not associated with the same clinical outcomes, such as mortality and key patient-reported outcomes (PROs), that is, depression symptoms and HRQOL. Thus, it is important to investigate the contribution of each MIS component to the overall prediction performance of MIS for different clinical outcomes. This investigation may provide additional support to the importance of combining nutritional measures for predictive purpose while providing useful information about the utility of specific MIS components to predict particular clinical outcomes in MHD patients.

It is also important to investigate if described associations of MIS with outcomes in MHD patients may be generalized to populations that were not the target of previous investigations, for example, populations with strong African background, such as those from Brazil. Differences in nutritional status and survival by race and ethnicity have been observed in ESRD patients.[13–15] However, these differences do not necessarily mean that an association of a nutritional measure, like MIS, with outcomes varies by race or ethnicity. The demonstration of the generalizability of MIS as a predictor of mortality and PROs is important to assure its validity when used across diverse dialysis settings and ethnically or racially diverse MHD populations.

By using data from patients undergoing MHD in dialysis units of the city of Salvador, Brazil—the city with the biggest African descendant population outside Africa[16]—the present study investigated associations of MIS with mortality and patient-reported outcomes (PROs), that is, HRQOL (both generic and kidney disease–targeted HRQOL) and depression symptoms. It was also assessed if the MIS components associated with PROs were the same associated with mortality.

Patients and Methods

The data are from patients enrolled in the "Prospective Study of the Prognosis of Chronic Hemodialysis Patients," a prospective cohort that has been conducted at four satellite dialysis units in the city of Salvador, BA, Brazil. All patients 18 years or older undergoing maintenance hemodialysis treatment from July 2005 to December 2009 at the participating units were invited to participate in the study. The acceptance rate was superior to 95%. Patients were followed until February 2011. The Institutional Review Board of the Medical School of the Federal University of Bahia, in Salvador, Brazil, approved the study protocol, and all patients gave informed consent to participate.

From a sample of 959 patients undergoing maintenance hemodialysis (MHD) for at least 3 months, 632 had complete baseline data for both MIS and HRQOL scores. Complete baseline data for both MIS and depression symptoms were available for 598 patients. Longitudinal data for the association between baseline MIS and mortality were available for 627 patients. The patients were classified by the interviewers as white, mixed race (black and white) using a predefined criteria based on skin color and other phenotypic characteristics.[17,18] The version of the Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF^{TM}) validated for Brazilian patients[19] was used to calculate scores of two generic HRQOL measures, the mental component summary (MCS) and the physical component summary (PCS) and three kidney disease–targeted HRQOL, symptoms/problems, effects of kidney disease, and burden of kidney disease. The scores of PCS and MCS were determined using the algorithms proposed by Ware et al.[20] Range of scores was 14.6 to 61.8 for PCS and 13.7 to 75.0 for MCS. Scores ranged from 0 to 100 for symptoms/problems, effects of kidney disease, and burden of kidney disease. Higher scores indicate better HRQOL. The complete Portuguese version (20-item version) of the Center for Epidemiological Studies Depression scale was used to assess symptoms of depression.[21] Center for Epidemiological Studies Depression scores may range from 0 to 60, with higher scores denoting higher probability of depression.

Certified dietitians, in consultation with attending nephrologists, collected the data used to determine MIS, which is comprised of ten nutritional and inflammation components.[2] Each component of MIS has 4 levels of severity from 0 (normal) to 3 (severely abnormal). We followed recommendations described in previous publication by Rambod et al to determine the patient's score for each MIS component.[2] The MIS is determined by adding up the score of each component and may range from 0 (normal) to 30 (worse nutritional status). Body mass index was determined at dry weight, by dividing body weight in kilograms by the square of height in meters.

Statistical Analysis

The associations of MIS with outcomes were estimated using MIS <6 as reference (≥ 6 vs. <6). The decision to dichotomize MIS into these two groups was based on results of a previous study that suggested the value of 6 for MIS as the best cutoff point to predict the risk of outcomes in MHD patients.[22] For MIS components, the associations with outcomes were estimated using score equal to 0 as reference (scores 1-3 vs. 0). Linear regression models were used to

determine differences in scores of HRQOL and depression symptoms. Time at risk was calculated from the study entry until the earliest event, that is, death, end of follow-up, kidney transplantation, switch to peritoneal dialysis, withdrawal from dialysis, or transfer to a non-participating dialysis unit. Cox models were used to estimate the hazard ratio and 95% confidence interval of the association between MIS and all-cause death. The following covariates were used for adjustments in the linear regression and Cox models: age, gender, educational status, living status, race, Kt/V, months on dialysis, vascular access by catheter, blood hemoglobin, serum urea nitrogen, serum creatinine, prescription of erythropoietin, diabetes, heart failure, cerebrovascular disease, and peripheral vascular disease. To address missing information on categorical covariates, binary indicator variables (1 = missing, 0 = not missing) were used. SPSS, version 21.0 for Mac (SPSS Inc, Chicago, IL), was used for statistical analyses. SAS, version 9.4 (SAS Institute, Carry, NC), was used for a forest plot of hazard ratios.

Results

Table 1 shows patient characteristics by the malnutrition-inflammation score (MIS) categories (<6 and ≥6 points), based on a cross section of the data of all 632 patients, that is, those who had information for both MIS and HRQOL measures. MIS ≥6 was observed for 42.4% (n = 268) of the 632 patients. Mean age and percentages of females, dialysis by catheter, diabetes, and heart failure were higher for patients with MIS ≥6 than for patients with MIS <6. Patients with MIS ≥6 had also lower concentration of serum albumin, serum creatinine and blood hemoglobin.

The percentage of MIS ≥6 was 42.8% for the 598 patients with data on depression symptoms and 41.8% for the 627 patients with longitudinal data. The distribution of characteristics by MIS categories in the restricted samples of patients used for the analyses on depression symptoms and mortality was very similar to the distribution observed in the sample of 632 patients with data for both MIS and HRQOL measures (these data are not shown in the Table).

Associations of MIS and MIS Components With HRQOL and Depressive Symptoms Scales

For descriptive purposes, Table 2 shows the mean and standard deviations of the scores of HRQOL and depression symptoms by MIS (≥6 and <6), and MIS components categorized into two groups according to levels of severity, 0 (zero) as normal and 1-3. Figure 1 shows the adjusted differences in scores of HRQOL and depression symptoms scores by MIS and MIS components. Gastrointestinal symptoms and functional capacity were the MIS components with more consistent and statistically ($P < .05$) significant associations with depression symptoms and HRQOL. Compared with patients classified as normal (severity score = 0) for gastrointestinal symptoms and functional capacity, those with a score reflecting poorer nutritional or higher inflammation status (severity score, 1-3) had significantly lower adjusted HRQOL with mean differences ≥4 points for PCS, MCS, and the three kidney-disease–targeted HRQOL components. Statistically significant adjusted

Table 1. Patient Characteristics by Malnutrition-Inflammation Score

Characteristics	Malnutrition-Inflammation Score			*P* Value*
	All, N = 632	<6, N = 364	≥6, N = 268	MIS, ≥6 vs. <6
Age in years (mean ± SD)	48.47 ± 14.17	47.26 ± 13.12	50.11 ± 15.37	.013
% Male	58.9	64.0	51.9	.002
% <High school	65.5	64.0	67.5	.357
% Nonwhite	92.4	92.9	91.8	.617
% Living with family/friends	88.9	89.0	88.8	.935
Months on dialysis (median)	34.02 (62.10)	32.85 (56.05)	35.38 (71.30)	.348
% Vascular access by catheter	12.5	9.1	17.2	.002
Albumin, g/dL (mean ± SD)	3.94 ± 0.53	4.05 ± 0.50	3.80 ± 0.54	<.001
Hemoglobin, g/dL (mean ± SD)	10.15 ± 1.77	10.44 ± 1.62	9.75 ± 1.89	<.001
% on erythropoietin	97.3	98.4	95.9	.059
Kt/V (mean ± SD)	1.46 ± 0.22	1.45 ± 0.20	1.47 ± 0.25	.179
Serum urea nitrogen, mg/dL (mean ± SD)	64.66 ± 18.35	65.75 ± 18.43	63.18 ± 18.16	.081
Serum creatinine, mg/dL (mean ± SD)	10.61 ± 3.31	11.02 ± 3.47	10.05 ± 2.99	<.001
% Diabetics	19.5	15.7	24.6	.005
% Heart failure	11.5	6.7	18.0	<.001
% Cerebrovascular disease	4.8	3.9	6.1	.202
% Peripheral vascular disease	3.4	3.1	3.9	.600

The median and interquartile range of the malnutrition-inflammation score (MIS) were 3.0 (2.0, 4.0) for MIS <6; 8.0 (7.0, 11.0) for MIS ≥6; and 5.0 (3.0, 8.0) for the total group. Percentage of missing data was <2.5% for peripheral vascular disease, heart failure, cerebrovascular disease, and Kt/V.

Conversion factors for units: serum albumin and hemoglobin in g/dL to g/L, ×10; serum creatinine in mg/dL to μmol/L, ×88.4; serum urea nitrogen in mg/dL to mmol/L, ×0.357.

*P values are for unadjusted comparisons.

Table 2. Mean Scores of Health-Related Quality of Life and Depression Symptoms by Categories of the Malnutrition-Inflammation Score and Its Components

MIS Components (1-3; 0)	N	PCS	MCS	BKD	EKD	SYP	DPS
Weight change	208; 424	39.7 ± 10.4; 40.7 ± 9.8	47.9 ± 12.2; 48.1 ± 12.1	41.3 ± 29.0; 42.7 ± 30.6	65.9 ± 21.3; 66.9 ± 22.0	78.0 ± 16.9; 77.5 ± 17.3	17.2 ± 11.4; 18.3 ± 11.3
Dietary change	84; 548	38.1 ± 10.2; 40.8 ± 9.91	45.4 ± 13.7; 48.4 ± 11.9	35.0 ± 27.2; 43.3 ± 30.4	61.5 ± 21.7; 67.3 ± 21.7	73.3 ± 17.0 ±78.3 ± 17.1	22.9 ± 12.6; 17.1 ± 10.9
GI symptoms	236; 396	37.7 ± 10.2; 42.0 ± 9.5	45.1 ± 12.6; 49.8 ± 11.5	36.3 ± 29.1; 45.8 ± 30.2	61.4 ± 22.2; 68.6 ± 20.9	71.3 ± 18.3; 81.5 ± 15.3	21.1 ± 11.7; 16.0 ± 10.6
Functional capacity	211; 421	36.1 ± 9.6; 42.6 ± 9.4	45.1 ± 13.1; 49.5 ± 11.4	35.0 ± 27.7; 45.9 ± 30.7	60.9 ± 22.1; 66.4 ± 21.0	71.9 ± 18.2; 80.5 ± 15.9	21.6 ± 11.7; 16.0 ± 10.6
Comorbidity	372; 260	39.2 ± 10.3; 42.2 ± 9.3	47.7 ± 12.3; 48.5 ± 11.9	39.9 ± 28.8; 45.5 ± 31.6	65.7 ± 21.1; 67.7 ± 22.6	75.7 ± 17.5; 80.4 ± 16.4	19.1 ± 11.3; 16.3 ± 11.2
Fat store	200; 422	39.3 ± 10.1; 40.9 ± 9.9	47.8 ± 11.8; 48.1 ± 12.3	39.6 ± 28.1; 43.4 ± 31.0	64.8 ± 21.8; 67.3 ± 21.7	77.5 ± 17.3; 77.7 ± 17.2	18.1 ± 10.4; 17.8 ± 11.7
Muscle wasting	314; 318	39.4 ± 10.1; 41.4 ± 9.8	47.6 ± 11.9; 48.5 ± 12.4	39.1 ± 28.4; 45.3 ± 31.5	66.1 ± 21.5; 67.0 ± 22.0	76.7 ± 17.4; 78.6 ± 17.0	18.6 ± 11.4; 17.2 ± 11.2
Body mass index	163; 469	41.7 ± 9.44; 40.0 ± 10.1	47.3 ± 11.8; 48.3 ± 12.3	41.2 ± 30.6; 42.6 ± 30.0	66.4 ± 21.7; 66.6 ± 21.8	77.6 ± 17.3; 77.7 ± 17.2	18.5 ± 10.6; 17.7 ± 11.6
Serum albumin	341; 291	39.9 ± 10.0; 41.0 ± 10.0	47.6 ± 12.2; 48.6 ± 12.0	43.9 ± 31.0; 40.3 ± 29.0	68.0 ± 21.1; 64.8 ± 22.4	77.1 ± 17.3; 78.3 ± 17.1	18.0 ± 11.2; 17.8 ± 11.4
TIBC	144; 488	40.9 ± 9.2; 40.3 ± 10.3	47.5 ± 12.5; 48.2 ± 12.0	44.2 ± 30.6; 41.6 ± 30.0	68.6 ± 22.8; 65.9 ± 21.4	78.4 ± 17.6; 77.4 ± 17.1	14.9 ± 11.2; 18.9 ± 11.2
MIS (≥6; <6)	268; 364	37.1 ± 10.2; 42.3 ± 9.4	46.5 ± 12.4; 49.1 ± 11.9	37.4 ± 28.8; 45.8 ± 30.6	64.4 ± 21.8; 68.1 ± 21.6	74.1 ± 18.7; 80.3 ± 15.6	19.5 ± 11.8; 16.8 ± 10.8

N, number of patients by of categories of MIS (≥6; <6) and MIS components (1-3; 0); PCS, physical component summary; MCS, mental component summary; BKD, burden of kidney disease; EKD, effects of kidney disease; SYP, symptoms/problems; DPS, depression symptoms; GI, gastrointestinal; TIBC, total iron-binding capacity; MIS, malnutrition-inflammation score.

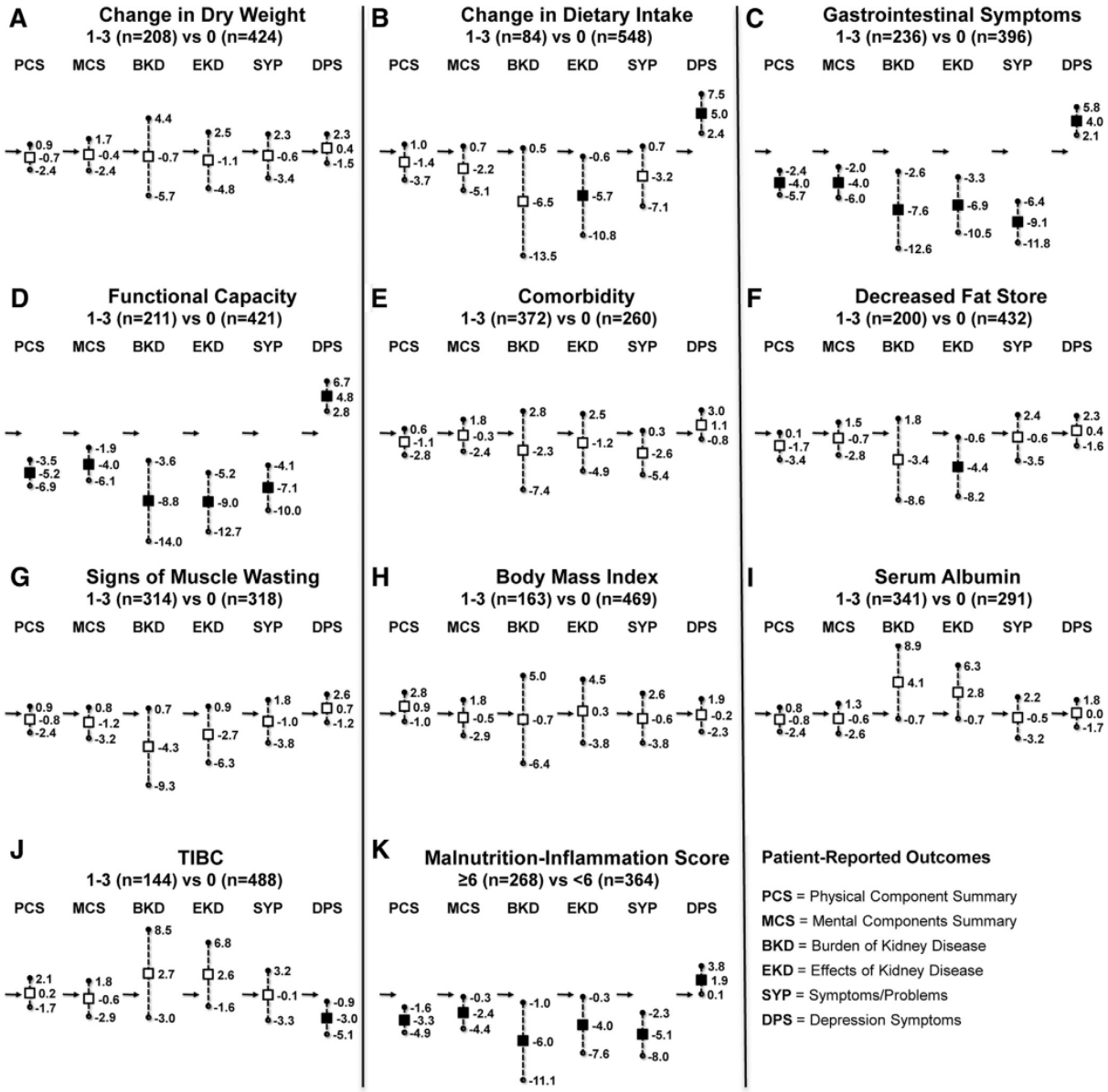


Figure 1. Mean differences and 95% confidence intervals in scores of health-related quality of life and depression symptoms, by malnutrition-inflammation score (MIS) and components of the MIS. The boxes represent mean differences in scores. The black boxes represent statistically significant differences ($P < .05$). The vertical lines represent the limits of the 95% confidence intervals. The horizontal arrowed lines represent the expected level of absence of difference (difference = 0). Differences in scores were adjusted for age, gender, educational status, living status, race, Kt/V, months on dialysis, vascular access by catheter, blood hemoglobin, serum urea nitrogen, serum creatinine, prescription of erythropoietin, diabetes, heart failure, cerebrovascular disease and peripheral vascular disease. The data for depressive symptoms were available for 598 patients.

mean differences ≥4 points by gastrointestinal symptoms and functional capacity components were also observed for depression symptoms, denoting high probability of depression for patients with poorer nutritional or higher inflammatory status. Statistically significant mean-adjusted differences by the change of dietary intake component larger than 4 points were observed for depression symptoms and effects of kidney disease. Associations of the MIS components change dry weight, comorbidity, muscle wasting, serum albumin, and body muscle index with patient-reported outcomes were weak or absent.

Table 3. Number of Deaths and Death Rates by Categories of the Malnutrition-Inflammation Score and Its Components

	Number of Death/Number in the Group		Death Rate per 100 Person-years	
MIS Components	Score 1-3	Score 0	Score 1-3	Score 0
Weight change	76/204	126/423	12.41	8.50
Dietary intake	36/83	166/544	13.14	9.12
Gastrointestinal symptoms	80/233	122/394	10.40	9.21
Functional capacity	84/209	118/418	12.54	8.28
Comorbidity	144/367	58/260	12.34	6.26
Fat store	77/199	125/428	12.03	8.59
Muscle wasting	125/310	77/317	12.63	6.97
Body mass index	47/162	155/465	8.45	10.08
Serum albumin	124/339	78/288	11.50	7.67
TIBC	34/143	168/484	7.79	10.14
MIS	≥6	<6	≥6	<6
	108/263	94/364	13.15	7.38

MIS, malnutrition-inflammation score; TIBC, total iron-binding capacity.

Death Rates and Associations of MIS and MIS Components With Mortality

Among the 627 patients with longitudinal data, the median follow-up was of 43.79 months (interquartile range [IQR], 24.07-57.48 months). During the follow-up period, 50 patients received a transplant, 30 switched to peritoneal dialysis, 3 recovered renal function, 40 were transferred to a non-participating dialysis unit, and 206 died.

Also for descriptive purpose, in Table 3, it is shown the number of deaths and death rates per 100 person-years by categories of the MIS and MIS components. The death rate was 13.2 deaths/100 person-years in patients with MIS ≥6 and 7.4 deaths/100 person-years in those with MIS <6. As shown in Figure 2, the adjusted hazard of death was 52% higher in patients with MIS ≥6 than for patients with MIS <6 (hazard ratio = 1.52; 95% confidence interval = 1.13-2.05; $P = .006$). By contrast with the observed for patient-reported outcomes, the MIS components with strongest adjusted associations with mortality were weight change, comorbidity, signs of muscle wasting, and serum albumin.

Discussion

The findings of the present study indicate that the MIS components associated with mortality are not the same associated with patient-reported outcomes (PROs), that is, HRQOL and depression symptoms. According to the results, the higher adjusted hazard ratios of death were observed for the MIS components change dry weight, comorbidity, muscle wasting, and serum albumin. By contrast, the MIS components with more consistent associations with HRQOL and depression symptoms were gastrointestinal symptoms and functional capacity. These MIS components more strongly associated with HRQOL and depression symptoms are likely the ones that reflect more closely problems perceived as especially bothersome to the patients. As shown previously, MHD patients who complain of gastrointestinal symptoms or refer physical disability tend also to have poorer HRQOL and higher levels of depression symptoms.[23-26] The patterns of the associations of the component change in dietary intake with depression symptoms and HRQOL measures, particularly with the burden and effects of kidney disease, were, to some extent, similar to those observed for gastrointestinal symptoms. This may likely be explained by the expected association of gastrointestinal symptoms and appetite with dietary intake.[23] In a post-hoc analysis of the present study, the dietary intake was the MIS component strongest correlated with the component gastrointestinal symptoms (Spearman's $\rho = 0.312$).

The associations of the comorbidity and albumin components with mortality but not with HRQOL and depression symptoms are also consistent with previous findings. In the international DOPPS, the presence of comorbidity was

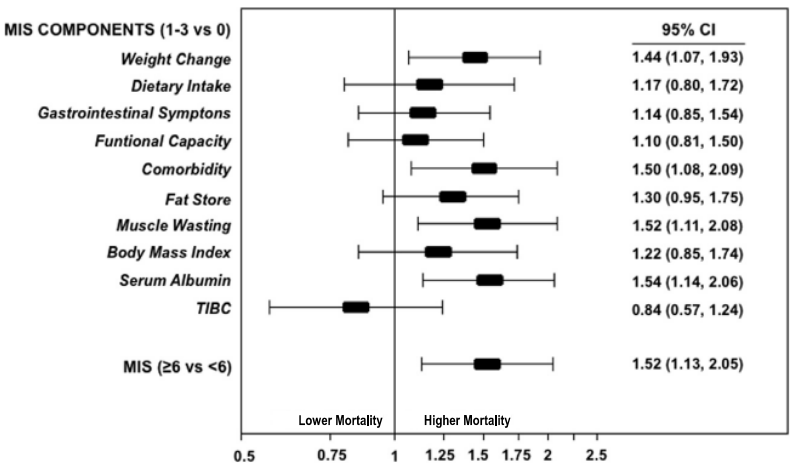


Figure 2. Adjusted hazard ratios of death between categories of malnutrition-inflammation score between categories of the MIS components. MIS, malnutrition-inflammation score; CI, confidence interval; TIBC, total iron-binding capacity.

in general strongly positively associated with mortality[27] but comorbidity was not consistently associated with mental HRQOL and depressive symptoms.[28,29] Similarly to comorbidity, low serum albumin has been strongly associated with mortality but only weakly associated with mental HRQOL in MHD patients.[28,30,31]

MHD patients have in general poor HRQOL and high risks of early death, depression, and malnutrition.[32-35] A comprehensive clinical tool like the MIS is potentially useful for the clinical practice to identify MHD patients who need special attention to improve key outcomes. As shown, despite the variation in the associations of MIS components with mortality and PROs, higher MIS (i.e., the sum of the 10 components) was consistently associated with higher mortality, higher levels of depression symptoms, and poorer HRQOL. These results are in keeping with those from previous studies and provide additional support to MIS as a powerful predictor of diverse key clinical outcomes in MHD patients.[1,2,22,36,37] The results emphasize the importance of combining different nutritional measures to a more comprehensive assessment of health status and risks of outcomes in MHD patients. However, the results also indicate that the evaluation of the status of the MHD patients for individual MIS component is important, considering that some components appear to be particularly helpful to identify patients who may need special attention to improve HRQOL and reduce depressive symptoms, whereas other components seem to be particularly useful to identify patients at higher risk of early death.

Associations of higher MIS with lower scores of generic measures of HRQOL and with lower survival in MHD patients have been previously described in population of ethnic background distinct from the population of the present study.[2,22] In our cohort, more than 90% of the sample was comprised of black or mixed race (black and white) patients. This race distribution has been correlated with the relative or dominant contribution of the African ancestry in the population of Salvador where the present study was developed.[38] The results provide additional support for the generalizability of MIS as a predictor of outcomes in MHD patients from populations of diverse racial or ethnic backgrounds. Additionally, the results observed in our sample indicate that MIS is associated with both kidney-disease–targeted HRQOL and generic measures of HRQOL. Studies are needed to confirm whether the associations of MIS with kidney-disease–targeted HRQOL observed in the present study is generalizable to populations of diverse ethnic backgrounds.

Methodological limitations of the present study cannot be ignored. One such methodological limitation is the observational design that does not permit to conclude if the observed associations are causal. Moreover, because the associations with PROs were estimated using data collected in a cross-sectional manner, it is not possible to determine the directions of the associations of MIS and its components with depression symptoms and HRQOL. It is even possible that these associations are bidirectional. Although improvement in nutritional status may contribute to reduce depression and improve HRQOL, treatment of depression may contribute to improve the nutritional status of MHD patients.[39,40] Results from a large propensity-matched cohort suggest that improvement in nutritional status by oral supplementation during hemodialysis session reduces mortality in MHD patients.[41] A clinical trial in MHD patients also suggested that interventions to improve nutritional status are effective in improving HRQOL.[42] Results from these studies in MHD patients support a cause-effect association of poorer nutritional status with both mortality and HRQOL.

In conclusion, the present study expands on previous investigations by showing a detailed assessment of associations between each MIS component with mortality and patient-reported outcomes (PROs), that is, health-related quality of life (HRQOL) and depression symptoms. It was shown that, in addition to generic HRQOL measures, patients with higher MIS have lower scores of kidney-disease–targeted components of HRQOL, such as symptoms/problems and the effects of hemodialysis treatment on daily life. The results add support to the generalizability of MIS for diverse MHD populations.

Practical Application

This study supports the validity of the malnutrition-inflammation score (MIS) in African-descent maintenance hemodialysis (MHD) populations for predicting mortality risk and the current status of key patient-reported outcomes, that is, the health-related quality of life (HRQOL) and depression symptoms. Additionally, the results call attention to the importance of assessing the status of the MHD patients for each MIS component, considering that some components (e.g., gastrointestinal symptoms and functional capacity) appear to be particularly helpful to identify patients who may need special attention to improve HRQOL and reduce depressive symptoms, whereas other components (e.g., comorbidity, muscle wasting, and serum albumin) may contribute particularly to identify patients at higher risk of early death.

Acknowledgments

We are grateful for the support received from the medical directors and staff of the following dialysis units: Clínica NEPHRON of Itapuã, Clínica NEPHRON of Barris, INED and CLINIRIM. The senior author (A.A.L.) received support to the "Prospective Study of the Prognosis of Chronic Hemodialysis Patients" (PROHEMO) by research grants from "The Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq)", grants #484743/2006-6 and #308068/2006-8. A related abstract was presented at the American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015 in November 5, 2015 in San Diego, CA.

References

1. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:1251-1263.

2. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, et al. Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:298-309.

3. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(6 Suppl 2):S1-S140.

4. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:864-881.

5. Amparo FC, Kamimura MA, Molnar MZ, et al. Diagnostic validation and prognostic significance of the Malnutrition-Inflammation Score in non-dialyzed chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:821-828.

6. Czira ME, Lindner AV, Szeifert L, et al. Association between the Malnutrition-Inflammation Score and depressive symptoms in kidney transplanted patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011;33:157-165.

7. Molnar MZ, Carrero JJ, Mucsi I, et al. Comparison of the malnutrition-inflammation score in chronic kidney disease patients and kidney transplant recipients. *Int Urol Nephrol.* 2015;47:1025-1033.

8. Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, et al. Association between the malnutrition-inflammation score and post-transplant anaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:2000-2006.

9. Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, et al. Association of the malnutrition-inflammation score with clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:101-108.

10. Thijssen S, Wystrychowski G, Usvyat L, Kotanko P, Levin NW. Determinants of serum albumin concentration analyzed in a large cohort of patients on maintenance hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2007;17:70-74.

11. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Elder SJ, et al. Independent and joint associations of nutritional status indicators with mortality risk among chronic hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Ren Nutr.* 2010;20:224-234.

12. Silva LF, Lopes GB, Matos CM, et al. Gastrointestinal symptoms and nutritional status in women and men on maintenance hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2012;22:327-335.

13. Streja E, Kovesdy CP, Molnar MZ, et al. Role of nutritional status and inflammation in higher survival of African American and Hispanic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:883-893.

14. Robinson BM, Joffe MM, Pisoni RL, Port FK, Feldman HI. Revisiting survival differences by race and ethnicity among hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2910-2918.

15. Noori N, Kovesdy CP, Dukkipati R, et al. Racial and ethnic differences in mortality of hemodialysis patients: role of dietary and nutritional status and inflammation. *Am J Nephrol.* 2011;33:157-167.

16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatistica - IBGE. *Síntese de indicadores sociais: Uma análise das condições de vida da população brasileira.* Available at: http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/monografias/GEBIS - RJ/sintese_indic/indic_sociais2009.pdf. Accessed July 8, 2011.

17. Azevedo ES. Subgroup studies of black admixture within a mixed population of Bahia. *Ann Hum Genet.* 1980;44(Pt 1):55-60.

18. Krieger H, Morton NE, Mi MP, Azevedo E, Freire-Maia A, Yasuda N. Racial admixture in north-eastern Brazil. *Ann Hum Genet.* 1965;29:113-125.

19. Duarte PS, Ciconelli RM, Sesso R. Cultural adaptation and validation of the "Kidney Disease and Quality of Life–Short Form (KDQOL-SF 1.3)" in Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38:261-270.

20. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. *SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual.* Boston, MA: New England Medical Center-The Health Institute; 1994.

21. Silveira DX, Jorge MR. Propriedades psicométricas da escala de rastreamento populacional para depressão CES-D em populações clínica e não clínica de adolescentes e adultos jovens. *Psiq Clin.* 1998;25:251-261.

22. Ho LC, Wang HH, Peng YS, et al. Clinical utility of malnutrition-inflammation score in maintenance hemodialysis patients: focus on identifying the best cut-off point. *Am J Nephrol.* 2008;28:840-846.

23. Bossola M, Luciani G, Rosa F, Tazza L. Appetite and Gastrointestinal Symptoms in Chronic Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr.* 2011;21:448-454.

24. Lopes AA, Elder SJ, Ginsberg N, et al. Lack of appetite in haemodialysis patients associations with patient characteristics, indicators of nutritional status and outcomes in the international DOPPS. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:3538-3546.

25. Strid H, Simren M, Johansson AC, Svedlund J, Samuelsson O, Bjornsson ES. The prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure is increased and associated with impaired psychological general well-being. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1434-1439.

26. Altintepe L, Levendoglu F, Okudan N, et al. Physical disability, psychological status, and health-related quality of life in older hemodialysis patients and age-matched controls. *Hemodial Int.* 2006;10:260-266.

27. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:3270-3277.

28. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Goodkin DA, et al. Factors associated with health-related quality of life among hemodialysis patients in the DOPPS. *Qual Life Res.* 2007;16:545-557.

29. Lopes AA, Bragg J, Young E, et al. Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. *Kidney Int.* 2002;62:199-207.

30. Zitt E, Lamina C, Sturm G, et al. Interaction of time-varying albumin and phosphorus on mortality in incident dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2650-2656.

31. de Mutsert R, Grootendorst DC, Indemans F, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *J Ren Nutr.* 2009;19:127-135.

32. Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:443-464.

33. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:89-99.

34. Kimmel PL, Peterson RA. Depression in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: tools, correlates, outcomes, and needs. *Semin Dial.* 2005;18:91-97.

35. Oliveira GT, Andrade EI, Acurcio Fde A, Cherchiglia ML, Correia MI. Nutritional assessment of patients undergoing hemodialysis at dialysis centers in Belo Horizonte, MG, Brazil. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58:240-247.

36. Ibrahim S, El Salamony O. Depression, quality of life and malnutrition-inflammation scores in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2008;28:784-791.

37. Micozkadioglu H, Micozkadioglu I, Zumrutdal A, et al. Relationship between depressive affect and malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton).* 2006;11:502-505.

38. Magalhaes da Silva T, Sandhya Rani MR, de Oliveira Costa GN, et al. The correlation between ancestry and color in two cities of Northeast Brazil with contrasting ethnic compositions. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:984-989.

39. Koo JR, Yoon JY, Joo MH, et al. Treatment of depression and effect of antidepression treatment on nutritional status in chronic hemodialysis patients. *Am J Med Sci.* 2005;329:1-5.

40. Lee SK, Lee HS, Lee TB, et al. The effects of antidepressant treatment on serum cytokines and nutritional status in hemodialysis patients. *J Korean Med Sci.* 2004;19:384-389.

41. Weiner DE, Tighiouart H, Ladik V, Meyer KB, Zager PG, Johnson DS. Oral intradialytic nutritional supplement use and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:276-285.

42. Scott MK, Shah NA, Vilay AM, Thomas J, Kraus MA, Mueller BA. Effects of peridialytic oral supplements on nutritional status and quality of life in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2009;19:145-152.

Artigo 2 - Sex-age-specific handgrip strength and mortality in an incident hemodialysis cohort: The risk explained by nutrition and comorbidities

Este artigo foi aceito para publicação em 17/07/2018 no "The International Journal of Artificial Organs". O estudo é uma coorte prospectiva de 413 pacientes incidentes em hemodiálise de manutenção, participantes do PROHEMO (82% <3 meses, todos com <6 meses).

O objetivo foi investigar se a força da preensão palmar medida por um dinamômetro era associada com a mortalidade e o percentual da mortalidade associada com a FPP explicada por comorbidade e o estado nutricional. Para classificar os pacientes em duas categorias da FPP (<mediana e ≥ mediana) foram consideradas medidas de FPP específicas para sexo e idade (<60 e ≥60 anos). Foi usada regressão de Cox com ajustes progressivos para variáveis demográficas, comorbidades e indicadores nutricionais. A mortalidade foi mais de duas vezes maior em pacientes com FPP abaixo da mediana. Os dados indicam que aproximadamente 38% da mortalidade associada com FPP é devido aos efeitos de comorbidades prevalentes e ao estado nutricional do paciente em hemodiálise de manutenção.

O artigo completo é mostrado em seguida.

IJAO The International Journal of Artificial Organs

Original research article

The International Journal of Artificial Organs
1–8
© The Author(s) 2018
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0391398818793088
journals.sagepub.com/home/jao
SAGE

Sex-age-specific handgrip strength and mortality in an incident hemodialysis cohort: The risk explained by nutrition and comorbidities

Marcelo B Lopes[1], Luciana F Silva[2], Marina AS Dantas[3], Cacia M Matos[4], Gildete B Lopes[3] and Antonio A Lopes[3,5]

Abstract

Objective: To investigate associations of sex-age-specific handgrip strength by a dynamometer with all-cause mortality and the percent excess risk explained (%ERE) by comorbidities and nutritional indicators in incident maintenance hemodialysis patients.

Methods: Prospective cohort of 413 adult patients (165 women, 248 men, 299 <60 years and 114 ⩾60 years) with <6 months (82% <3 months) on dialysis enrolled in PROHEMO in Salvador, Brazil. Low and high handgrip strength groups were based on sex-age-specific cutoffs (17.8 kg for women <60 years, 13.8 kg for women ⩾60 years, 29.5 kg for men <60 years, and 21.9 kg for men ⩾60 years). We used Cox regression to estimate the mortality hazard ratio. The %ERE was determined by the equation (HR1 – HR2)/(HR1 – 1) × 100, in which HR1 represented the hazard ratio in a model with a smaller number of covariates and HR2 represented the hazard ratio in a subsequent model with the inclusion of new covariates plus the variables included in the previous model.

Results: The mortality hazard ratio comparing low and high handgrip strength was 2.58 (95% confidence interval: 1.73, 3.85) in the model with sociodemographic factors and vintage and 2.25 (95% confidence interval: 1.49, 3.43) with addition of comorbidities, corresponding to a %ERE of 21%. The hazard ratio was 1.98 (95% confidence interval: 1.29, 3.06) after addition of nutritional indicators corresponding to %ERE of 38%. Results stratified by age and gender followed similar patterns.

Conclusion: These results provide support for the assessment of handgrip strength in all maintenance hemodialysis patients for early identification of those who may require special care to improve nutritional status and survival.

Keywords

Hemodialysis, dialysis, percent excess risk explained, nutrition, mortality, handgrip strength

Date received: 19 April 2018; accepted: 17 July 2018

Introduction

There are data to support handgrip strength (HGS) as a useful nutritional tool for the care of chronic kidney disease patients, in both pre-dialysis and maintenance hemodialysis (MHD) patients.[1–3] In that population, lower HGS has also been associated with higher prevalence of comorbidities and poorer nutritional status.[2,4] Moreover, lower HGS has been associated with higher mortality in MHD patients.[3,5–7]

As occurs in the general population,[8] a large discrepancy in muscle strength is observed in MHD patients by age and gender. Thus, it is imperative to take into account the specific sex and age differences in muscle strength in studies

[1]Graduate Program in Medicine and Health, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil
[2]Department of Life Sciences, Bahia State University, Salvador, Brazil
[3]Unit of Clinical Epidemiology and Evidence Based Medicine, Professor Edgard Santos University Hospital, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil
[4]Institute of Nephrology and Dialysis (INED), Salvador, Brazil
[5]Department of Internal Medicine, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil

Corresponding author:
Antonio A Lopes, Núcleo de Epidemiologia Clínica e Medicina Baseada em Evidências, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Rua Augusto Viana, S/n—Canela, Salvador 40110-060, Bahia, Brazil.
Email: aalopesufba@gmail.com; aaslopes@ufba.br

that investigate associations between HGS and MHD outcomes. The negative effects of age on muscle strength seem to be enhanced in patients with chronic kidney disease, particularly at the advanced stages and, furthermore among those undergoing dialysis—a group of patients more susceptible to deleterious changes of premature aging.[9,10]

The mortality of MHD patients is remarkably increased during the first year of dialysis initiation.[11] Thus, it is important to test if the use of HGS as a nutritional tool in the first months after dialysis initiation may identify patients at higher risk of death and modifiable factors associated with mortality. We investigated associations between sex-age-specific HGS and mortality in men and women and among subjects of two distinct age groups with less than 6 months on dialysis. We also assessed the percentage of the mortality associated with HGS that were explained by the effects of comorbidity and nutritional indicators.

Methods

Study design and subjects

Data are from The Prospective Study of the Prognosis of Chronic Hemodialysis Patients (PROHEMO), a prospective cohort of MHD patients treated at four dialysis clinics in Salvador, BA, Brazil. We invited to the study all patients aged 18 years or older treated at all participating facilities that underwent treatment from February 2007 to February 2011. Acceptance rate was higher than 95%.

From a sample of 1273 patient with longitudinal data, 413 (165 women, 248 men, 299 aged <60 years and 114 $\geqslant 60$ years) were on dialysis with less than 6 months (82% less than 3 months). This group of 413 patients constituted the study population. Patients enrolled in this study were undergoing 4 h hemodialysis sessions, three times weekly at four dialysis clinics. As occurs in all Brazilian regions,[12] the hemodialysis treatment for large majority of patients (more than 90% in this study) enrolled in PROHEMO are paid by Brazilian Public Health Care System (SUS). A minority of patients used their private health insurance for the hemodialysis treatment. The SUS has paid for diagnostic evaluations and provided free access for prescribed medication, such as antihypertensives, hypoglycemic agents, erythropoietin, intravenous iron, calcitriol, and sevelamer for MHD patients, including those enrolled in this study and previous investigations of PROHEMO.[13,14]

A research ethics committee approved the study protocol, and the patients provided written informed consent to participate in the study.

Outcome and predictor

The main predictor variable was HGS measured at study baseline. HGS was categorized into two groups based on sex-age-specific cutoff points, that is, low HGS group if HGS $<$ median and high HGS group if HGS $\geqslant$ median. The median values of HGS were 17.8 kg for women <60 years, 13.8 kg for women $\geqslant 60$ years, 29.5 kg for men <60 years, and 21.9 kg for men $\geqslant 60$ years. All-cause mortality was the outcome variable.

Data collection and definitions

Baseline data on sociodemographic, laboratory, and clinical variables were abstracted from medical records and complemented by information of the patients and assistant nephrologists. Interviewers classified patient race as White, mixed-race, or Black.[15,16] Patients classified as mixed-race or Black were further grouped as non-White. We used the Brazilian Institute of Market Research classification system, which considers the household presence of consumer goods, to determine socioeconomic class (A, B, C, D, or E).[17] Patients in classes D and E were categorized as poor or very poor.

The results of the laboratory tests are from blood samples collected at regular monthly patient evaluations. Staff at each facility drew the samples before a dialysis session, after the longest intradialytic period for each evaluation period. Methods for laboratory measures were automated and standardized.

We used a digital dynamometer (Takei Scientific Instruments, Japan) to measure HGS. To ensure valid HGS measurements, we familiarized patients with the instrument beforehand. The dynamometer was adjusted according to the hand size of each subject. For patients without an arteriovenous fistula (AVF), the HGS was measured in the dominant arm. All 289 patients with hemodialysis by catheter had the HGS measured in the dominant arm. For patients with an AVF (124 out of 413 patient), the HGS was measured in the arm without the AVF. The AVF was implanted in the dominant arm in 6 patients. Thus, approximately 99% of the patients had the HGS measured in the dominant arm. The patients needed to apply as much handgrip pressure as possible. The HGS was measured four times with the dynamometer held close to the body before the dialysis session was initiated. The mean of the two highest values was recorded.

Attending nephrologists provided information regarding patient's comorbidities. Serum albumin, creatinine, body mass index (BMI) and the malnutrition-inflammation score (MIS) were used to assess nutritional status. BMI was determined, when the patients was at their dry weight, by dividing body weight in kilograms by the square of height in meters.

Certified dietitians, in consultation with attending nephrologists, collected the data used to determine MIS, which comprised 10 nutritional and inflammation components:[18] weight change, dietary intake, gastrointestinal symptoms, functional capacity, comorbidity, fat store, muscle wasting, BMI, serum albumin, and total iron-binding capacity

(TIBC). Each component of MIS has four levels of severity from 0 (normal) to 3 (severely abnormal). We followed recommendations described in a previous publication by Rambod et al. to determine the patient's score for each MIS component.[18] MIS is calculated as a sum of the 10 components and may range from 0 (normal) to 30 (worse nutritional status).

Statistical analysis

We used the t test or the Mann–Whitney test for comparison of quantitative attributes and the chi-square test or Fisher's exact test for categorical attributes. Cox's proportional hazard models were used to estimate unadjusted and adjusted hazard ratio (HR) of association between sex-age-specific median HGS with mortality for the total sample and by strata of age (<60 years and ⩾60 years) and sex.

All-cause mortality was analyzed as the time of entry into the study to the date of death (death coded as 1) or one of the dates that the patient were last seen as alive (death coded as 0), that is, the dates of kidney transplant, or switch to peritoneal dialysis, or transfer to a non-participant dialysis unit, or end follow-up (31 December 2013), which occurred first. We used four Cox models to adjust the associations between HGS and mortality for the effects of confounders. The Adjusted-1 model, included age as continuous variable, other sociodemographic variables (sex, race, educational level, marital status, and economic class), dialysis vintage (months on dialysis), and Kt/V. The Adjusted-2 model had vascular access by catheter, comorbidities, and laboratory variables shown in Table 1, except for albumin and creatinine, in addition to the variables from the Adjusted-1 model. The Adjusted-3 model also included serum albumin, creatinine, and BMI as continuous variables. The Adjusted-4 model added the MIS.

The percent contribution of comorbidities and nutritional measures to the association between HGS and mortality was determined by using the equation of the % excess risk explained (%ERE): $\left(\frac{HR1-HR2}{HR1-1}\times 100\right)$.[19,20] In the %ERE equation, HR1 represents the HR in a model with a smaller number of covariates and HR2 the HR in a subsequent model with the inclusion of new covariates. The Adjusted-1 model was the model used as baseline to estimate the %ERE with the inclusion of vascular access by catheter, laboratory variables, and comorbid conditions in the Adjusted-2 model. The %ERE related to effects of the nutritional indicators serum albumin, serum creatinine, and BMI in the association between HGS and mortality was determined by comparing the HR obtained in the Adjusted-3 model with the HR in the Adjusted-2 model. Finally, %ERE related to the effects of the MIS in the association between HGS and mortality was determined by comparing the HR in the Adjusted-4 model with the HR in the Adjusted-3 model. Multiple imputations, based on a scan of variables shown in Table 1, were performed to handle missing data in the Cox model. Differences were considered statistically significant when the p value was lower than 0.05. Statistical analyses were performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 25.0 for Mac (SPSS Inc., Chicago, IL).

Results

Table 1 displays characteristics of the patients in the total sample and by each HGS group. Median month on dialysis was 2.0 (interquartile range: 1.1, 3.4). The mean age was 50.4 ± 15.0 years, and 27.6% had age ⩾60 years. Males constituted 59.8% of the study population, 84.0% were identified as non-White race, and 38.0% diagnosed with diabetes. Patients in the low HGS group more often were diabetic, reported cerebrovascular disease, and received hemodialysis by catheter. The mean of the malnutrition-inflammation score was much higher in the low than in the high HGS group (8.22 ± 4.29 vs 5.52 ± 3.42; $p < 0.001$). The means of serum albumin and blood hemoglobin were lower in the low HGS group. Among 355 with medication data, 327 (92%) were receiving erythropoietin. The percent of erythropoietin use was similar in patients with HGS <median (92.4%) and ⩾median (91.8%).

As shown in Table 2, there were 121 deaths during the follow-up. Death rate per 100 person-years was 11.4 in the total sample and was higher for patients with HGS < median (18.07) than in patients with HGS ⩾median (6.09); death rate ratio = 2.97 (95% confidence interval (CI): 1.99, 4.51). Death rates were more than twice as high in patients with low HGS for the two age groups and for males and females.

Figure 1 shows unadjusted and adjusted Cox's regression HRs of the associations between sex-age-specific median handgrip and mortality. In the unadjusted analysis, the hazard of death for patients with low HGS was nearly three times of those with high HGS (HR = 2.98, 95% CI: 2.02, 4.40). The HR decreased to 2.58 (95% CI: 1.73, 3.85) after adjustments for age, sociodemographic factors, and months on dialysis (Adjusted-1 model). Using the Adjusted-1 model as the baseline model in the equation of percent excess risk explained (%ERE), the reduction in HR was approximately 21% with addition of comorbidity variables (Adjusted-2 model). The %ERE was 32% with addition of serum albumin, serum creatinine and BMI (Adjusted-3 model) and 38% with addition of the MIS.

Figure 2 shows results of the Cox's regression stratified by age and gender. For all sex and age groups, the mortality was higher for those with low HGS. The association between HGS and mortality was stronger in women than in men and in younger than in older patients. By contrast, the %ERE of the combination of comorbid conditions and nutritional indicators was greater in older than in younger patients (53% for age ⩾60 years vs 40% for age <60 year) and in men than in women (45% in men vs 33% in women).

Table 1. Baseline patient characteristics.

Characteristics	Non-MISD	Total (N = 413)	High HGS (N = 208)	Low HGS (N = 205)	p value
Age, years (mean ± SD)	413	50.4 ± 15.0	47.2 ± 15.9	53.7 ± 13.4	<0.001
Age ⩾60 years, n (%)	413	27.6 (114)	57 (27.4)	57 (27.8)	–
Male, n (%)	413	247 (59.8)	125 (60.1)	122 (59.5)	–
Non-White, n (%)	413	347 (84.0)	179 (86.1)	168 (82.0)	0.255
Less than high school, n (%)	412	225 (54.6)	99 (47.6)	126 (61.8)	0.004
Married, n (%)	409	243 (59.4)	120 (58.3)	123 (60.6)	0.630
Poor/very poor, n (%)	401	102 (25.4)	47 (23.9)	55 (27.9)	0.220
Diabetes, n (%)	405	154 (38.0)	60 (29.6)	94 (46.8)	<0.001
Hypertension, n (%)	403	360 (88.7)	184 (90.2)	176 (87.1)	0.330
Heart failure, n (%)	400	46 (11.5)	21 (10.4)	25 (12.6)	0.485
Ischemic heart disease, n (%)	404	35 (8.7)	15 (7.3)	20 (10.1)	0.339
Cerebrovascular disease, n (%)	403	23 (5.7)	6 (2.9)	17 (8.5)	0.015
Peripheral vascular disease, n (%)	401	12 (3.0)	4 (2.0)	8 (4.1)	0.217
Cancer, no. (%)	404	15 (3.7)	7 (3.4)	8 (4.0)	0.777
Months on dialysis, median (IQR)	413	2.0 (1.1, 3.4)	2.0 (1.1, 3.3)	1.9 (1.1, 3.4)	0.773
Catheter as vascular access (%)	413	289 (70.0)	129 (62.0)	160 (78.0)	<0.001
Hemoglobin, g/dL (mean ± SD)	406	8.78 ± 1.81	9.03 ± 1.76	8.52 ± 1.84	0.005
PTHi, pg/mL median (IQR)	383	196 (90, 372)	196 (84, 378)	189 (90, 372)	0.817
Calcium, mg/dL (mean ± SD)	403	8.89 ± 0.91	8.96 ± 0.83	8.80 ± 0.98	0.071
Phosphorus, mg/dL (mean ± SD)	402	4.77 ± 1.56	4.77 ± 1.50	4.77 ± 1.63	0.975
Kt/V (mean ± SD)	344	1.50 ± 0.42	1.47 ± 0.38	1.52 ± 0.46	0.318
Body mass index (mean ± SD)	413	22.0 ± 6.53	22.3 ± 6.91	21.7 ± 6.13	0.352
Albumin, g/dL (mean ± SD)	413	3.68 ± 0.57	3.76 ± 0.52	3.59 ± 0.43	0.003
Creatinine, mg/dL (mean ± SD)	411	8.73 ± 3.70	8.95 ± 3.70	8.51 ± 3.68	0.220
Malnutrition-inflammation score	413	6.80 ± 4.08	5.52 ± 3.42	8.22 ± 4.29	<0.001

Non-MISD: number of patients with data for the variable (non-missing data); HGS: handgrip strength; low HGS corresponds to <17.8 kg in women <60 years, <13.8 kg for women ⩾60 years, <29.5 kg for men <60 years and <21.9 kg for men ⩾60 years; IQR: interquartile range; SD: standard deviation; PTHi: parathyroid hormone, intact.

Discussion

This study provides additional evidence to support HGS as a valid screening nutritional tool for MHD patients. The results indicate that the HGS evaluated within the first few months of starting hemodialysis may identify patients at higher risk of death. As shown in the Cox models with extensive adjustments for covariates, the mortality was more than twice as high in patients with HGS below the sex-age-specific cutoffs. According to our analyses, the presence of comorbidities and poor nutrition partially explain the associations of lower HGS with increased mortality in MHD patients. The further reduction in the strength of the association between HGS and mortality after the inclusion of nutritional indicators in models adjusted for comorbidities provides additional support for the major role of nutrition as a potential modifiable factor of the association between HGS and mortality in MHD patients. A major role of poor nutrition in explaining the association between HGS and mortality is consistent with findings indicating that malnutrition causes muscle fatigability and alters the pattern of muscle contraction and relaxation.[21–26] Muscle loss is also associated with lower HGS and higher mortality[27] and could be caused by malnutrition. A possible role of body composition in the associations between HGS and mortality is supported by data showing associations of HGS with bioimpedance measurements.[28] Moreover, body composition measured by bioimpedance, such as lean and fat tissue indices, is associated with survival in MHD patients.[29]

One strength of the study is due to the fact that the majority of patients had less than 3 months on dialysis. The samples of previous studies that investigated the association between HGS and mortality in MHD patients were comprised mainly of prevalent patients with more than 6 months on dialysis. There is a consensus that early identification of dialysis patients with reduced nutritional status is pivotal to prevent the development of severe malnutrition through appropriate intervention.[30,31] HGS measured at the initiation of maintenance dialysis and in nondialysis-dependent chronic kidney disease patients[4] should contribute to early identification of those with high risk of malnutrition and likely result in better outcomes due to nutritional intervention. As shown previously, lower HGS is independently associated with poorer outcomes in non-dialysis CKD patients.[28] In the transition to hemodialysis, CKD patients

Table 2. Death rate and death rate ratios by handgrip strength in the total sample and stratified by gender and age.

HGS categories	N	Number of deaths/time at risk	Death rate per 100 person-years	Rate ratio (95% CI)
Overall				
HGS ⩾median	208	36/591	6.09	Ref = 1
HGS <median	205	85/470	18.07	2.97 (1.99, 4.51)
Total	413	121/1062	11.40	
Male				
HGS ⩾median	125	23/334	6.90	Ref = 1
HGS <median	122	48/294	16.40	2.38 (1.42, 4.10)
Total	247	71/628	11.31	
Female				
HGS ⩾median	83	13/257	5.06	Ref = 1
HGS <median	83	37/177	20.91	4.13 (2.15, 8.47)
Total	166	50/434	11.53	
Age < 60 years				
HGS ⩾median	151	18/465	3.87	Ref = 1
HGS <median	148	51/365	13.96	3.60 (2.07, 6.55)
Total	289	69/830	8.31	
Age ⩾ 60 years				
HGS ⩾median	57	18/127	14.21	Ref = 1
HGS <median	57	34/105	32.32	2.28 (1.25, 4.28)
Total	114	52/232	22.42	

N: number of patients in the subgroup; HGS: handgrip strength; Ref: group of reference; CI: confidence interval.

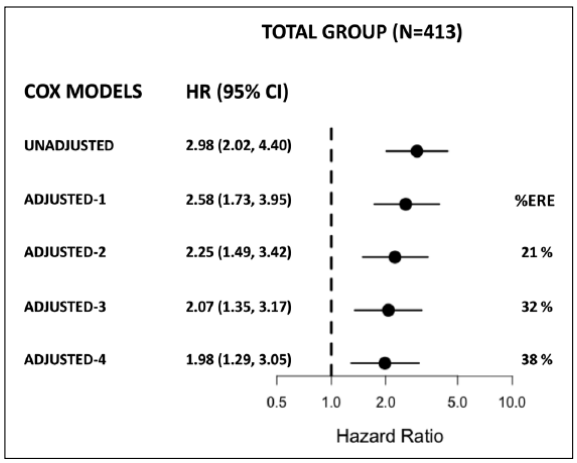


Figure 1. Cox regression hazard ratios of associations between handgrip strength (lower vs higher) and mortality in the total sample.
%ERE: % Excess Risk Explained; HR: hazard ratio; CI: confidence interval.
Adjusted-1: Includes age as continuous variable, other sociodemographic variables and months on dialysis.
Adjusted-2: Includes lab variables (except albumin and creatinine), comorbidities and vascular access by catheter plus variables in Adjusted-1.
Adjusted-3: Includes serum albumin, creatinine and body mass index (all as continuous variable), plus variables in Adjusted-2.
Adjusted-4: Includes the malnutrition-inflammation score plus variables in Adjusted-3.

presented with distinctive changes in body composition that have been associated with HGS.[32] The associations of HGS with mortality and nutritional measures in pre-dialysis and end-stage renal disease patients suggest that HGS should help to guide nutritional interventions in order to improve survival in MHD patients. Early identification is needed, especially for those who need nutritional care.

Methodological limitations of this study should be considered. Because the study is observational, it does not permit definite causal conclusions. The results indicate that poor nutrition and the presence of pre-existing comorbidities play a role in explaining the association between HGS and mortality. This is a relevant finding considering that poor nutrition is a potentially modifiable risk factor of mortality in MHD patients. Unfortunately, it was not possible to assess whether the association of HGS with mortality varied by cause of death. However, previous observations suggest that the mortality risk associated with nutritional indicators is largely due to cardiovascular causes.[33] In this study, a residual association between HGS and mortality persisted after adjustments for comorbidities and nutritional indicators. It is possible that the measures included in the analysis did not capture fully the effects of comorbidities and nutrition in the association between HGS and mortality, making room for possible residual confounding. As asserted by The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), none of the conventional measures provide a complete nutritional evaluation.[34] Other indicators of nutritional status, e.g. fat and lean body mass as measured by bioimpedance,[29] should also be assessed in future investigation of mediators of the association between HGS and mortality. In addition to prevalence of comorbidities, the severity of each comorbid condition should be

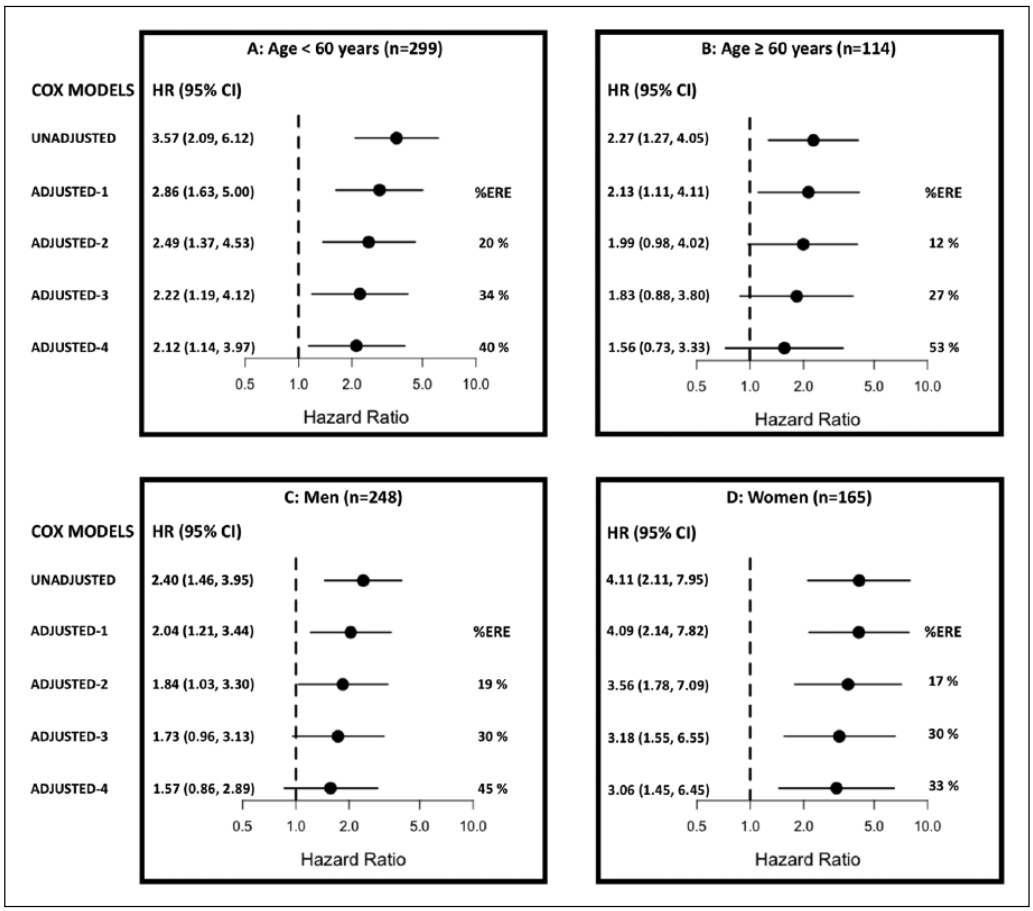


Figure 2. Cox regression hazard ratios of associations between handgrip strength (lower vs higher) and mortality by age and gender.
%ERE: % Excess Risk Explained; HR: hazard ratio; CI: confidence interval.
Adjusted-1: Includes age as continuous variable, other sociodemographic variables and months on dialysis.
Adjusted-2: Includes lab variables (except albumin and creatinine), comorbidities and vascular access by catheter plus variables in Adjusted-1.
Adjusted-3: Includes serum albumin, creatinine and body mass index (all as continuous variable), plus variables in Adjusted-2.
Adjusted-4: Includes the malnutrition-inflammation score plus variables in Adjusted-3.

assessed as possible explanation for the association between HGS and mortality.

Factors that should also potentially influence results of associations between HGS and outcomes in patients undergoing maintenance hemodialysis are the side of AVF and the arm used for the measures, that is, the dominant and non-dominant arm. The handgrip is in general stronger in the dominant than in the non-dominant arm, particularly for right-handed persons.[35] In MHD patients, the side of the AVF influences the choice of the arm for the HGS measure. In this study, the arm used for the HGS measure should have not played an important role in the results. As described only 6 out the 124 patients with dialysis by AVF had the fistula implanted in the dominant arm and the large majority of the patients (approximately 99%) had the HGS measured performed in the dominant arm.

Because the study was conducted in dialysis units from a single geographic region, one should be cautious regarding the generalizability of the finding to other hemodialysis populations. The population of the city of Salvador, where this study was developed, has unique racial characteristics; more than 80% of the patients in this study were classified as non-Whites. It is important to take into account this peculiarity of the studied hemodialysis population considering that race has been associated with several outcomes among patients with chronic kidney disease.[36] The small number of White patients in our sample prevented us to evaluate whether the associations of HGS and mortality varied by race. However, data from predominantly White populations have shown association between HGS and mortality.[26]

In conclusion, this study supports the use of HGS as a tool for the clinical practice with MHD patients. HGS measured by a hand dynamometer is suitable for clinical practice as it is simple, objective, and easily performed at bedside. The evidence for the predictive validity of HGS for mortality in incident MHD patients of different ages and both males and females provided by this study supports evaluation of all hemodialysis patients using this simple tool for early identification of those who may

require special care to improve nutritional status and survival. Studies are needed to assess the effectiveness of repeated measures of HGS in the course of the maintenance hemodialysis treatment in monitoring nutritional interventions and improving survival.

Acknowledgements

We are grateful for the support received from the medical directors and staff of the following dialysis units: Clínica NEPHRON of Itapuã, Clínica NEPHRON of Barris, INED, and CLINIRIM.

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This study was supported by research grants from "The Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq)" (grant nos 309468/2009-4 and 480292/2009-4).

References

1. Chang YT, Wu HL, Guo HR, et al. Handgrip strength is an independent predictor of renal outcomes in patients with chronic kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(11): 3588–3595.
2. Silva LF, Matos CM, Lopes GB, et al. Handgrip strength as a simple indicator of possible malnutrition and inflammation in men and women on maintenance hemodialysis. *J Ren Nutr* 2011; 21(3): 235–245.
3. Vogt BP, Borges MCC, Goes CR, et al. Handgrip strength is an independent predictor of all-cause mortality in maintenance dialysis patients. *Clin Nutr* 2016; 35(6): 1429–1433.
4. Amparo FC, Cordeiro AC, Carrero JJ, et al. Malnutrition-inflammation score is associated with handgrip strength in nondialysis-dependent chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2013; 23(4): 283–287.
5. Matos CM, Silva LF, Santana LD, et al. Handgrip strength at baseline and mortality risk in a cohort of women and men on hemodialysis: a 4-year study. *J Ren Nutr* 2014; 24(3): 157–162.
6. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet* 2015; 386: 266–273.
7. Garagarza C, Flores AL and Valente A. Influence of body composition and nutrition parameters in handgrip strength: are there differences by sex in hemodialysis patients? *Nutr Clin Pract* 2018; 33: 247–254.
8. Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, et al. Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil* 1985; 66(2): 69–74.
9. Kooman JP, Kotanko P, Schols AM, et al. Chronic kidney disease and premature ageing. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10(12): 732–742.
10. Stenvinkel P and Larsson TE. Chronic kidney disease: a clinical model of premature aging. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(2): 339–351.
11. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(1): 89–99.
12. Sesso RC, Lopes AA, Thome FS, et al. Brazilian chronic dialysis survey 2016. *J Bras Nefrol* 2017; 39(3): 261–266.
13. Martins MT, Silva LF, Martins MT, et al. Prescription of phosphorus binders and calcitriol for chronic hemodialysis patients. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55(1): 70–74.
14. Matos CM, Silva LF, D'Avila Melo NA, et al. Prevalence and management of anemia in hemodialysis patients in a Brazilian population of predominantly African descent. *Int J Artif Organs* 2013; 36: 640–649.
15. Azevedo ES. Subgroup studies of black admixture within a mixed population of Bahia, Brazil. *Ann Hum Genet* 1980; 44(Pt1): 55–60.
16. Krieger H, Morton NE, Mi MP, et al. Racial admixture in north-eastern Brazil. *Ann Hum Genet* 1965; 29(2): 113–125.
17. Critério Padrão de Classificação Econômica. Brasil/2008, http://www.aba.com.br/wp-content/uploads/content/7727632a373615b34f2a5726fcc5c9e2.pdf (Accessed 19 December 2017).
18. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, et al. Association of malnutrition-inflammation score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(2): 298–309.
19. Szklo M and Nieto FJ. *Epidemiology beyond the basics*. 3rd ed. Burlington, MA: Jones & Bartlett, 2014, p. 161.
20. Schempf AH and Kaufman JS. On the percent of excess risk explained. *J Epidemiol Community Health* 2011; 65(2): 190; author reply 190.
21. Lopes J, Russell DM, Whitwell J, et al. Skeletal muscle function in malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1982; 36(4): 602–610.
22. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73(4): 391–398.
23. Heimburger O, Qureshi AR, Blaner WS, et al. Hand-grip muscle strength, lean body mass, and plasma proteins as markers of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start of dialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(6): 1213–1225.
24. Wang AY, Sea MM, Ho ZS, et al. Evaluation of handgrip strength as a nutritional marker and prognostic indicator in peritoneal dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(1): 79–86.
25. Cordeiro AC, Qureshi AR, Stenvinkel P, et al. Abdominal fat deposition is associated with increased inflammation, protein-energy wasting and worse outcome in patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(2): 562–568.
26. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(10): 1720–1728.
27. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(5): 864–881.
28. Omichi Y, Srivareerat M, Panorchan K, et al. Measurement of muscle strength in haemodialysis patients by pinch and

hand grip strength and comparison to lean body mass measured by multifrequency bio-electrical impedance. *Ann Nutr Metab* 2016; 68(4): 268–275.
29. Marcelli D, Usvyat LA, Kotanko P, et al. Body composition and survival in dialysis patients: results from an international cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(7): 1192–1200.
30. Tai TW, Chan AM, Cochran CC, et al. Renal dietitians' perspective: identification, prevalence, and intervention for malnutrition in dialysis patients in Texas. *J Ren Nutr* 1998; 8(4): 188–198.
31. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(6 Suppl 2): S1–S140.
32. Marcelli D, Brand K, Ponce P, et al. Longitudinal changes in body composition in patients after initiation of hemodialysis therapy: results from an international cohort. *J Ren Nutr* 2016; 26(2): 72–80.
33. Fung F, Sherrard DJ, Gillen DL, et al. Increased risk for cardiovascular mortality among malnourished end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(2): 307–314.
34. Kidney disease outcome quality initiative: clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: S1–S140.
35. Petersen P, Petrick M, Connor H, et al. Grip strength and hand dominance: challenging the 10% rule. *Am J Occup Ther* 1989; 43(7): 444–447.
36. Lopes AA. Relationships of race and ethnicity to progression of kidney dysfunction and clinical outcomes in patients with chronic kidney failure. *Adv Ren Replace Ther* 2004; 11(1): 14–23.

Artigo 3 - Racial comparisons of quality of life and mortality in a prospective Brazilian hemodialysis cohort: Investigation of possible confounding by comorbidities and nutrition

Este artigo foi submetido para Ethnicity & Disease.

Estudos desenvolvidos nos Estados Unidos e Reino Unido mostram maior mortalidade em Brancos que em Negros em hemodiálise de manutenção (HDM). Também tem sido mostrado melhor qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em Negros que em Brancos em HDM nos Estados Unidos. Usando uma amostra de 1483 pacientes em hemodiálise de manutenção em Salvador, foram investigadas associações da raça com escores de QVRS e mortalidade. Para avaliar QVRS foi usado a versão do Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF) validada para uso em pacientes em hemodiálise no Brasil. As escalas de QVRS testadas foram o sumário do componente físico (PCS), o sumário do componente mental (MCS), efeito da doença renal, carga da doença renal e satisfação com o tratamento para a doença renal.

Os escores de QVRS foram similares entre os grupos raciais com exceção do escore do componente satisfacao com o tratamento que foi menor nos negros. Em análise usando regressao de Cox a mortalidade foi um pouco maior em Negros que em Brancos *(hazard ratio* (HR)= 1,25; IC 95%: 0,89; 1,74) e similar entre miscigenados e Brancos White (HR = 1.05; IC 95%: 0,77; 1,42).

Estes achados divergem dos resultados de estudos desenvolvidos nos Estados Unidos e Reino Unido.

O artigo completo é mostrado em seguida.

Racial comparisons of quality of life and mortality in a prospective Brazilian hemodialysis cohort: Investigation of possible confounding by comorbidities and nutrition

Running head: Race, mortality, quality of life

Marcelo Barreto Lopes, MD, MPH, FISN[1,2]; Gildete Barreto Lopes, RN, MS, PhD[1]; Luciana Ferreira Silva, RD, MS, PhD[3]; Lucas Lopes Resende,MD[1]; Sherman A James, PhD[4]; Antonio Alberto Lopes, MD, MPH, PhD[1,5]

[1] Unit of Clinical Epidemiology and Evidence Based Medicine, Professor Edgard Santos University Hospital, Federal University of Bahia, Salvador, BA, Brazil

[2] Graduate Program of Medicine and Health, School of Medicine, Federal University of Bahia, Salvador, BA, Brazil

[3] Department of Life Sciences, State University of Bahia, Salvador, BA, Brazil

[4] Sanford School of Public Policy, Duke University, Durham, NC, United States

[5] Department of Internal Medicine, Federal University of Bahia, Salvador, BA, Brazil

Word Count (main body): 2853; Number of Tables: 3; Number of Figures: Only 1

Acknowledgments

We are grateful for the support received from the medical directors and staff of the following dialysis units: Clínica NEPHRON of Itapuã, Clínica NEPHRON of Barris, INED and CLINIRIM.

Source of funding

The study was supported by research grants from "The Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq)", grants #484743/2006-6 and #308068/2006-8.

Ethics Committee Approval and Informed Consent

The study protocol was approved by the Institutional Review Board of the Medical School of the Federal University of Bahia in Salvador Brazil and all procedures followed were in accordance with the ethical standards of the IRB and the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. All patients

ABSTRACT

Word Count = 250

PURPOSE: Studies from the United States and United Kingdom documented better survival and health-related quality of life (HRQOL) for Non-White than White patients undergoing maintenance hemodialysis (MHD). We investigated associations of race with HRQOL and survival, controlling for comorbidities and nutrition in a multiracial Brazilian MHD population.

DESIGN: The data are from a prospective cohort (PROHEMO) of 1483 patients (12.9% White, 62.2% mixed-race, 24.9% Black) in Salvador, Brazil. KDQOL-SF was used to determine scores of the physical component summary, mental component summary, effects of kidney disease, burden of kidney disease and satisfaction with care, with higher scores indicating better HRQOL. Linear and Cox regression models were used to adjust associations for comorbidities and nutritional indicators.

RESULTS: Mean age was 48.7±14.2 yrs for Black, 48.9±15.0 yrs for mixed-race and 55.3±13.7 yrs for White patients. HRQOL scores were similar across races except for lower age-adjusted score of satisfaction with care in Blacks than in Whites (difference: -4.44, IC 95%: -8.75, -0.12). Conditional on age, the mortality was slightly higher in Black than in White (hazard ratio (HR)= 1.25, 95% CI: 0.89, 1.74) and similar between mixed-race and White (HR:1.05, 95% CI: 0.77, 1.42) patients. Controlling for comorbidities and nutritional factors did not materially alter these results.

CONCLUSIONS: This study in Brazilian MHD patients found no evidence of worse HRQOL or higher mortality in Whites in unadjusted and adjusted analysis for comorbidities and nutritional factors. The reason for the lower satisfaction with care in Black than in White MHD patients deserves further investigation.

KEYWORDS

Race; Ethnicity; Quality of Life; Mortality; Hemodialysis

INTRODUCTION

Studies in the United States[1-4] and United Kingdom[5] have documented a higher mortality in Whites than Blacks and other racial minorities undergoing maintenance dialysis (MHD). An analysis of US National data from 1,282,201 incident dialysis patients found the crude mortality rate to be

approximately 70% higher for Whites than for Blacks and Hispanics [4]. The greater survival in Blacks persisted after adjustments for smoking and major comorbid conditions. With a focus on US data derived from the Dialysis and Outcomes Practices Patterns Study (DOPPS), Robinson et al. observed greater survival for Blacks than Whites in unadjusted analysis, but this racial difference disappeared after adjusting for comorbidities and nutritional indicators[6].

Published studies also suggest that self-reported health-related quality of life (HRQOL) is generally better for Black MHD patients than non-Hispanic White MHD patients[7, 8]. Analysis of DOPPS data showed better self-reported HRQOL for Blacks than for Whites treated in the United States, both in the physical and mental components of the HRQOL[7]. Blacks also reported better HRQOL for kidney-disease target components, specifically on the effects of kidney disease and the burden of kidney disease. On the other hand, Blacks reported lower satisfaction than Whites with care they received at the dialysis units.

The lower mortality rate and better perceived HRQOL in Blacks than in Whites undergoing maintenance dialysis in the United States is an intriguing finding, especially given the well-known poorer health outcomes for Blacks in the general population[9, 10]. Also intriguing is the survival advantage in Black than White patients on dialysis in the United Kingdom that was observed despite the greater social deprivation and a higher prevalence of comorbidities in Blacks[5].

It is not clear if the racial differences in survival and HRQOL in end-stage renal disease patient reported in the US and UK are generalizable to other settings. The present study investigated associations of race with HRQOL and mortality in a multiracial Brazilian MHD population, taking into account comorbidities and nutrition.

METHODS

The data are from patients enrolled in the "Prospective Study of the Prognosis of Chronic Hemodialysis Patients" (PROHEMO), an ongoing prospective cohort being followed in four satellite dialysis units in Salvador, BA, Brazil — home of the largest African descendant population outside Africa[11]. All patients aged 18 years or older undergoing maintenance hemodialysis treatment from

July 2005 to December 2009 at the participating units were invited to participate in the study; over 95% gave written consent to participate. The patients were undergoing 4-hour hemodialysis sessions, three times weekly. The Institutional Review Board of the Medical School of the Federal University of Bahia, in Salvador, Brazil, approved the study protocol. All procedures were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. Informed consent was obtained from all participants included in the study. From a sample of 1520 MHD patients, mortality status was available for 1483, and HRQOL data were available for 1263 patients. The follow-up period ended on January 31, 2012. The median follow-up time was 28.7 months.

The main predictor variable was race; the health outcomes were mortality and HRQOL scores. Interviewers classified each patient as Black, White or mixed race (i.e., both Black and White) using skin color and other phenotypic criteria developed by Brazilian researchers[12, 13]. For data analyses, Whites were the referent category.

The Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF) previously validated for Brazilian patients was used for HRQOL[14]. Scores of HRQOL were calculated for two generic summary measures - the physical component summary (PCS) and the mental component summary (MCS) – as well as three kidney-disease-targeted measures: the effects of kidney disease, the burden of kidney disease, and patients' satisfaction with the care received for kidney disease. To determine PCS and MCS the eight generic scales of KDQOL-SF originally from the SF-36 were standardized and aggregated using weights from the general US population[15]. Scores of the effects of kidney disease, the burden of kidney disease and satisfaction with care ranged from 0 to 100. Because of the weighting used the scores for the summary of HRQOL measures varied from 13.1 to 65.1 for PCS and from 11.4 to 75.2 for MCS. Higher scores on the KDQOL-SFTM scales indicate better HRQOL.

We used the Brazilian Institute of Market Research classification system, that considers the household presence of consumer goods, to determine socioeconomic class (A, B, C, D, or E) [16]. Patients in classes D and E were categorized as poor or very poor.

Serum albumin, serum creatinine, body mass index (BMI) and the malnutrition-inflammation score (MIS) were the nutritional indicators in the present study. The data for MIS were collected by certified dietitians in consultation with attending nephrologists. The MIS scores were determined by summing values for the ten nutritional-inflammation components[17]. MIS scores can range from 0 (normal) to 30 (the worst nutritional status). BMI was determined at dry weight, by dividing the patient's body weight in kilograms by the square of their height in meters.

Statistical Analysis

The t-test or the Mann-Whitney test was used to compare quantitative variables. The chi-square test or the Fisher's exact test was used to compare proportions. An extension of the Wilcoxon rank-sum test was used to test for trends in mean HRQOL scores[18]. Linear regression models were used to estimate adjusted differences in racial HRQOL scores. Cox models were used to estimate hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) for associations between race and all-cause death. We calculated time at risk as the time interval from the study entry until the earliest event, i.e., death, end of follow-up, kidney transplantation, switch to peritoneal dialysis, withdrawal from dialysis, or transfer to a non-participating dialysis unit. The percent with missing data was less than 3%. There was no missing value for the main predictor variable (race). Missing covariate data were imputed using sequential regression multiple imputation to generate 20 samples of imputed data. Estimates of association for each sample were generated and pooled to obtain the final estimate. BMI and malnutrition-inflammation score were not included in multivariable models because the percentages of missing data (more than 10%) were considered unacceptably high for imputation. However, these nutritional indicators were used for descriptive purposes and in unadjusted comparisons among racial groups.

Linear regression and Cox regression models with cumulative inclusion of covariates were developed: Adjusted-1 model included months on dialysis; Adjusted 2 model included months on dialysis and age; Adjusted 3 model included months on dialysis, age and other sociodemographics listed in Table 1; Adjusted 4 model included all variables in Table 1, except albumin, creatinine, BMI

and the malnutrition-inflammation score; Adjusted 5 model: included creatinine and albumin plus variables in the Adjusted-4 model.

Multivariable analyses were performed using SPSS version 25 for Mac. The "nptrend" command of the version 15 of the STATA software for Mac (The STATA Statistical Software, Release 15, College Station, TX: Stata Corp LP) was used to test for trends in HRQOL.

RESULTS

Table 1 summarizes characteristics of the total sample of 1483 patients by race: 191 were White, 923 mixed-race and 369 Black. The mean age for Whites was 55.3 years, for mixed-race persons 48.9 years, and for Blacks 48.7 years.

The percentages of patients classified as poor/very poor on economic class, and lacking health insurance, were higher for Black and mixed-race than for White patients. The prevalence of diabetes was higher in Whites than non-Whites. Hypertensive nephropathy was the cause of ESRD more often in non-Whites than in Whites, while diabetic nephropathy was more often diagnosed in Whites than in non-Whites. For the nutritional indicators, higher serum creatinine and lower mean BMI were observed for non-Whites. Mean serum albumin and malnutrition-inflammation scores showed only slight variation across racial groups.

Table 2 displays HRQOL scores by race. A statistically significant trend (P=0.007) was observed in the scores of the scale satisfaction with care across racial groups (mean score = 71.3 for White, 68.6 for mixed race and 65.7 for Black patient). In the linear regression adjusted for age and time on dialysis, Blacks had a 4.5 point lower satisfaction with care score than Whites. The difference in scores for satisfaction with care was slightly attenuated after adjustments for comorbidities and nutritional indicators, but the direction of the association remained the same. In the model extensively adjusted for all covariates (Adjusted-5 Model), the satisfaction of care score was approximately 3.6 point lower in Blacks than in Whites (adjusted difference: -3.62; 95% CI: -8.16, 0.91). In unadjusted analysis, a non-significant trend for greater burden of kidney disease was observed in mixed-race (mean score = 42.7) and Black (mean score = 41.2) than for White patients (mean score = 45.1).

However, racial differences in the scores of the burden of kidney disease were virtually eliminated with extensive adjustments for covariates. Racial differences were not observed for scores of PCS, MCS and effects of kidney disease.

Table 3 shows comparisons of death rates by race, with Whites as the referent, for the total sample and by age (<60 and ≥60 years). Death rates for White patients were similar to mixed-race and Black patients, overall, and similarly for the two age categories. The death rate ratios with adjustment for age by Mantel-Haenszel were 1.0 (95% confidence interval (CI) = 0.75, 1.38) for the comparison of mixed-race with White patients, and 1.21 (95% CI = 0.86, 1.70) for Black with White patients.

Figure 1 shows results for the racial mortality comparisons in the unadjusted and covariate-adjusted Cox models. In the model with adjustments for age and months of dialysis the hazard ratio (HR) of death was 1.05 (95% confidence interval (CI) =0.77, 1.42) for the comparison of mixed-race with White and 1.25 (95% CI=0.89-1.74) for the comparison of Black with White patients. Similar hazard ratios were observed after including several comorbidities and nutritional indicators in the Cox models.

DISCUSSION

The results of the present study of a maintenance hemodialysis (MHD) cohort in a large metropolitan city in Northeast Brazil showed similar mortality rates for White, mixed-race and Black patients, a finding different from those reported in the United States and United Kingdom studies that showed higher mortality in White than non-White MHD patients[1-3]. The better survival for US Blacks is especially intriguing given the well-documented racial inequalities in health and lower life expectancy in the US Black population[19]. Accurate estimates of death rate differences by race are not possible in the United Kingdom because race or ethnicity is not recorded on the death certificate[20].

Based on their analysis of DOPPS data, Robinson et al. suggested [6] that the better survival in US Blacks could be explained by racial differences in comorbidities and nutritional indicators. In the current study, however, no racial differences in mortality were observed either before or after controlling for comorbidities, serum albumin and creatinine along with age and other

sociodemographic variables. Indeed, serum albumin concentration was similar among the racial groups in our study. Similar to US studies a higher serum creatinine was observed in non-White than in White patients[6, 21]. Higher serum creatinine has been associated with better nutritional status and improved survival in MHD patients[22], but serum creatinine cannot explain the absence of racial differences in survival in the present study.

Access to health care and the quality of health care, along with possible selective survival during the pre-dialysis stages of CKD are factors the might account for differences in outcomes among races and patients in different regions[23-25]. US studies indicate that the poorer survival for whites on dialysis is probably due to a higher mortality in elderly white patients [26, 27]. In fact, some data do indicate that mortality is higher for younger blacks than younger whites[26]. In this regard, infection not related to dialysis[27], severity of ESRD cause and comorbid conditions [28] are potential explanations for the higher mortality in younger blacks ESRD patients. Similar to US studies in MHD patients[6, 7], mean age in the present study was much lower for non-Whites than for Whites. However, age played only a minor role as a confounder in the racial comparison of mortality and did not influenced the racial comparison of HRQOL. Moreover, in disagreement with results from US study[26, 27], age was not an effect modifier of the racial comparison of mortality; i.e., mortality by race in our study was similar among persons younger as well as older than 60 years.

In contrast to US studies[7, 29] our study does not support worse HRQOL scores in Whites than non-whites. The scores for the effects of kidney disease, the burden of kidney disease, as well as for the physical and mental components of HRQOL were either similar across races or only slightly lower in Blacks. However, similar to US studies, Blacks scored much lower than Whites on satisfaction with care in age-adjusted regression model[7].

Several methodological limitations of our study should be acknowledged. The high percentage of missing data on BMI and the malnutrition-inflammation score prevented including these two variables in the multivariate analyses. However, in the descriptive analysis using data of 80% of the patients with available data of BMI, slight differences among racial groups were observed for BMI. Another factor to be considered when interpreting our results is the cross-cultural validity of the

HRQOL instrument. We do not believe this to be a likely alternative explanation of our findings, however, since previous works showed high internal consistency and reliability for various translations of the KDQOL-SF[14, 30-32]. The Cronbach alpha coefficients for HRQOL scales in the Brazilian version of the KDQOL-SF for hemodialysis patients are generally 0.80 or higher[14]. Differences between our and US studies[2, 3, 26] regarding White vs. non-White dialysis-related mortality and HRQOL underscore the importance of investigating racial differences in MHD outcomes within a variety of cultures and populations. For patient reported outcomes like HRQOL measures, differences in culture (e.g., formal and informal social support systems) and health behaviors related to cultural values could play an important role in differences between or among racial groups[33]. The sociodemographic background of the population of Salvador where the present study was developed is very peculiar, even among Brazilian regions and cities. With a population of nearly three million, Salvador, Brazil has the largest population of African descent outside Africa. Specifically, approximately 80% of the population of Salvador is of African descent. [34] Unlike the populations where most of the studies in maintenance hemodialysis is developed, the African descent population of Salvador is not a numerical racial minority. However, the distribution of socioeconomic indicators by racial groups showing economic and educational disadvantages for non-Whites in our sample is similar to that observed in other large, multiracial populations, both the general[35] and the MHD populations[7]. It is also worth noting that Brazil is a large country with a culturally and racially diverse population across regions, underscoring the importance of establishing the generality of our findings to other Brazilian MHD settings.

In conclusion, this study expands our knowledge about the relationship between race and health-related quality of life and mortality in MHD patients. Our findings differ from studies conducted in settings outside Brazil in that, in our study, mortality was similar for Whites and non-Whites. Our findings of no differences in outcomes by race could not be explained by racial differences in comorbidity and nutritional status. With the exception of lower satisfaction with health care in Blacks relative to Whites, HRQOL scores were also similar across race. Our finding of a lower satisfaction

with care among Black patients, however, is similar to findings from US studies[7]. The reason for the lower satisfaction with care in non-Whites deserves further investigation.

COMPLIANCE WITH PUBLISHING ETHICS

Acknowledge and Complicance with Ethical Standards

We declare that the results presented in this paper have not been published previously in whole or part, except in abstract format.

The authors declare no conflicts of interest regarding this paper.

Disclosure of potential conflicts of interest

The authors declare there is no conflict of interest related to the publication of this article.

Informed Consent

The study protocol and the text of the consent form was approved by Ethics Committee of the School of Medicine and the University Hospital of the Federal University of Bahia. Only those patients who signed the informed consent form to participate in the study were admitted to PROHEMO. The patients read the consent form and, in addition, received verbal information about the purpose of the research. They were informed that the identification data were kept confidentially and clinical and laboratory data were used only for scientific purposes. All procedures were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. Informed consent was obtained from all participants included in the study.

REFERENCES

1. Price DA, Owen WF, Jr. African-Americans on maintenance dialysis: a review of racial differences in incidence, treatment, and survival. Adv Ren Replace Ther 1997;4(1):3-12
2. Agodoa L, Eggers P. Racial and ethnic disparities in end-stage kidney failure-survival paradoxes in African-Americans. Semin Dial 2007;20(6):577-585

3. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Norris KC. Racial survival paradox of dialysis patients: robust and resilient. Am J Kidney Dis 2012;60(2):182-185

4. Yan G, Norris KC, Yu AJ, *et al.* The Relationship of Age, Race, and Ethnicity with Survival in Dialysis Patients. Clin J Am Soc Nephrol 2013

5. Cole N, Bedford M, Cai A, *et al.* Black ethnicity predicts better survival on dialysis despite greater deprivation and co-morbidity: a UK study. Clin Nephrol 2014;82(2):77-82

6. Robinson BM, Joffe MM, Pisoni RL, *et al.* Revisiting survival differences by race and ethnicity among hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. J Am Soc Nephrol 2006;17(10):2910-2918

7. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Satayathum S, *et al.* Health-related quality of life and associated outcomes among hemodialysis patients of different ethnicities in the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 2003;41(3):605-615

8. Kutner NG, Devins GM. A comparison of the quality of life reported by elderly whites and elderly blacks on dialysis. Geriatr Nephrol Urol 1998;8(2):77-83

9. Sorlie P, Rogot E, Anderson R, *et al.* Black-white mortality differences by family income. Lancet 1992;340(8815):346-350

10. Mays VM, Cochran SD, Barnes NW. Race, race-based discrimination, and health outcomes among African Americans. Annu Rev Psychol 2007;58:201-225

11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Síntese de indicadores sociais: Uma análise das condições de vida da população brasileira 2009. http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/monografias/GEBIS%20-%20RJ/sintese_indic/indic_sociais2009.pdf. Accessed July 8, 2011.

12. Azevedo ES. Subgroup studies of black admixture within a mixed population of Bahia, Brazil. Ann Hum Genet 1980;44(Pt 1):55-60

13. Krieger H, Morton NE, Mi MP, *et al.* Racial admixture in north-eastern Brazil. Ann Hum Genet 1965;29(2):113-125

14. Duarte PS, Ciconelli RM, Sesso R. Cultural adaptation and validation of the "Kidney Disease and Quality of Life--Short Form (KDQOL-SF 1.3)" in Brazil. Braz J Med Biol Res 2005;38(2):261-270

15. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. *SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual*. New England Medical Center- The Health Institute, Placed Published: 1994.

16. Critério Padrão de Classificação Econômica Brasil/2008. http://www.aba.com.br/wp-content/uploads/content/7727632a373615b34f2a5726fcc5c9e2.pdf. Acessado 19/12/ 2017.

17. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, *et al.* Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. Am J Kidney Dis 2009;53(2):298-309

18. Cuzick J. A Wilcoxon-type test for trend. Stat Med 1985;4(1):87-90

19. Sloan FA, Ayyagari P, Salm M, *et al.* The longevity gap between Black and White men in the United States at the beginning and end of the 20th century. Am J Public Health 2010;100(2):357-363

20. Jarman B, Aylin P. Death rates in England and Wales and the United States: variation with age, sex, and race. Bmj 2004;329(7479):1367

21. Hsu J, Johansen KL, Hsu CY, *et al.* Higher serum creatinine concentrations in black patients with chronic kidney disease: beyond nutritional status and body composition. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3(4):992-997

22. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Elder SJ, *et al.* Independent and joint associations of nutritional status indicators with mortality risk among chronic hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). J Ren Nutr 2010;20(4):224-234

23. Daumit GL, Hermann JA, Coresh J, *et al.* Use of cardiovascular procedures among black persons and white persons: a 7-year nationwide study in patients with renal disease. Ann Intern Med 1999;130(3):173-182

24. Powe NR. To have and have not: Health and health care disparities in chronic kidney disease. Kidney Int 2003;64(2):763-772

25. Kovesdy CP, Anderson JE, Derose SF, *et al.* Outcomes associated with race in males with nondialysis-dependent chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4(5):973-978

26. Kucirka LM, Grams ME, Lessler J, *et al.* Association of race and age with survival among patients undergoing dialysis. Jama 2011;306(6):620-626

27. Yu AJ, Norris KC, Cheung AK, *et al.* Younger black patients have a higher risk of infection mortality that is mostly non-dialysis related: A national study of cause-specific mortality among U.S. maintenance dialysis patients. Hemodial Int 2017;21(2):232-242

28. Nee R, Martinez-Osorio J, Yuan CM, *et al.* Survival Disparity of African American Versus Non-African American Patients With ESRD Due to SLE. Am J Kidney Dis 2015;66(4):630-637

29. Unruh M, Miskulin D, Yan G, *et al.* Racial differences in health-related quality of life among hemodialysis patients. Kidney Int 2004;65(4):1482-1491

30. Peipert JD, Bentler PM, Klicko K, *et al.* Psychometric Properties of the Kidney Disease Quality of Life 36-Item Short-Form Survey (KDQOL-36) in the United States. Am J Kidney Dis 2018;71(4):461-468

31. Tao X, Chow SK, Wong FK. Determining the validity and reliability of the Chinese version of the Kidney Disease Quality of Life Questionnaire (KDQOL-36). BMC Nephrol 2014;15:115

32. Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, *et al.* Development of the kidney disease quality of life (KDQOL) instrument. Qual Life Res 1994;3(5):329-338

33. Zola IK. Culture and symptoms--an analysis of patients' presenting complaints. Am Sociol Rev 1966;31(5):615-630

34. Magalhaes da Silva T, Sandhya Rani MR, de Oliveira Costa GN, *et al.* The correlation between ancestry and color in two cities of Northeast Brazil with contrasting ethnic compositions. Eur J Hum Genet 2015;23(7):984-989

35. Williams DR, Priest N, Anderson NB. Understanding associations among race, socioeconomic status, and health: Patterns and prospects. Health Psychol 2016;35(4):407-411

Table 1. Characteristics in the total groups and by Race

Characteristics	N	Racial Group (White as reference)			
		Total (n=1483)	White (n=191)	Mixed-Race (n=923)	Black (n=369)
Age in years	1483	49.7±14.8	55.3±13.7	**48.9±15.0**	**48.7±14.2**
Age ≥ 60 years	1483	26.4	40.8	**25.1**	**22.0**
Male	1483	60.0	66.0	**58.3**	61.0
≥ High School	1482	40.0	58.6	**40.5**	**29.3**
Married	1480	42.6	56.0	**43.0**	**34.8**
Poor or Very Poor	1464	37.2	18.4	**36.1**	**49.5**
Living w/Family	1482	90.0	89.5	90.1	89.7
Private health insurance	1456	32.1	55.0	**31.2**	**22.3**
Months dialysis, media[IQR]	1483	7.93 [49.0]	3.12[22.4]	**7.40[39.5]**	**15.4[52.1]**
<6 months on dialysis	1483	45.7	59.7	**46.7**	**35.8**
<3 months on dialysis	1483	32.4	49.2	**31.9**	**24.9**
Kidney Disease	1483				
Hypertensive nephropathy		33.0	25.7	30.6	**43.1**
Diabetic nephropathy		23.8	33.0	**24.1**	**18.4**
Glomerulonephritis		21.6	14.7	**23.2**	21.1
Polycystic Renal Disease		5.2	11.5	**5.2**	**1.9**
Other or Undetermined		16.4	15.2	17.0	15.5
Dialysis by Catheter	1482	38.5	51.6	**39.1**	**30.1**
Kt/V	1382	1.50±0.46	1.44±0.44	1.50±0.47	1.51±0.44
Albumin, g/dL	1444	3.86±0.58	3.83±0.68	3.85±0.57	3.89±0.54
Creatinine, mg/dL	1464	9.71±3.66	8.79±3.52	**9.70±3.70**	**10.2±3.57**
Hemoglobin, g/dL	1463	9.57±1.90	9.46±1.82	9.63±1.89	9.48±1.95
Calcium	1457	9.13±0.94	9.16±1.12	9.11±0.94	9.20±0.84
Phosphorus	1471	5.05±1.65	5.00±1.38	5.10±1.72	4.95±1.60
PTH, median [IQR]	1361	214[328]	162[227]	**205[336]**	**234[401]**
Body Mass Index	1191	22.6±4.70	24.0±5.03	**22.5±4.84**	**22.3±4.03**
Cerebrovascular Disease	1447	5.8	4.9	5.3	7.5
Heart Failure	1435	12.3	11.4	11.5	14.5
Ischemic Heart Disease	1445	9.5	9.7	9.0	10.6
Peripheral Vascular Disease	1439	4.3	8.1	**3.8**	**3.6**
Non-Skin Cancer	1435	3.0	4.3	2.6	3.4
Hypertension	1453	84.5	82.3	85.3	83.8
Diabetes	1481	27.9	42.6	**26.0**	**24.9**
HIV/AIDS	1483	0.13	0.00	0.11	0.27
Malnutrition-Inflammation Score	1029	6.21±3.73	6.74±3.78	6.15±3.68	6.10±3.83

Results are expressed by percentage or mean±standard deviation or media [IQR].
N = Number of patients with data of each variable available for analysis. IQR = interquartile range.
Bold and underlined numbers identify P values <0.05 for the comparisons with White race.

Table 2. Comparisons of Health-Related Quality of Life Scores by Race

	Health-Related Quality of Life Scales				
RACIAL GROUP	**PCS**	**MCS**	**EFFECT**	**BURDEN**	**SATISFACTION**
	Mean Score				
White (n=154)	40.2±9.5	49.2±12.2	67.9±20.6	45.1±28.7	71.3±22.7
Mixed (n=782)	40.5±10.0	47.2±12.6	66.6±22.1	42.7±30.5	68.6±22.4
Black (n=327	40.3±10.2	47.5±12.4	66.0±21.5	41.2±29.7	**65.7±22.3**
P for trend	0.830	0.319	0.363	0.169	**0.007**
	Difference in Score (95% Confidence Interval)				
	Adjusted-1 Model: Adjusted for Months on Dialysis				
White (n=154)	Ref=0	Ref=0	Ref=0	Ref=0	Ref=0
Mixed (n=782)	0.43 (-1.31, 2.17)	-2.00 (-4.17, 0.17)	-0.86 (-4.64, 2.92)	-2.30 (-7.51, 2.92)	-2.06 (-5.92, 1.81)
Black (n=327)	0.22 (-1.72, 2.15)	-1.72 (-4.13, 0.69)	-1.30 (-5.49, 2.90)	-3.75 (-9.54, 2.04)	**-4.78 (-9.07 -0.49)**
	Adjusted-2 Model: Months on Dialysis and Age				
White (n=154)	Ref=0	Ref=0	Ref=0	Ref=0	Ref=0
Mixed (n=782)	-0.54 (-2.27, 1.18)	-1.65 (-3.85, 0.54)	-0.10 (-3.91, 3.72)	-2.62 (-7.89, 2.66)	-1.64 (-5.55, 2.27)
Black (n=327)	-0.56 (-2.46, 1.35)	-1.45 (-3.87, 0.98)	-0.68 (-4.89, 3.54)	-4.02 (-9.84, 1.81)	**-4.44 (-8.75, -0.12)**
	Adjusted-3 Model: Months on Dialysis, Age and Other Sociodemographics *				
White (n=154)	Ref=0	Ref=0	Ref=0	Ref=0	Ref=0
Mixed (n=782)	-0.10 (-1.84, 1.64)	-1.26 (-3.47, 0.94)	-0.38 (-4.23, 3.48)	-0.31 (-5.57, 4.95)	-1.24 (-5.18, 2.70)
Black (n=327)	0.13 (-1.82, 2.09)	-0.78 (-3.26, 1.71)	-1.03 (-5.37, 3.30)	0.06 (-5.85, 4.95)	-3.77 (-8.19, 0.66)
	Adjusted-4 Model: Adjusted for All, Except Albumin and Creatinine *				
White (n=154)	Ref=0	Ref=0	Ref=0	Ref=0	Ref=0
Mixed (n=782)	-0.13 (-1.86, 1.60)	-1.37 (-3.60, 0.85)	-0.23 (-4.11, 3.64)	-0.40 (-5.67, 4.87)	1.30 (-5.29, 2.69)
Black (n=327)	0.29 (-1.86, 1.60)	-0.94 (-3.46, 1.59)	-1.12 (-5.53, 3.27)	0.31 (-5.67, 4.87)	-3.76 (-8.29, 0.77)
	Adjusted-5 Model: Adjusted for Albumin and Creatine, plus variable in Adjusted-4				
White (n=154)	Ref=0	Ref=0	Ref=0	Ref=0	Ref=0
Mixed (n=782)	-0.12 (-1.86, 1.62)	-1.37 (-3.60, 0.85)	-0.18 (-4.06, 3.70)	-0.42 (-5.69, 4.86)	1.23 (-5.22, 2.77)
Black (n=327)	0.31 (-1.67, 2.28)	-0.98 (-3.51, 1.55)	-1.04 (-5.44, 3.37)	0.29 (-5.70, 6.28)	-3.62 (-8.16, 0.91)

PCS = physical component summary, MCS = mental component summary, EFFECT = Effect of Kidney Disease, BURDEN = Burden of Kidney Disease; SATISFACTION = Satisfaction with Care

Table 3. Rates of death by race and age and rate ratios of death

Racial Groups	Deaths	Person-years	Rate per 100 Person-years	Rate Ratio Unadjusted	Age-Adjusted*
			Age <60 years		
White	18	268.6	6.7	Ref=1	__
Mixed-Race	132	1886.3	7.0	1.04 (0.64, 1.82)	__
Black	72	854.1	8.4	1.26 (0.74, 2.24)	__
			Age ≥60 years		
White	33	152.6	21.6	Ref=1	__
Mixed-Race	103	478.2	21.5	1.0 (0.67, 1.52)	__
Black	44	173.0	25.4	1.18 (0.73-1.91)	__
			Total		
White	51	421.2	12.1	Ref=1	Ref=1
Mixed-Race	235	2364.5	9.9	0.82 (0.60, 1.13)	1.01 (0.75, 1.38)
Black	116	1027.1	11.3	0.93 (0.67, 1.32)	1.21(0.86, 1.70)

* Adjustment by the Mantel-Haenszel method.

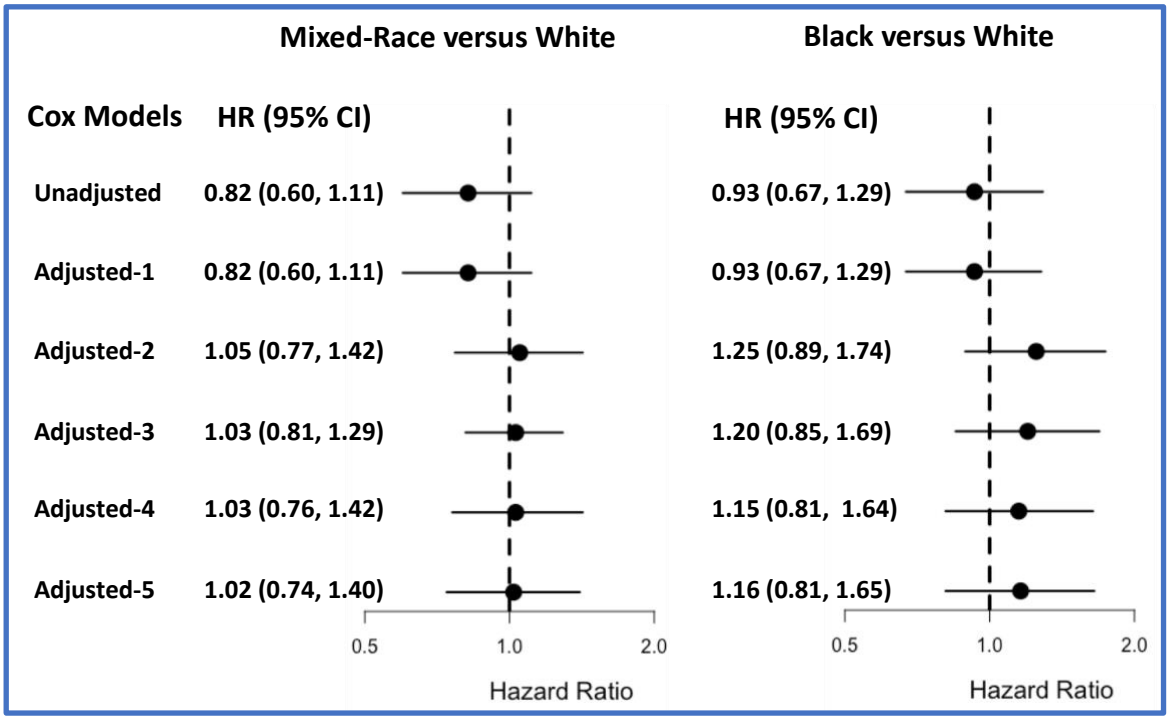


Figure 1. Unadjusted and adjusted Cox's regression hazard ratios of the associations between race and mortality

HR: hazard ratio; CI: confidence interval
Adjusted 1: Includes months on dialysis
Adjusted 2: Includes months on dialysis and age
Adjusted 3: Includes months on dialysis and age other sociodemographics
Adjusted 4: Includes all variables, except albumin, creatinine
Adjusted 5: Includes creatinine and albumin plus variables in Adjusted-4

Conflicts of interest Statement

We declare that the results presented in this paper have not been published previously in whole or part, except in abstract format.

DISCUSSÃO INTEGRADA

Os resultados da tese ampliam o conhecimento sobre relações da raça e de marcadores nutricionais com a qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS), sintomas depressivos e mortalidade em pacientes em hemodiálise de manutenção (HDM) em uma região com forte predominância da ancestralidade africana. A maioria de estudos que investigaram associações da raça com eventos clínicos em pacientes com doença renal crônica tratados em tratamento crônico por diálise foram desenvolvidos fora do Brasil, particularmente nos Estados Unidos e Reino Unido [1-6]. Contradizendo os resultados de estudos desenvolvidos nos Estados Unidos e Reino Unido, os dados do PROHEMO não mostraram menor mortalidade em indivíduos com traços mais marcantes de ascendência africana em tratamento por HDM na cidade de Salvador. Em verdade a mortalidade foi apenas um pouco menor em negros e miscigenados do que em brancos na análise não ajustada com uma discreta tendência para inversão da associação na direção de maior mortalidade em negros do que em brancos após ajuste para idade usando regressão de Cox.

Também diferente do observado nos Estados Unidos, os escores das escalas carga da doença renal, efeitos da doença renal e dos sumários do componente físico (PCS) e do componente mental (MCS) de QVRS foram similares entre os grupos raciais no presente estudo. No Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) os escores de efeito da doença renal e carga da doença renal foram superiores a quatro pontos em negros que em brancos americanos em análises com extensivos ajustes para variáveis sociodemográficas e comorbidades [7]. Estas diferenças em escores de QVRS superiores a quatro pontos são consideradas clinicamente relevantes[8]. Os dados do DOPPS também mostraram maiores escores de QVRS em negros que em brancos no PCS e MCS.

Não é possível concluir sobre as razões para as diferenças observadas nas comparações raciais de QVRS entre pacientes tratados por HDM nos Estados Unidos e em Salvador. Os dados indicam, no entanto, que diferença na expressão do estado de saúde e da qualidade de vida entre populações são influenciados por elementos da cultura [9, 10]. É possível que estes fatores expliquem, pelo menos

parcialmente, as divergências nos resultados das comparações raciais em escores de QRVRS no presente estudo e no estudo desenvolvido nos Estados Unidos. É importante notar que, diferente da população dos Estados Unidos os negros e miscigenados representam a grande maioria da população de Salvador. Os traços da ascendência africana desempenham uma forte influência na cultura de Salvador[11]. Diferente do que é observado nos Estados Unidos, os negros e miscigenados representam a maioria da população de Salvador. O percentual de mais de 80% de negros e miscigenados na amostra do PROHEMO reflete as características raciais da população de Salvador[12].

Diferente da ausência de diferenças raciais nas comparações de escores dos componentes efeito da doença renal, carga da doença renal, PCS e MCS um menor escore na escala satisfação com o tratamento foi observado em negros que os brancos no presente estudo. A diferença entre negros e brancos no escore da escala satisfação com o tratamento foi superior a quatro pontos em análise por regressão linear com ajustes para idade e meses em diálise. É interessante observar que os resultados das comparações entre negros e brancos no escore de satisfação com o tratamento no presente estudo foram similares ao observado em programa de HDM nos Estados Unidos[7]. Apesar dos negros americanos referirem melhor QVRS do que os brancos, eles referiram menor satisfação com o tratamento recebido. A menor satisfação com o cuidados de saúde referida pelos negros do que pelos brancos nos Estados Unidos não se restringem ao tratamento por hemodiálise. Os dados de um inquérito nacional sobre uso do sistema de saúde nos Estados Unidos mostraram que os negros eram mais insatisfeitos com os médicos de modo geral e com os cuidados recebidos nos hospitais[13]. As diferenças raciais na satisfação com o tratamento foram observadas em todas as classes econômicas. Mais estudos serão necessários para identificar as razões para a menor satisfação com o tratamento em negros do que em brancos observada no presente estudo e no estudo norte americano.

Desnutrição é um fator potencialmente modificável com elevada prevalência em pacientes em HDM[14]. Assim como a QVRS e a sobrevida, o estado nutricional do paciente é um importante

indicador da qualidade do tratamento em pacientes em programa de hemodiálise[15]. Tem sido observado um número crescente de publicações avaliando associações de escores nutricionais com eventos clínicos em pacientes em HDM[16-20]. Um dos instrumentos nutricionais mais usados nos estudos em HDM é o *manutrition-inflammation score* (MIS) [17, 18, 21, 22]. O MIS é determinado pela soma de escores de 10 componentes que representam diferentes aspectos do binômio nutrição e inflamação. Estudos desenvolvidos fora do Brasil têm mostrado que pacientes em HDM com valores mais elevado do MIS referem, em geral, pior QVRS, mais sintomas depressivos e apresentam menor sobrevida[17, 18]. Os estudos que investigaram associações do MIS com eventos foram desenvolvidos em populações com predomínio de pacientes brancos. Os dados do estudo PROHEMO desenvolvido em Salvador também mostraram associações de valores mais altos do MIS com pior QVRS, maiores níveis de sintomas depressivos e maior mortalidade. Uma contribuição adicional do PROHEMO para o conhecimento na área de nutrição em pacientes com HDM foi a demonstração que as associações do MIS com eventos são também aplicáveis a populações com fortes traços da ancestralidade africana. No entanto, de acordo com resultados do PROHEMO os componentes do MIS associados com mortalidade não são os mesmos associados com QVRS e sintomas de depressão. Os componentes do MIS associados com mortalidade foram mudança no peso, comorbidade, perda (ou desgaste) muscular e albumina. Contrariamente, sintomas gastrointestinais e capacidade funcional não mostraram evidência de associação com mortalidade mas foram fortemente associados tanto com QVRS e sintomas depressivos. O escore global do MIS mostrou fortes associações tanto com mortalidade quanto com os eventos referidos pelos pacientes, ou seja, QVRS e sintomas depressivos.

Os dados indicam que MIS é um instrumento nutricional útil para identificar pacientes com elevado risco de eventos adversos. A limitação do MIS para o uso mais amplo em unidades de diálise é devido ao fato que a avaliação dos 10 itens requer expertise em nutrição renal para assegurar acurácia das medidas. Em estudos anteriores do PROHEMO usando amostra predominante composta por pacientes prevalentes em tratamento por HDM de 2007 a 2009 foi mostrado que a avaliação da força da preensão palmar (FPP) com um dinamômetro apresentou correlação com o MIS e mostrou

poder preditivo para mortalidade tanto em homens quanto mulheres[23, 24]. Estes resultados têm aparentemente fomentado um crescente interesse de pesquisadores pelo uso do FPP como instrumento nutricional em pacientes como doença renal crônica[25-28]. Em contraste com MIS, a força de preensão palmar medida por dinamômetro pode ser mais facilmente aplicável na prática com pacientes por ser uma medida simples, objetiva e fácil de ser usada à beira do leito[29]. Os dados indicam que assim como MIS, a FPP pode ajudar a identificar pacientes em MHD com maior risco defeitos [30]. Deve ser observado, no entanto, a grande variação da força da preensão palmar entre homens e mulheres e entre pessoas de diferentes faixas de idade[31].

Em um dos trabalhos da tese usamos como variável preditora de mortalidade a força da preensão palmar categorizada em dois níveis de acordo com a mediana de medidas específicas para o sexo e idade de pacientes com menos de 6 meses em dialise. Adicionalmente avaliamos o percentual da mortalidade associada com a FPP que era devido a comorbidades e indicadores nutricionais. Como mostrado nos resultados da regressão de Cox com ajustes para covariaveis, a mortalidade foi mais de duas vezes maior em pacientes com FPP inferior a mediana específica para sexo e idade. A redução da força de associação inversa entre FPP e mortalidade após inclusão de variáveis nutricionais no modelo de Cox indica que a presença de desnutrição explica parte da mortalidade associada com menor FPP. O trabalho também adiciona informação ao conhecimento ao mostrar evidência que a forte associação entre nível mais baixo de FPP com maior risco de morte em pacientes incidentes em HDM se aplica para homens e mulheres e pacientes de diferentes faixas de idade.

Limitações metodológicas dos estudos que compõem a tese devem ser consideradas. Como os trabalhos foram baseados em estudos observacionais não é possível concluir se as associações observadas são causais. Também não é possível determinar as direções de associações com qualidade de vida e sintomas de depressão por terem sido avaliadas transversalmente. O elevado percentual de falta de dados para algumas variáveis dificultou ajustes mais detalhados para efeitos de confusão. A falta de dados para determinar o *malnutrition-inflammation score* (MIS) de alguns pacientes é

explicado pelo fato que vários componente do MIS não fazem parte dos exames de rotina de avaliação dos pacientes e exigem *expertise* em nutrição renal para a coleta. Como as coletas da FPP foram iniciadas dois anos após o inicio do estudo os dados da FPP não estavam disponíveis para as análises de um percentual de pacientes que entraram na coorte do PROHEMO em 2005 e 2006.

Após a inclusão de comorbidades e indicadores nutricionais a associação da FPP com mortalidade reduziu, mas persistiu uma associação residual. A falta de dados da gravidade das comorbidades e avaliação incompleta do estado nutricional com o uso dos indicadores convencionais são possíveis explicações para a persistência de associação entre FPP e mortalidade após os extensivos ajustes para covariáveis. Em verdade nenhuma medida nutricional é capaz de prover completa avaliação do estado nutricional do pacientes em hemodiálise de manutenção sendo necessário um painel de indicadores [32]. Outros indicadores, por exemplo massa gordurosa e massa magra medida por bioimpedância[33], devem ser incluídos em pesquisas futuras visando ampliar a avaliação nutricional de pacientes em HDM. Em adição à presença da comorbidade, a gravidade da comorbidade deve ser também avaliada como possível explicação para a associação entre FPP e mortalidade em pacientes em HDM. Não foi possível investigar se as associações de medidas nutricionais com mortalidade variavam com a causa de morte. Contudo, estudos prévios sugerem que a mortalidade associada com medidas nutricionais é principalmente causada por doença cardiovascular [34].

Como os pacientes apresentam características demográficas muito peculiares e o presente estudo foi conduzido em clinicas de diálise de uma única cidade não podemos estar certos se os resultados podem ser generalizados para outras populações de pacientes. A população de Salvador tem características raciais únicas. Como mostrado mais de 80% dos pacientes eram não brancos.

CONCLUSÕES

- O *malnutrition inflammation score* (MIS) demonstrou ser efetivo em predizer o risco de morte mais precoce, identificar pacientes com níveis mais baixos de qualidade de vida relacionada à saúde e maior probabilidade de depressão em uma população de forte traços da ancestralidade africana.

- Os resultados dos trabalhos da tese oferecem suporte adicional para o uso de instrumentos que combinem diversos componentes nutricionais como o MIS para predizer eventos adversos em pacientes em hemodiálise de manutenção (HDM).

- Uma medida simples de estado nutricional como a força da preensão palmar (FPP) determinada por um dinamômetro foi fortemente associada com a mortalidade em homens e mulheres e pacientes de diferentes faixas de idade em tratamento por hemodiálise.

- Os resultados sugerem que a elevada prevalência de comorbidades e redução do estado nutricional explicam parte da associação inversa entre FPP e mortalidade em pacientes em HDM.

- Em discordância com resultados de estudos desenvolvidos nos Estados Unidos e Reino Unidos os dados PROHEMO não apoiam uma maior mortalidade em brancos do que em não brancos tratados por HDM em Salvador.

- Também em discordância com resultados de estudos desenvolvidos nos Estados Unidos os dados PROHEMO não apoiam uma melhor QVRS em não brancos do que em pacientes brancos tratados por HDM em Salvador.

- Os dados indicam que os pacientes negros em programa de hemodiálise de manutenção em Salvador expressam maior grau de insatisfação com o tratamento recebido. Este dado é similar ao relatado em trabalho desenvolvido nos Estados Unidos.

REFERÊNCIAS

1. Price DA, Owen WF, Jr. African-Americans on maintenance dialysis: a review of racial differences in incidence, treatment, and survival. Adv Ren Replace Ther. 1997;4(1):3-12.

2. Agodoa L, Eggers P. Racial and ethnic disparities in end-stage kidney failure-survival paradoxes in African-Americans. Semin Dial. 2007;20(6):577-85.

3. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Norris KC. Racial survival paradox of dialysis patients: robust and resilient. Am J Kidney Dis. 2012;60(2):182-5.

4. Yan G, Norris KC, Yu AJ, Ma JZ, Greene T, Yu W, et al. The Relationship of Age, Race, and Ethnicity with Survival in Dialysis Patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2013.

5. Noori N, Kovesdy CP, Dukkipati R, Feroze U, Molnar MZ, Bross R, et al. Racial and ethnic differences in mortality of hemodialysis patients: role of dietary and nutritional status and inflammation. Am J Nephrol. 2011;33(2):157-67.

6. Cole N, Bedford M, Cai A, Jones C, Cairns H, Jayawardene S. Black ethnicity predicts better survival on dialysis despite greater deprivation and co-morbidity: a UK study. Clin Nephrol. 2014;82(2):77-82.

7. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Satayathum S, McCullough K, Pifer T, Goodkin DA, et al. Health-related quality of life and associated outcomes among hemodialysis patients of different ethnicities in the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis. 2003;41(3):605-15.

8. Samsa G, Edelman D, Rothman ML, Williams GR, Lipscomb J, Matchar D. Determining clinically important differences in health status measures: a general approach with illustration to the Health Utilities Index Mark II. Pharmacoeconomics. 1999;15(2):141-55.

9. Zola IK. Culture and symptoms--an analysis of patients' presenting complaints. Am Sociol Rev. 1966;31(5):615-30.

10. Waza K, Graham AV, Zyzanski SJ, Inoue K. Comparison of symptoms in Japanese and American depressed primary care patients. Fam Pract. 1999;16(5):528-33.

11. Viana Filho L. O Negro na Bahia. São Paulo: Instituto Nacional do Livro; 1976. 152 p.

12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Síntese de indicadores sociais: Uma análise das condições de vida da população brasileira 2009. http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/monografias/GEBIS%20-%20RJ/sintese_indic/indic_sociais2009.pdf. Accessed July 8, 2011.

13. Blendon RJ, Aiken LH, Freeman HE, Corey CR. Access to medical care for black and white Americans. A matter of continuing concern. Jama. 1989;261(2):278-81.

14. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. Am J Kidney Dis. 2003;42(5):864-81.

15. Combe C, McCullough KP, Asano Y, Ginsberg N, Maroni BJ, Pifer TB. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): nutrition guidelines, indicators, and practices. Am J Kidney Dis. 2004;44(5 Suppl 2):39-46.

16. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. Am J Kidney Dis. 2001;38(6):1343-50.

17. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, Benner D, Pithia J, Colman S, et al. Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. Am J Kidney Dis. 2009;53(2):298-309.

18. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2001;38(6):1251-63.

19. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 1999;14(7):1732-8.

20. Beberashvili I, Azar A, Sinuani I, Yasur H, Feldman L, Averbukh Z, et al. Objective Score of Nutrition on Dialysis (OSND) as an alternative for the malnutrition-inflammation score in assessment of nutritional risk of haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(8):2662-71.

21. Koo JR, Yoon JW, Kim SG, Lee YK, Oh KH, Kim GH, et al. Association of depression with malnutrition in chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2003;41(5):1037-42.

22. Pifer TB, McCullough KP, Port FK, Goodkin DA, Maroni BJ, Held PJ, et al. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. Kidney Int. 2002;62(6):2238-45.

23. Silva LF, Matos CM, Lopes GB, Silveira Martins MT, Martins MS, Arias LU, et al. Handgrip Strength as a Simple Indicator of Possible Malnutrition and Inflammation in Men and Women on Maintenance Hemodialysis. J Ren Nutr. 2011;21(3):235-45.

24. Matos CM, Silva LF, Santana LD, Santos LS, Protasio BM, Rocha MT, et al. Handgrip strength at baseline and mortality risk in a cohort of women and men on hemodialysis: a 4-year study. J Ren Nutr. 2014;24(3):157-62.

25. Vogt BP, Borges MCC, Goes CR, Caramori JCT. Handgrip strength is an independent predictor of all-cause mortality in maintenance dialysis patients. Clin Nutr. 2016;35(6):1429-33.

26. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, Lindholm B, Barany P, Heimburger O, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(10):1720-8.

27. Pinto AP, Ramos CI, Meireles MS, Kamimura MA, Cuppari L. Impact of hemodialysis session on handgrip strength. J Bras Nefrol. 2015;37(4):451-7.

28. Kim JK, Kim SG, Oh JE, Lee YK, Noh JW, Kim HJ, et al. Impact of sarcopenia on long-term mortality and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. The Korean journal of internal medicine. 2017.

29. Heimburger O, Qureshi AR, Blaner WS, Berglund L, Stenvinkel P. Hand-grip muscle strength, lean body mass, and plasma proteins as markers of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start of dialysis therapy. Am J Kidney Dis. 2000;36(6):1213-25.

30. Wang AY, Sea MM, Ho ZS, Lui SF, Li PK, Woo J. Evaluation of handgrip strength as a nutritional marker and prognostic indicator in peritoneal dialysis patients. Am J Clin Nutr. 2005;81(1):79-86.

31. Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S. Grip and pinch strength: normative data for adults. Arch Phys Med Rehabil. 1985;66(2):69-74.

32. Kidney Disease Outcome Quality Initiative: Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. Am J Kidney Dis. 2000;35:S1-S140.

33. Marcelli D, Usvyat LA, Kotanko P, Bayh I, Canaud B, Etter M, et al. Body composition and survival in dialysis patients: results from an international cohort study. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(7):1192-200.

34. Fung F, Sherrard DJ, Gillen DL, Wong C, Kestenbaum B, Seliger S, et al. Increased risk for cardiovascular mortality among malnourished end-stage renal disease patients. Am J Kidney Dis. 2002;40(2):307-14.

PERSPECTIVAS DE NOVOS ESTUDOS

- Investigar se associações de indicadores nutricionais com mortalidade variam com as principais causas de morte em pacientes em HDM, ou seja, cardiovascular e infecciosa.

- Investigar se a gravidade da comorbidade e indicadores nutricionais não avaliados nos trabalhos da tese como a massa gordurosa e massa magra medida por bioimpedância explicam a associação da força de preensão palmar com mortalidade em pacientes em HDM.

- Investigar se fatores nutricionais estão associados com o controle de anemia e doença mineral ósseo em pacientes em HDM.

ANEXOS

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Com o intuito de encontrar formas de melhorar a qualidade do atendimento de pacientes que, como o(a) Senhor(a), são tratados (as) através de hemodiálise, um grupo de profissionais de Saúde da Universidade Federal da Bahia e de diversos centros de diálise, resolveram desenvolver um trabalho, denominado "Estudo Prospectivo do Prognóstico de Pacientes em Hemodiálise de Manutenção (PROHEMO)", para identificar fatores relacionados com o estado de saúde dessas pessoas. Pretendemos avaliar os dados de todos os pacientes adultos tratados por hemodiálise que concordem em participar do estudo.

Caso concorde em participar do estudo iremos analisar os seus dados clínicos e laboratoriais procurando correlacionar com o seu estado de saúde. Como alguns exames de sangue não são realizados logo após a coleta uma amostra será mantida congelada para posterior análise. Além dos exames de laboratório, o(a) Senhor(a) poderá ser avaliado(a) para verificar a função cardiovascular, a saúde bucal, o estado nutricional, a sua qualidade de vida e sua atividade física. Profissionais estarão disponíveis para ajudá-lo(a) a preencher questionários voltados para avaliar a sua qualidade de vida, estado nutricional e atividade física.

Os conhecimentos gerados pelo estudo trarão benefícios para o Senhor(a) ao fornecer subsídios aos profissionais das clinicas sobre o que é necessário para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e o tratamento de um modo geral.

O fato da sua participação neste estudo não lhe trará qualquer malefício, atraso ou interrupção do seu tratamento. A sua participação é voluntária e não interferirá no seu tratamento.

Os seus dados de identificação serão mantidos em sigilo e resguardados para fins de publicações do estudo em revistas científicas especializadas e de relatórios técnicos dirigidos para organizações de saúde e instituições científicas. O Senhor(a) poderá solicitar desligamento a qualquer momento, sem prejuízo para o seu tratamento.

Em cada clinica de diálise haverá um coordenador ou uma coordenadora com quem poderá manter contato para outras informações.

Segue na próxima página o termo para ser assinado por V. Sa., caso concorde em participar do estudo.

Eu _____ declaro ter sido informado(a) sobre o objetivo do trabalho **"Estudo Prospectivo do Prognóstico de Pacientes em Hemodiálise de Manutenção (PROHEMO)"**. Sei que o estudo visa a obtenção de informações para melhorar a assistência de pacientes tratados por hemodiálise porém no caso de decidir não participar do estudo não sofrerei qualquer tipo de prejuízo quanto a qualidade da assistência. Sei que os meus dados serão mantidos em sigilo, sendo utilizados, resguardando a minha identificação, para fins de publicações científicas em revistas especializadas e de relatórios técnicos dirigidos para organizações de saúde e instituições científicas

Além de ter acesso às **informações acima**, tive também a oportunidade de fazer perguntas para saber mais sobre o trabalho.

Salvador, ___/___/___

_____

Assinatura do paciente ou responsável

_____

Assinatura do(a) Profissional de Saúde

_____

Assinatura do Coordenador da Pesquisa

Parecer do CEP em 2015

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS- UFBA - HUPES

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo Prospectivo do Prognóstico de Pacientes em Hemodiálise de Manutenção - Fase 3 (Estudo PROHEMO)

Pesquisador: ANTONIO ALBERTO DA SILVA LOPES

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 38839014.0.0000.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.104.632

Data da Relatoria: 18/06/2015

Apresentação do Projeto:

O Estudo Prospectivo do Prognóstico de Pacientes em Hemodiálise de Manutenção (PROHEMO) vem sendo desenvolvido desde 2005 na cidade de Salvador. A nova fase do PROHEMO continuará voltada para eventos cardiovasculares, nutrição, inflamação, qualidade de vida, sintomas depressivos, sobrevida e hospitalização, com foco predominante nos pacientes adultos que iniciam hemodiálise de manutenção. A amostra será constituída por todos os pacientes novos em estágio final de doença renal com idade de 18 anos, que iniciem terapia renal de substituição por hemodiálise, que não estejam em trânsito na unidade de diálise e que concordem em participar do estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os objetivos específicos são os seguintes:

1. Estudar os pacientes logo após o inicio da hemodiálise de manutenção, visando identificar fatores associados com a qualidade de vida relacionada com saúde (QVRS), sintomas depressivos, distúrbios do metabolismo mineral, sobrevida, hospitalização, estado anatômico e funcional do coração (isquemia silenciosa, arritmias cardíacas e sofrimento do miocárdio), estado nutricional e de biomarcadores imunológicos e de inflamação (Proteína C reativa e diversas citocinas).
2. Investigar associações do estado anatômico/funcional do coração, fatores nutricionais, QVRS, variáveis sociodemográficas (raça, idade, sexo, classe econômica) com sobrevida e hospitalização.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS- UFBA - HUPES

Plataforma Brasil

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os pesquisadores acataram as recomendações do CEP e realizaram as devidas adequações no TCLE.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em _____/_____/_____ e ao término do estudo.

Situação: Projeto Aprovado.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

ESTUDO PROHEMO

Questionário de

Qualidade de Vida Relacionada com Saúde (QVRS)

Registro no Censo (**regcenso**):_____

Ordem(**ordemQV_f2**):_____

Data do Preenchimento (**dataQV_f2**): ____/____/____(dia/mês/ano)

Quem preencheu ou orientou o preenchimento (**preforQV_f2**): _____

Sexo do Paciente (**sexoQV_f2)** 1( )fem 2( )mas

Data Nascimento:(**datanasQV_f2**): ___/___/___(dia/mês/ano

Para a necessidade de possíveis checagens coloque aqui as Iniciais do nome do paciente _____
(Este dado não entra no banco de dados)

Observação:_____

Prezado Senhor ou Prezada Senhora

Esta pesquisa inclui uma ampla variedade de questões sobre sua saúde e sua vida. Nós estamos interessados em saber como você se sente sobre cada uma destas questões.

Sua Saúde

1. Em geral, você diria que sua saúde é: [Marque um X na caixa que descreve da melhor forma a sua resposta]

Excelente	**Muito Boa**	**Boa**	**Regular**	**Ruim**
1 ( )	2 ( )	3 ( )	4 ( )	5 ( )

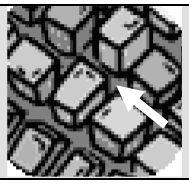
V1_*1*SF_f2

2. Comparada há um ano atrás, como você avaliaria sua saúde em geral agora?

Muito melhor agora do que há um ano atrás	Um pouco melhor agora do que há um ano atrás	Aproximada-mente igual há um ano atrás	Um pouco pior agora do que há um ano atrás	Muito pior agora do que há um ano atrás
1 ( )	2 ( )	3 ( )	4 ( )	5 ( )

V2_*2*SF_f2

3. Os itens seguintes são sobre atividades que você pode realizar durante um dia normal. Seu estado de saúde atual o dificulta a realizar estas atividades? Se sim, quanto?[Marque um (X) em cada linha.]

		Sim, dificulta **muito**	**Sim**, dificulta **um pouco**	**Não**, não dificulta **nada**	
(a)	Atividades que requerem muito esforço, como corrida, levantar objetos pesados, jogar uma partida de futebol	1( )	2( )	3( )	V3_***3a***SF_f2
(b)	Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, varrer o chão, jogar boliche, ou caminhar mais de uma hora)	1( )	2( )	3( )	V4_**3b**SF_f2
(c)	Levantar ou carregar compras de supermercado	1( )	2( )	3( )	V5_***3c***SF_f2
(d)	Subir vários lances de escada	1( )	2( )	3( )	V6_***3d***SF_f2
(e)	Subir um lance de escada	1( )	2( )	3( )	V7_***3e***SF_f2
(f)	Inclinar-se, ajoelhar-se, ou curvar-se	1( )	2( )	3( )	V8_***3f***SF_f2
(g)	Caminhar mais do que um quilômetro	1( )	2( )	3( )	V9_***3g***SF_f2
(h)	Caminhar passando por várias quadras (quarteirões)	1( )	2( )	3( )	V10_***3h***SF_f2
(i)	Caminhar de uma esquina a outra 	1( )	2( )	3( )	V11_***3i***SF_f2
(j)	Tomar banho ou vestir-se	1( )	2( )	3( )	V12_***3j***SF_f2

4. Durante as 4 últimas semanas, você tem tido algum dos problemas seguintes com seu trabalho ou outras atividades habituais, devido a sua saúde física?

	Sim	Não	
(a) Você reduziu a quantidade de tempo que passa trabalhando ou em outras atividades	1( )	2( )	*V13_**4a**SF*_f2
(b) Fez menos coisas do que gostaria	1( )	2( )	*V14_**4b**SF*_f2
(c) Sentiu dificuldade no tipo de trabalho que realiza ou outras atividades	1( )	2( )	*V15_**4cSF***_f2
(d) Teve dificuldade para trabalhar ou para realizar outras atividades (p.ex, precisou fazer mais esforço)	1( )	2( )	*V16_**4dSF***_f2

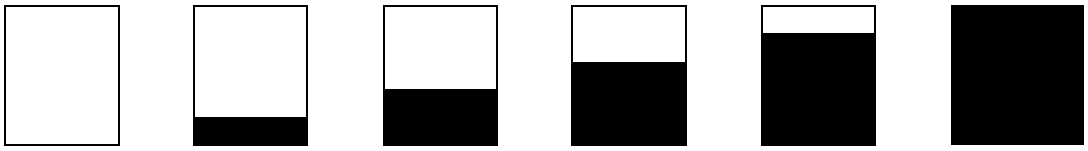
5. Durante as 4 últimas semanas, você tem tido algum dos problemas abaixo com seu trabalho ou outras atividades de vida diária devido a alguns problemas emocionais (tais como sentir-se deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não	
(a) Você reduziu a quantidade de tempo que passa trabalhando ou em outras atividades	1( )	2( )	V17_***5a***SF_f2
(b) Fez menos coisas do que gostaria	1( )	2( )	V18_**5B**SF_f2
(c) Trabalhou ou realizou outras atividades com menos atenção do que de costume	1( )	2( )	V19_***5c***SF_f2

6. Durante as 4 últimas semanas, até que ponto os problemas com sua saúde física ou emocional interferiram com atividades sociais normais com família, amigos, vizinhos, ou grupos?

Nada	Um pouco	Moderadmente	Bastante	Extremamente	
1 ( )	2 ( )	3 ( )	4 ( )	5 ( )	V20_***6***SF_f2

7. Quanta dor no corpo você sentiu durante as 4 últimas semanas?



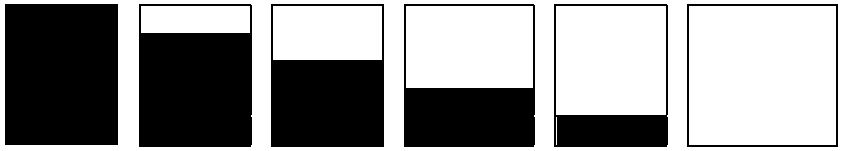
Nenhuma	Muito Leve	Leve	Moderada	Intensa	Muito Intensa	
1 ( )	2 ( )	3 ( )	4 ( )	5 ( )	6 ( )	V21_***7***SF_f2

8. Durante as 4 últimas semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho habitual (incluindo o trabalho fora de casa e o trabalho em casa)?

Nada	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente	
1 ( )	2 ( )	3 ( )	4 ( )	5 ( )	V22_8SF_f2

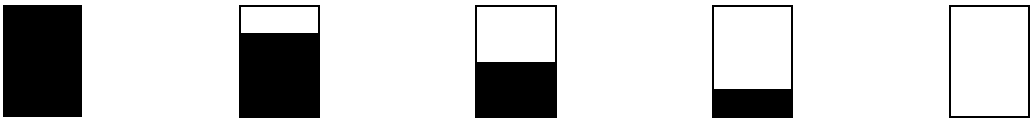
9. As próximas questões são sobre como você se sente e como as coisas tem acontecido com você durante as 4 últimas semanas. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da forma como você tem se sentido.

Durante as últimas semanas quanto tempo você sentiu cada uma das experiências abaixo?



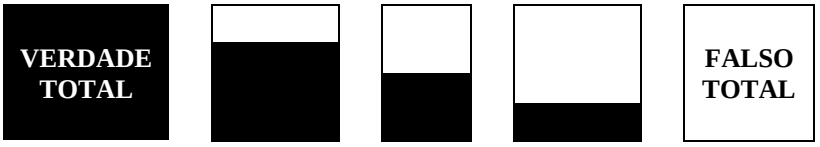
	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma parte do tempo	Nenhum momento	
(a) Você se sentiu cheio de vida?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	6( )	V23_***9a***SF_f2
(b) Você se sentiu uma pessoa muito nervosa	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	6( )	V24_***9b***SF_f2
(c) Você se sentiu tão "para baixo" que nada conseguia anima-lo	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	6( )	V25_***9c***SF_f2
(d) Você se sentiu calmo e tranquilo?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	6( )	V26_***9d***SF_f2
(e) Você teve muita energia?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	6( )	V27_***9e***SF_f2
(f) Você se sentiu desanimado e deprimido?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	6( )	V28_***9f***SF_f2
(g) Você se sentiu esgotado (muito cansado)?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	6( )	V29_***9g***SF_f2
(h) Você se sentiu uma pessoa feliz?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	6( )	V30_***9h***SF_f2
(i) Você se sentiu cansado?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	6( )	V31_***9i***SF_f2

10. Durante as 4 últimas semanas, por quanto tempo os problemas de sua saúde física ou emocional interferiram com suas atividades sociais, como visitar seus amigos, parentes, etc.



Todo o tempo 1 ( )	**A maior parte do tempo** 2 ( )	**Alguma parte do tempo** 3 ( )	**Pequena parte do tempo** 4 ( )	**Nenhum momento** 5 ( )	V32_***10***SF

11. Por favor, escolha a resposta que melhor descreve até que ponto cada uma das seguintes declarações é verdadeira ou falsa

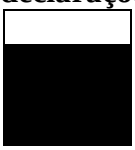
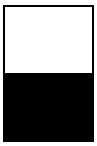
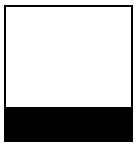


	Sem dúvida verdadeiro	Geralmente verdadeiro	Não sei	Geralmente falso	Sem dúvida falso	
(a) Parece que eu fico doente com mais facilidade do que outras pessoas	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V33_***11a***SF_f2
(b)Eu me sinto tão saudável quanto qualquer pessoa que conheço	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V34_***11b***SF_f2
(c) Acredito que minha saúde vai piorar	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V35_***11c***SF_f2
(d)Minha saúde está excelente	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V36_***11d***SF_f2

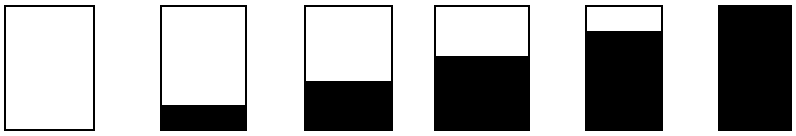
As Perguntas Seguintes São Mais Relacionadas coma Sua Doença Renal

Sua Doença Renal

12. Até que ponto cada uma das seguintes declarações é verdadeira ou falsa para você?

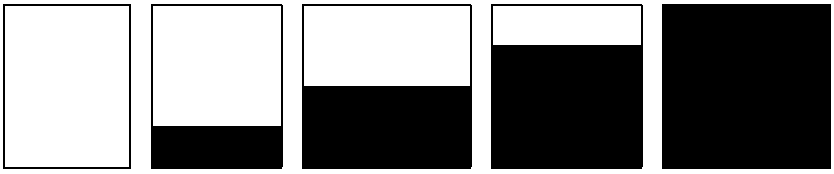
	Sem dúvida verdadeiro	 Geralmente verdadeiro	 Não sei	 Geralmente falso	Sem dúvida falso	
(a) Minha doença renal interfere demais com a minha vida	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V37_***12a***R_f2
(b)Muito do meu tempo é gasto com minha doença renal	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V38_***12b***R_f2
(c)Eu me sinto decepcionado ao lidar com minha doença renal	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V39_***12c***R_f2
(d)Eu me sinto um peso para minha família	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V40_***12d***R_f2

13. Estas questões são sobre como você se sente e como tem sido sua vida nas 4 últimas semanas. Para cada questão, por favor assinale a resposta que mais se aproxima de como você tem se sentido. Quanto tempo durante as 4 últimas semanas teve as seguintes experiências?



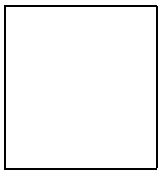
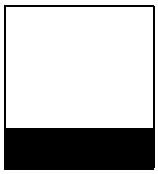
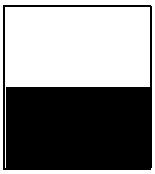
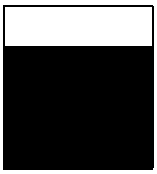
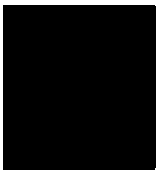
	Nenhum momento	Uma pequena parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma boa parte do tempo	A maior parte do tempo	Todo o tempo	
(a) Você se isolou (se afastou) das pessoas ao seu redor?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	6( )	*V41_**13a***R_f2
(b) Você demorou para reagir às coisas que foram ditas ou aconteceram?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	6( )	*V42_**13b***R_f2
(c) Você se irritou com as pessoas próximas?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	6( )	V43_***13c***R_f2
(d) Você teve dificuldade para concentrar-se ou pensar?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	6( )	V44_***13d***R_f2
(e) Você se relacionou bem com as outras pessoas?.	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	6( )	V45_***13e***R_f2
(f) Você se sentiu confuso?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	6( )	V46_***13f***R_f2

14. Durante as 4 últimas semanas, quanto você se incomodou com cada um dos seguintes problemas?

	Não me incomo de forma alguma	**Fiquei um pouco incomo-dado**	**Incomodei-me de forma moderada**	**Muito incomo-dado**	**Extrema-mente incomo-dado**	
						
(a) Dores musculares?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V47_14aR_f2
(b) Dor no peito?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V48_14bR_f2
(c) Cãibras?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V49_14cR_f2
(d) Coceira na pele?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V50_14dR_f2
(e) Pele seca?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V51_14eR_f2
(f) Falta de ar?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V52_14fR_f2
(g) Fraqueza ou tontura?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V53_14gR_f2
(h) Falta de apetite?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V54_14hR_f2
(i) Esgotamento (muito cansaço)?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V55_14iR_f2
(j) Dormência nas mãos ou pés?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V56_14jR_f2
(k) Vontade de vomitar ou indisposição estomacal	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V57_14jR_f2
(l) Problemas com sua via de acesso para hemodiálise (fístula ou cateter)	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V58_14lR_f2

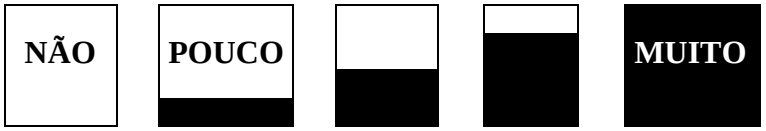
Efeitos da Doença Renal em Sua Vida Diária

15. Algumas pessoas ficam incomodadas com os efeitos da doença renal em suas vidas diárias, enquanto outras não. Até que ponto a doença renal lhe incomoda em cada uma das seguintes áreas?

	Não incomoda nada	Incomoda um pouco	Incomoda de forma moderada	Incomoda muito	Incomoda extrema-mente	
						
(a) Limitação de líquido?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V59_15aR_f2
(b)Limitação alimentar?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V60_15bR_f2
(c) Sua capacidade de trabalhar em casa?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V61_15cR_f2
(d) Sua capacidade de viajar?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V62_15dR_f2
(e) Depender dos médicos e outros profissionais da saúde?.	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V63_15eR_f2
(f) Estresse ou preocupações causadas pela doença renal?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V64_15fR_f2
(g)Sua vida sexual?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V65_***15g***R_f2
(h)Sua aparência pessoal?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	V66_***15h***R_f2

As próximas três questões são pessoais e estão relacionadas à sua atividade sexual, mas suas respostas são importantes para o entendimento do impacto da doença renal na vida das pessoas.

16. Você teve alguma atividade sexual nas <u>4 últimas semanas</u>?	Não **1 ( )**	Sim **2( )**	V67_16R_f2
Se a sua resposta é não, então pule, por favor, para a questão 17 e se a sua resposta é sim, então responda, por favor, as duas questões que seguem sobre satisfação e excitação sexual.			



	Nenhum problema	Pouco problema	Um problema	Muito problema	Problema enorme	
(a) Nas últimas 4 semanas você teve problema em ter satisfação sexual?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	*V68_16aR*_f2
(b)Nas últimas 4 semanas você teve problema em ficar sexualmente excitado(a)?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	*V69_16bR*_f2

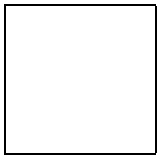
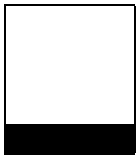
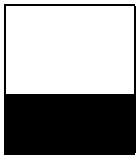
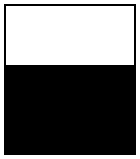
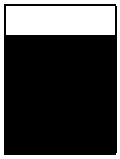
17. Para a questão seguinte, por favor avalie seu sono, usando uma escala variando de 0, (representando "muito ruim") a 10, (representando "muito bom"). Se você acha que seu sono está meio termo entre "muito ruim" e "muito bom," por favor marque um X abaixo do número 5. Se você acha que seu sono está em um nível melhor do que 5, mas não chega a ser muito bom, marque um X abaixo do que achar mais correto que pode ser o 6 ou 7 ou 8 ou 9. Se você acha que seu sono está pior do que 5, mas não chega a ser muito ruim, marque um X abaixo do que achar mais correto que pode ser o 4 ou 3 ou 2 ou 1.

Em uma escala de 0 a 10, como você avaliaria seu sono em geral? [Marque um X abaixo do número.] *V70_17R*_f2

Muito ruim **Muito bom**

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
( )	**( )**	**( )**	**( )**	**( )**	**( )**	**( )**	**( )**	**( )**	**( )**	**( )**

18. Com que frequência (ou por quanto tempo) durante as 4 últimas semanas você enfrentou algum dos problemas?

	Nenhum momento	Uma pequena parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma boa parte do tempo	A maior parte do tempo	Todo o tempo	
							
(a) Acordou durante a noite e teve dificuldade para voltar a dormir?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	6( )	*V71_18aR*_f2
(b) Dormiu pelo tempo necessário?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	6( )	*V72_18bR*_f2
(c) Teve dificuldade para ficar acordado durante o dia?	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	6( )	*V73_18cR*_f2

19. Em relação à sua família e amigos, até que ponto você está insatisfeito ou satisfeito nos seguintes aspectos?

	MUITO INSATISFEITO	INSATISFEITO	SATISFEITO	MUITO SATISFEITO	
(a) A quantidade de tempo que você passa com sua família e amigos?	1( )	2( )	3( )	4( )	*V74_19aR*_f2
(b) O apoio que você recebe de sua família e amigos?	1( )	2( )	3( )	4( )	*V75_19bR*_f2

20. Durante as 4 últimas semanas, você recebeu dinheiro para trabalhar (*trabalho remunerado*)?

Sim	Não	
1( )	2( )	*V76_20R*_f2

21. Sua saúde o impossibilitou de exercer algum trabalho pago (*trabalho remunerado*)?

Sim	Não	
1( )	2( )	*V77_21R*_f2

22. No geral como você avaliaria a sua saúde?
Qual a nota de zero a dez que você atribui a sua saúde de um modo geral?

A pior possível (tão ruim ou ipor do que estar morto)			**Meio termo entre pior e melhor**							**A melhor possível**
0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
( )	**( )**	**( )**	**( )**	**( )**	**( )**	**( )**	**( )**	**( )**	**( )**	**( )**

V78_22R_f2

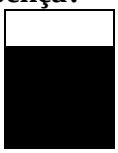
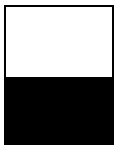
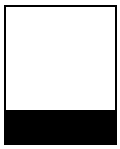
Satisfação Com o Tratamento

23. Pense a respeito dos cuidados que você recebe na diálise. Em termos de satisfação, como você classificaria a amizade e o interese deles demonstrado em você como pessoa?

Muito ruim 1 ( )	Ruim 2 ( )	Regular 3 ( )	Bom 4 ( )	Muito bom 5 ( )	Excelente 6 ( )	**O melhor** 7 ( )

V79_23R_f2

24. Nas duas perguntas que seguem responda se o pessoal da diálise tem encorajado você a ser independente e lidar com a sua doença?

	VERDADE TOTAL				**FALSO TOTAL**	
	Com certeza encorajou	**Acho que** encorajou	**Tenho dúvida** se encorajou	**Acho que não** encorajou	**Com certeza não** encorajou	
(a) O pessoal da diálise me encorajou a ser o (a) mais independente possível	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	*V80_24aR_f2*
(b)O pessoal da diálise ajudou-me a lidar com minha doença renal	1( )	2( )	3( )	4( )	5( )	*V81_24bR_f2*

Obrigado por responder estas questões!

Questionário de Sintomas de Depressão

ESTUDO PROHEMO FASE II– Questionário CES-D

DURANTE A ÚLTIMA SEMANA : **(Todas as 20 perguntas abaixo se referem ao que sentiu na última semana)**	**Raramente (menos que 1 dia)**	**Durante pouco tempo (1 ou 2 dias)**	**Durante um tempo moderado (de 3 a 4 dias)**	**Durante a maior parte do tempo (de 5 a 7 dias**	
01. Senti-me incomodado com coisas que habitualmente não me incomodam	( )	( )	( )	( )	01
02. Não tive vontade de comer, tive pouco apetite	( )	( )	( )	( )	02
03. Senti não conseguir melhorar meu estado de ânimo mesmo com a ajuda de familiares e amigos	( )	( )	( )	( )	03
04. Senti-me, comparando-me às outras pessoas, tendo tanto valor quanto a maioria delas	( )	( )	( )	( )	04
05. Senti dificuldade em me concentrar no que estava fazendo	( )	( )	( )	( )	05
06. Senti-me deprimido	( )	( )	( )	( )	06
07. Senti que tive de fazer esforço para dar conta das minhas tarefas habituais	( )	( )	( )	( )	07
08. Senti-me otimista com relação ao futuro	( )	( )	( )	( )	08
09. Considerei que a minha vida tinha sido um fracasso	( )	( )	( )	( )	09
10. Senti-me amedrontado	( )	( )	( )	( )	10
11. Meu sono não foi repousante	( )	( )	( )	( )	11
12. Estive feliz	( )	( )	( )	( )	12
13. Falei menos que o habitual	( )	( )	( )	( )	13
14. Senti-me sozinho	( )	( )	( )	( )	14
15. As pessoas não foram amistosas comigo	( )	( )	( )	( )	15
16. Aproveitei minha vida	( )	( )	( )	( )	16
17. Tive crises de choro	( )	( )	( )	( )	17
18. Senti-me triste	( )	( )	( )	( )	18
19. Senti que as pessoas não gostavam de mim	( )	( )	( )	( )	19
20. Não consegui levar adiante minhas coisas	( )	( )	( )	( )	20