

Causas de óbitos em pacientes renais crônicos em programa dialítico*

Causes of death in chronic kidney dialysis patients

Luis Alberto Batista Peres¹, Tiemi Matsuo², Hi Kyung Ann³, Maurício T. A Camargo³, Noris R. S. Rohde³, Vanessa S. M. Uscocovich⁴, Álvaro Ferdinando Scremin⁵, Andressa Maria de Oliveira⁵, Bruna Lunardi Dal Bello⁵, Camila Garcia Sommer⁵, Denise Cardoso dos Santos⁵, Eduardo de Toni Vieira⁵

*Recebido da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, PR.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A terapia de diálise e uremia pode contribuir para a aterosclerose em pacientes de diálise. Conta-se quase 40% do total de óbitos de causa cardíaca entre os pacientes que recebem terapia de substituição renal. O objetivo deste estudo foi avaliar as causas de óbito em uma unidade de diálise nos últimos 10 anos.

MÉTODO: Estudo epidemiológico retrospectivo. Foram revisados prontuários de pacientes que foram submetidos à diálise e que evoluíram para óbito. Para comparar as variáveis foram utilizados os testes do Qui-quadrado, Mann-Whitney e o Exato de Fisher. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS: A idade média desses pacientes foi de $57,3 \pm 14,6$ anos e houve predomínio do sexo masculino (64%). A principal causa de óbito foi cardiovascular (66%).

CONCLUSÃO: Um melhor entendimento dos fatores de risco cardiovasculares, abordagem diagnóstica e terapêutica são chaves fundamentais para desenvolver estratégias para reduzir a mortalidade por doenças cardiovasculares entre estes pacientes.

Descritores: Causas de morte, Diálise, Falência renal crônica, Mortalidade.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Dialysis therapy and factors uremic may contribute to the atherosclerosis in dialysis patients. Cardiac death accounts for almost 40% of total deaths among patients who receive renal replacement therapy. The objective of this study is to evaluate causes of deaths in a dialytic in the last of ten years.

METHOD: This is a retrospective epidemiological study. We reviewed medical records of patients on dialysis and who died in the period mentioned above. To compare the variables were used: Chi-square, Mann-Whitney and Fishers Exact tests. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS: Mean age of this patient was 57.3 ± 14.6 years and 64% of them were male. The main cause of death was cardiovascular disease (66%).

CONCLUSION: A better understanding of cardiovascular risk factors, diagnostic approach and management are central keys to develop strategies to reduce cardiovascular mortality among those patients.

Keywords: Cause of death, Dialysis, Kidney disease, Mortality.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) em estágio avançado em programa dialítico apresenta elevada mortalidade. A causa cardiovascular contribui com mais de 50% de todas as causas nesta população^{1,2}. Outras causas descritas incluem a sepse, as neoplasias e a desnutrição, além daquelas sem causa definida, ditas indeterminadas³. Pacientes com DRC renal crônica avançada apresentam elevado risco cardiovascular. Óbitos de causa cardiovascular são responsáveis por quase 40% do total de óbitos entre pacientes que são submetidos à terapia renal substitutiva, sendo o infarto agudo do miocárdio (IAM) responsável por aproximadamente 20% dos óbitos de causa cardiovascular⁴⁻⁶.

Além da alta prevalência de fatores de risco cardiovascular tradicionais como diabetes *mellitus* e hipertensão arterial, estes pacientes apresentam os fatores de risco relacionados à uremia, como a hiperfibrinogenemia, a hiperhomocisteinemia, a hipouricemia, a hiperleptinemia, as anormalidades da lipoproteína A e do genótipo relacionado à apolipoproteína E⁷⁻¹⁰. Alguns fatores considerados de risco na população geral têm sido considerados protetores na população em diálise, como a obesidade, hiperuricemia e hiperlipidemia, fenômeno chamado de epidemiologia reversa¹¹.

1. Nefrologista da Renalclin Oeste Ltda; Professor Adjunto de Nefrologia do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná e do Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz. Cascavel, PR, Brasil

2. Professora Associada do Departamento de Estatística. Universidade Estadual de Londrina (UEL). Londrina, PR, Brasil

3. Nefrologista da Renalclin Oeste Ltda. Cascavel, PR, Brasil

4. Nefrologista da Renalclin Oeste Ltda; Professora de Nefrologia do Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz. Cascavel, PR, Brasil

5. Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Cascavel, PR, Brasil

Apresentado em 06 de agosto de 2010

Aceito para publicação em 22 de novembro de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Luis Alberto Batista Peres

R. São Paulo, 769/901 – Centro

85801-020 Cascavel, PR.

E-mail: peres@certto.com.br

As causas de óbito de pacientes em programa dialítico são comparáveis à da população geral de idosos¹². Os mecanismos propostos para a elevada mortalidade destes pacientes são: aterogênese acelerada, disfunção endotelial, inflamação, desnutrição, estresse oxidativo, dislipidemia, hiperhomocisteinemia, dentre outros¹³⁻¹⁵.

O objetivo deste estudo foi analisar as principais causas de óbitos em um serviço de diálise do oeste do Paraná nos últimos 10 anos.

MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) (Parecer nº 157/2009-CEP), realizou-se estudo retrospectivo, analisando-se os prontuários de todos os pacientes renais crônicos que foram a óbito em tratamento dialítico no Serviço de Terapia Renal da Renalclin, que atende a demanda de pacientes oriundos da área de abrangência da 10ª Regional de Saúde, que compreende 25 municípios do Paraná, no período de fevereiro de 2000 a fevereiro de 2010. Foram registrados os seguintes dados: modalidade dialítica, hemodiálise (HD) ou diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD), idade, sexo, cor, data de entrada e de saída do programa, motivo da saída e causas dos óbitos. Os dados foram armazenados em banco de dados do programa Microsoft Excel. As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio-padrão e comparadas pelo teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram expressas em porcentagem e comparadas pelo teste do Qui-quadrado ou Exato de Fisher conforme o tamanho da amostra. As frequências das causas de óbitos, modalidade dialítica e etiologia da DRC foram expressas em porcentagem. Quanto à idade na admissão os pacientes foram categorizados em dois grupos (\leq ou $>$ 65 anos) e em décadas. Os dados dos pacientes não sobreviventes foram comparados aos dos sobreviventes.

RESULTADOS

No referido período foram a óbito 174 pacientes, sendo 35 (20%) em CAPD e 139 (80%) em HD. A idade média dos pacientes no início do tratamento foi de $57,3 \pm 14,6$ anos (variando de 16 a 90 anos). Considerando-se como ponto de corte a idade de 65 anos no momento da admissão 125 (72%) pacientes apresentaram idade inferior ou igual a 65 anos e 49 (28%) pacientes idade superior a 65 anos. A idade média dos pacientes no momento do óbito foi de $59,1 \pm 14,5$ anos (variando de 16 a 91 anos). O sexo masculino e a cor branca predominaram em 112 (64%) e 144 (83%) pacientes, respectivamente. As principais etiologias da doença renal foram: diabetes *mellitus* em 68 (39%); hipertensão arterial em 65 (37%) e glomerulonefrite crônica em 16 (9%) pacientes. O tempo médio de seguimento foi de 21,6 meses. A tabela 1 apresenta os dados demográficos e as características destes pacientes. As principais causas de óbitos foram: cardiovascular em 114 (66%) e sepse em 37 (21%) pacientes. O gráfico 1 apresenta todas as causas de óbitos ocorridos e suas respectivas frequências.

Tabela 1 – Características demográficas, tipos de tratamento dialítico, etiologias da doença renal crônica e causas de óbitos em pacientes em programa dialítico nos últimos 10 anos.

Variáveis	Frequência	Porcentagem	Valor de p*
Idade na admissão			
\leq 65 anos	125	71,8	$< 0,0001$
$>$ 65 anos	49	28,2	
Sexo			
Masculino	112	64,4	0,0002
Feminino	62	35,6	
Cor			
Branca	144	82,8	$< 0,0001$
Negra	27	15,5	
Amarela	3	1,7	
Tratamento			
HD	139	79,9	$< 0,0001$
CAPD	35	20,1	
Causa da DRC			
DM	68	39,1	$< 0,0001$
HÁ	65	37,4	
GNC	16	9,2	
RP	7	4,0	
Outros	18	10,3	
Causa dos óbitos			
CV	114	65,5	$< 0,0001$
Sepse	37	21,3	
Indeterminada	13	7,5	
Outros	10	5,7	

HD = Hemodiálise; CAPD = Diálise peritoneal ambulatorial contínua; DRC = Doença renal crônica; DM = diabetes *mellitus*; HÁ = Hipertensão arterial; GNC = Glomerulonefrite crônica; CV = Cardiovascular

* Teste de Qui-quadrado

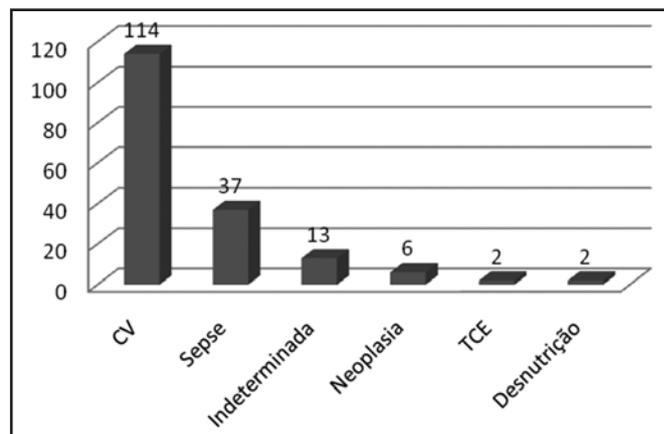


Gráfico 1 - Frequência das causas dos 174 óbitos nos pacientes renais crônicos em programa dialítico ao longo de 10 anos.

CV = Cardiovascular; TCE = Traumatismo cranioencefálico

Quando comparados os dois grupos de pacientes, tomando como ponto de corte na admissão a idade de 65 anos, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao sexo, cor, tipo de tratamento e causas de óbitos entre os dois grupos etários (Tabela 2). Quando se dividiu os pacientes por décadas quanto à idade no momento da admissão a sétima década predominou (Gráfico 2).

Tabela 2 – Categorização da faixa etária na admissão a um serviço de diálise dos pacientes renais crônicos que foram a óbito durante tratamento dialítico em um período de 10 anos.

Variáveis	≤ 65 anos	> 65 anos	Valor de p
Número de pacientes	125 (71,8%)	49 (28,2%)	
Idade média na entrada	51,2 ± 12,2	72,7 ± 6,8	< 0,0001*
Idade média no óbito	53,2 ± 12,3	74,0 ± 6,9	< 0,0001*
Tempo de seguimento médio (meses)	23,9 ± 23,6	15,7 ± 12,2	0,0228*
Sexo			
Masculino	75 (60%)	37 (75,5%)	0,0547†
Feminino	50 (40%)	12 (24,5%)	
Cor			
Branca	106 (84,8%)	38 (77,6%)	0,2344‡
Negra	18 (14,4%)	9 (18,4%)	
Amarela	1 (0,8%)	2 (4,1%)	
Tratamento			
HD	102 (81,6%)	37 (75,5%)	0,3674†
CAPD	23 (18,4%)	12 (24,5%)	
Causas de óbito			
CV	87 (69,6%)	27 (55,1%)	0,0809‡
Sepse	26 (20,8%)	11 (22,4%)	
Indeterminada	8 (6,4%)	5 (10,2%)	
Outros	4 (3,2%)	6 (12,2%)	

HD = Hemodiálise; CAPD = Diálise peritoneal ambulatorial contínua; CV = Cardiovascular.

* Teste de Mann-Whitney

† Teste de Qui-quadrado

‡ Teste Exato de Fisher

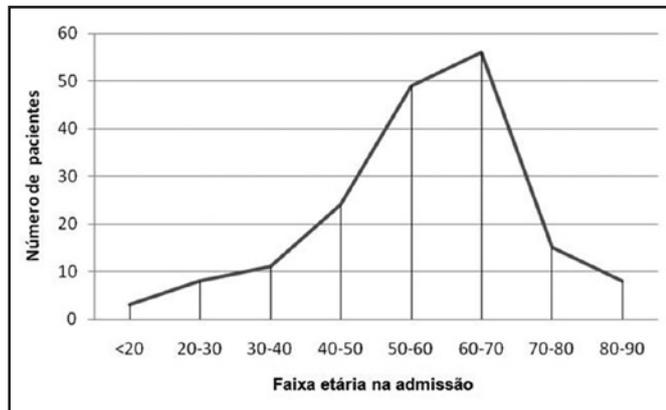


Gráfico 2 – Faixa etária dos pacientes na admissão ao programa dialítico nos últimos 10 anos.

Quando se comparou os pacientes que foram a óbito com os sobreviventes, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao sexo e a cor entre os dois grupos ($p > 0,05$), no entanto quanto ao tipo de tratamento, nos pacientes em CAPD, observaram-se mais óbitos do que nos em hemodiálise ($p < 0,05$). Quanto às demais variáveis, não foi possível a análise estatística devido ao pequeno número de pacientes nos subgrupos.

DISCUSSÃO

As complicações cardiovasculares que culminam com o óbito incluem a insuficiência cardíaca, a doença isquêmica do miocárdio,

o acidente vascular encefálico e a doença arterial periférica, tanto na população geral como nos pacientes com doença renal dialítica¹⁶. Os mecanismos propostos para estas condições são a hipertrofia ventricular esquerda, a formação da placa aterosclerótica, a remodelação arterial, a disfunção endotelial e a inflamação, dentre outros¹⁷.

A insuficiência cardíaca congestiva e a morte súbita são as mais frequentes causas de óbitos de origem cardiovascular no paciente renal crônico em estágio avançado. Estas condições são decorrentes da doença arterial aterosclerótica que culmina com hipertrofia ventricular esquerda e comprometimento da perfusão miocárdica e risco aumentado de arritmias e de miocardiopatia isquêmica¹⁸. A literatura é unânime em apontar a causa cardiovascular como principal causa de óbito em pacientes em programa dialítico, porém há carência de estudos com elevado número de pacientes e tempo de seguimento que apontam seguramente estas causas. A maioria dos estudos é retrospectiva apresentando registros de possíveis causas de óbitos, não confirmadas por necropsia. Publicação recente que estudou 90.356 pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil entre os anos de 2000 a 2004, aponta para um aumento da prevalência e da mortalidade desta população, indicando como fatores associados à elevada mortalidade, idade avançada e diabetes *mellitus*, dentre outros, porém não esclarece as principais causas dos óbitos¹⁹.

Lorenzen e col.²⁰ em estudo prospectivo, multicêntrico, entre os anos de 2004 e 2006, observaram 70 óbitos dentre 265 pacientes, 45 decorrentes de causa cardiovascular, sendo 25 deles devido a infarto agudo do miocárdio. Nakashima e col.²¹ após seis anos de seguimento de uma população dialítica também apontaram o infarto agudo do miocárdio como principal causa de óbito cardiovascular. Neste estudo observou-se como principal causa de óbito a cardiovascular, porém não se pode precisar especificamente dentre as causas cardiovasculares, quais foram as causadoras diretas dos óbitos. Porém acredita-se que estas informações são relevantes no sentido de alerta quanto à necessidade de estratégias para reduzir o risco cardiovascular nesta população.

Mecanismos moleculares envolvidos na doença renal também participam do processo fibrótico no coração numa entidade recentemente reconhecida como síndrome cardiorenal. Na síndrome cardiorenal ocorre um desbalanço entre óxido nítrico (NO), espécies reativas do oxigênio (ROS), inflamação, ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A produção alterada de várias substâncias como a endotelina, as prostaglandinas, a vasopressina, o peptídeo atrial natriurético participa na perda da homeostasia. O processo de remodelamento inapropriado culmina com aterogênese envolvendo ambos os órgãos com consequente isquemia e falência de suas funções principais. O fenômeno de calcificação acelerada também participa deste processo²².

A angiotensina II (A II) ativa a NADPH-oxidase resultando em formação de ROS e redução da biodisponibilidade do NO. Ocorre ativação da via da NFκB que induz produção de moléculas de adesão e quimiotáticas²³⁻²⁵. A hiperatividade simpática que ocorre na doença renal e cardíaca pode ser bloqueada com bloqueio da sinalização da AII (inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da AII)²⁶. Além disto, ocorre um aumento da calcificação de coronárias e tecidos cardíacos²⁷. Elevados níveis circulantes de osteoprotegerina têm sido conside-

rados como fator de risco de calcificação vascular e mortalidade em pacientes em hemodiálise²¹. Também têm sido observados que o número e a função de células progenitoras endoteliais são reduzidos em pacientes com DRC em estágio avançado²⁰. Além disto, os eventos cardiovasculares associados com a aterosclerose são mais comumente fatais nesta população do que na população geral²⁸.

A população dialítica além de apresentar todos os fatores descritos que aumentam o risco cardiovascular, além dos fatores considerados tradicionais, apresenta dificuldades no uso de estatinas, que são importantes redutores de eventos cardiovasculares na população geral. Os resultados são conflitantes sobre o real benefício destes fármacos em pacientes com DRC em estágio avançado²⁹. Outro aspecto a ser considerado é a rápida remoção de fluidos durante as sessões de diálise que é associada com aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular³⁰.

Em outro estudo a mortalidade em pacientes diabéticos foi superior à de não diabéticos, e esta entidade vem aumentando expressivamente ao longo do tempo como causa de DRC³¹. Neste estudo a principal etiologia da doença renal entre os pacientes que foram à óbito foi o diabetes *mellitus*. Pode-se inferir que o elevado risco cardiovascular da população de diabéticos pode influenciar nas causas de óbitos na população geral dialítica.

Em outro estudo, avaliando um período de 25 anos, a mortalidade em diálise peritoneal foi superior àquela observada em hemodiálise e houve um aumento na idade de admissão ao longo do tempo³. Neste estudo entre os pacientes que evoluíram para o óbito, a idade média à admissão foi de 57 anos (predominando a faixa etária entre 60 e 70 anos), com um tempo médio de sobrevivência de 21 meses. Estes dados são preocupantes mostrando a idade avançada à admissão e o elevado risco cardiovascular nesta população. Estratégias de melhor monitoramento cardiovascular e medidas de redução de risco nos pacientes em programa dialítico são extremamente necessárias.

Neste estudo observou-se maior mortalidade entre pacientes em CAPD do que os em hemodiálise. A sobrecarga de glicose proveniente das soluções de diálise peritoneal acarreta resistência à insulina e o desenvolvimento de um perfil lipídico aterogênico. Além disto, a presença de produtos de degradação da glicose nestas soluções causa a formação de produtos finais de glicação avançada³². Espera-se ter contribuído para melhor compreensão das causas de óbitos e da elevada mortalidade observada nesta população. Novas estratégias devem ser tomadas para reduzir os fatores de risco cardiovascular e a mortalidade em pacientes com DRC em fase dialítica.

As limitações deste estudo incluem o fato de ser retrospectivo, mas os dados foram coletados pela mesma equipe que atendeu os pacientes ao longo de todo o período, minimizando o risco de erros. Como em todo estudo epidemiológico quanto à causa do óbito pode ter ocorrido alguma interpretação indevida devido à não realização de necropsia de rotina nestes pacientes.

CONCLUSÃO

Pacientes portadores de DRC em programa dialítico apresentam elevado risco cardiovascular. Com base na análise dos pacientes de um serviço de diálise do oeste do Paraná nos últimos 10 anos, pode-se afirmar que a causa de óbito mais comum nesta população é a cardiovascular, seguida de sepse.

REFERÊNCIAS

1. Ganesh SK, Hulbert-Shearon T, Port FK, et al. Mortality differences by dialysis modality among incident ESRD patients with and without coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(2):415-24.
2. Bloembergen WE, Port FK, Mauger EA, et al. Causes of death in dialysis patients: racial and gender differences. *J Am Soc Nephrol* 1994;5(5):1231-42.
3. Peres LAB, Biela R, Herrmann M, et al. Estudo epidemiológico da doença renal crônica terminal no oeste do Paraná. Uma experiência de 878 casos atendidos em 25 anos. *J Bras Nefrol* 2010;32(1):51-6.
4. Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1141-8.
5. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998;339(12):799-805.
6. Iseki K, Fukiyama K. Long-term prognosis and incidence of acute myocardial infarction in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2000;36(4):820-5.
7. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. End-stage renal disease: a state of chronic inflammation and hyperleptinemia. *Eur J Clin Invest* 2003;33(6):527-8.
8. Ritz E, McClellan WM. Overview: increased cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction: an emerging issue with far-reaching consequences. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(3):513-6.
9. Winkler K, Hoffmann MM, Krane V, et al. Apolipoprotein E genotype predicts cardiovascular endpoints in dialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2010;208(1):197-202.
10. Lee SM, Lee AL, Winters TJ, et al. Low serum uric acid level is a risk factor for death in incident hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2009;29(2):79-85.
11. Kopple JD. The phenomenon of altered risk factor patterns or reverse epidemiology in persons with advanced chronic kidney failure. *Am J Clin Nutr* 2005;81(6):1257-66.
12. Jager KJ, van Dijk PC, Dekker FW, et al. The epidemic of aging in renal replacement therapy: an update on elderly patients and their outcomes. *Clin Nephrol* 2003;60(5):352-60.
13. Menon V, Sarnak MJ, Greene T, et al. Relationship between homocysteine and mortality in chronic kidney disease. *Circulation* 2006;113(12):1572-7.
14. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(6):1048-56.
15. Seliger SL, Gillen DL, Tirschwell D, et al. Risk factors for incident stroke among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(10):2623-31.
16. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, et al. Cardiovascular diseases risk profiles. *Am Heart J* 1991;121(1 Pt 2):293-8.
17. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101(16):1899-906.
18. Guérin AP, Pannier B, Marchais SJ, et al. Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15(2):105-10.
19. Chergiglia ML, Machado EL, Szuster DA, et al. Epidemiological profile of patients on renal replacement therapy in Brazil, 2000-2004. *Rev Saude Publica* 2010;44(4):639-49.
20. Lorenzen J, David S, Bahlmann FH, et al. Endothelial progenitor cells and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease--a prospective follow-up study. *PLoS One* 2010;5(7):e11477.
21. Nakashima A, Carrero JJ, Qureshi AR, et al. Plasma osteoprotegerin

- in, arterial stiffness, and mortality in normoalbuminemic Japanese hemodialysis patients. *Osteoporos Int* 2010 (in press).
22. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, et al. The severe cardio-renal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005;26(1):11-7.
 23. Tojo A, Onozato ML, Kobayashi N, et al. Angiotensin II and oxidative stress in Dahl Salt-sensitive rat with heart failure. *Hypertension* 2002;40(6):834-9.
 24. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Egido J. Angiotensin III increases MCP-1 and activates NF-KappaB and AP-1 in cultured mesangial and mononuclear cells. *Kidney Int* 2000;57(6):2285-98.
 25. Pueyo ME, Gonzales W, Nicoletti A, et al. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(3):645-51.
 26. Klein IH, Ligtenberg G, Oey PL, et al. **Enalapril and losartan** reduce sympathetic hyperactivity in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(2):425-30.
 27. Coen G, Pierantozzi A, Spizzichino D, et al. Risk factors of one year increment of coronary calcifications and survival in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2010;11:10.
 28. Drüeke TB, Massy ZA. Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. *Nat Rev Nephrol* 2010 (in press).
 29. **Gluba A, Rysz J, Banach M. Statins in patients with chronic kidney disease: why, who and when?** *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(16):2665-74.
 30. Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int* 2010 (in press).
 31. Peres LA, Matsuo T, Delfino VD, et al. Increase in prevalence of diabetes mellitus as a cause of dialytic end-stage renal disease: analysis of 20 years in the west regional of Paraná. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(1):111-5.
 32. Krediet RT, Balafa O. Cardiovascular risk in the peritoneal dialysis patient. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(8):451-60.